



Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Instituto do Coração Edson Saad

Programa de Pós-Graduação em Medicina

Mestrado em Cardiologia

COVID-19 E INJÚRIA MIOCÁRDICA: troponina cardíaca I ultrasensível e sua implicação em morbimortalidade

Jorge Henrique Paiter Nascimento

RIO DE JANEIRO

2021

Jorge Henrique Paiter Nascimento

COVID-19 E INJÚRIA MIOCÁRDICA: troponina cardíaca I ultrasensível e sua implicação em morbimortalidade

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina, Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Cardiologia

Orientadores:

Professora Doutora Gláucia Maria Moraes de Oliveira

Professor Doutor Basílio de Bragança Pereira

Rio de Janeiro

2021

Jorge Henrique Paiter Nascimento

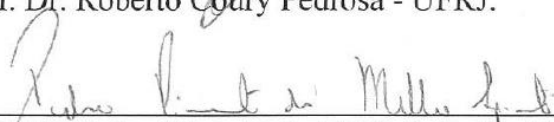
COVID-19 E INJÚRIA MIOCÁRDICA: troponina cardíaca I ultrasensível e sua implicação em morbimortalidade

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina, Instituto do Coração Edson Saad, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Cardiologia

Aprovada em março de 2021,



Prof. Dr. Roberto Coury Pedrosa - UFRJ.



Prof. Dr. Pedro Pimenta de Mello Spinetti - UERJ.



Prof. Dr. Paolo Blanco Villela - UFRJ.

AGRADECIMENTO

Dedico este trabalho à minha família que, desde muito cedo, mostrou-me que a busca pelo desenvolvimento pessoal e profissional dependem de resiliência e perseverança. Resiliência para se adaptar às mudanças e perseverança para que não se perca a constância. Rogo para que eu permaneça sempre em caminho de virtude e ética. Agradeço aos meus pais, Jorge Luis e Leila Maria, por permanecerem junto de mim; oferecendo apoio quando possível e correção quando necessário. Agradeço aos meus padrinhos, Fabio Haddad e Cristiane Maria, por serem um porto de segurança para o qual eu posso voltar. Nestes tempos difíceis em que o isolamento se impõe, a COVID-19 também se abateu sobre mim, e naqueles dias difíceis tive a angústia minimizada pela presença de minha amiga e companheira; obrigado Luiza Vettorazzo.

Registro a minha gratidão ao Dr. João Petriz e ao Dr. Plínio Resende por orientarem com paciência a minha jornada profissional e pessoal. O momento é oportuno para lembrar do Dr. Bruno Ferraz que, no princípio da minha formação, fez surgir o interesse pela produção científica que se concretiza hoje. Aos meus orientadores, Profa. Gláucia Maria Moraes de Oliveira e Prof. Basílio de Bragança Pereira, agradeço por todo o incentivo e suporte para este e muitos outros trabalhos. Sou grato a professora Emília Matos por sua dedicação ao ensino e orientação da ciência estatística. Aos queridos amigos, Rafael Lessa e Luiz Simvoulidis, sou grato pela amizade e apoio. Por fim, mas não menos importante, agradeço a todos os amigos que participaram desta jornada.

COVID-19 E INJÚRIA MIOCÁRDICA: troponina cardíaca I ultrasensível e sua implicação em morbimortalidade

Jorge Henrique Paiter Nascimento

A injúria miocárdica aguda (IMA) é uma complicação frequente na COVID-19 grave e está associada a piores desfechos clínicos. A dosagem de troponina I ultrasensível (TnI US), neste cenário, pode ser utilizada de forma complementar à avaliação clínica na estratificação de risco. Objetivos. Descrever a incidência e os preditores de IMA nos pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) por COVID-19 grave. Analisar a associação entre a elevação de TnI US, determinado um valor de corte para este biomarcador, e complicações clínicas durante a internação, mortalidade intra-hospitalar e mortalidade tardia. Métodos. Estudo de coorte retrospectiva com pacientes internados em UTI por COVID-19 entre março e julho de 2020. IMA foi definida pela elevação de TnI US com variação evolutiva na sua dosagem durante a internação. As variáveis numéricas são expressas por mediana com intervalo interquartil; as categóricas por frequência absoluta e relativa. A distribuição e associação das variáveis foram comparadas entre os grupos com e sem IMA. Curva ROC com índice de Youden foi utilizada na avaliação do pico de TnI US quanto à mortalidade intra-hospitalar e função de sobrevivência foi estimada pelo método de Kaplan-Meier. Regressões de Cox univariada e multivariada com ou sem regularização por *Elastic Net* foram utilizados para identificar os preditores à ocorrência de IMA e a sua associação com os desfechos clínicos selecionados. Resultados. Foram incluídos nesta pesquisa 190 pacientes, 59,47% do sexo masculino, com medianas de idade 73,2 anos [59,3-81,6] e índice de massa corporal de 28,0 Kg/m² [25,0-33,0]. IMA estava presente em 54,7% da amostra; foram preditores independentes à sua ocorrência: idade ($p=0,010$), hipertensão arterial ($p=0,007$) e doença renal crônica ($p=0,004$). Pacientes com IMA tiveram menores taxas de sobrevivência intra-hospitalar ($p<0,001$) e sobrevivência hospitalar livre de suporte ventilatório invasivo (SVI), suporte farmacológico hemodinâmico (SFH) ou terapia renal substitutiva ($p=0,026$). Ocorreram 3 óbitos até 6 meses após alta hospitalar. Conclusão. Foi observada elevada incidência de IMA na COVID-19 grave e os fatores de risco associadas à sua ocorrência foram idade avançada, hipertensão arterial e doença renal crônica. IMA foi associada a maior mortalidade intra-hospitalar e outras complicações clínicas. Aumentos de TnI US ($> 2 \times$ LSN) foram suficientes para prever mortalidade intra-hospitalar e o uso de SVI, SFH e terapia renal substitutiva. Mortalidade tardia foi baixa em até 6 meses após a alta hospitalar, ocorrendo por sepse em sua totalidade.

Palavras-chave. COVID-19; injúria miocárdica; troponina cardíaca; mortalidade; morbidade.

COVID-19 AND MYOCARDIAL INJURY: cardiac troponin I ultra-sensitive and its implication in morbidity and mortality

Jorge Henrique Paiter Nascimento

Acute myocardial injury (IMA) is a frequent complication in severe COVID-19 and is associated with worse clinical outcomes. The dosage of ultra-sensitive troponin I (TnI US), in this scenario, can be used in a complementary way to clinical assessment in risk stratification. Goals. Describe the incidence and predictors of AMI in patients admitted to the intensive care unit (ICU) for severe COVID-19. To analyze the association between the elevation of TnI US, determined a cutoff value for this biomarker, and clinical complications during hospitalization, in-hospital mortality and late mortality. Methods. Retrospective cohort study with patients admitted to the ICU by COVID-19 between March and July 2020. IMA was defined by the elevation of TnI US with evolutionary variation in its dosage during hospitalization. Numerical variables are expressed as medians with interquartile ranges; categorical by absolute and relative frequency. The distribution and association of variables were compared between groups with and without IMA. ROC curve with Youden index was used to assess the peak of TnI US for in-hospital mortality and survival function was estimated by the Kaplan-Meier method. Cox univariate and multivariate regressions with or without regularization by Elastic Net were used to identify predictors of the occurrence of IMA and its association with the selected clinical outcomes. Results. 190 patients were included in this research, 59.47% male, with median age 73.2 years [59.3-81.6] and body mass index of 28.0 Kg / m² [25.0-33.0]. IMA was present in 54.7% of the sample; were independent predictors of its occurrence: age ($p = 0.010$), arterial hypertension ($p = 0.007$) and chronic kidney disease ($p = 0.004$). Patients with IMA had lower rates of in-hospital survival ($p < 0.001$) and hospital survival free of invasive ventilatory support (SVI), hemodynamic pharmacological support (SFH) or renal replacement therapy ($p = 0.026$). There were 3 deaths within 6 months after hospital discharge. Conclusion. A high incidence of IMA was observed in severe COVID-19 and the risk factors associated with its occurrence were advanced age, arterial hypertension and chronic kidney disease. IMA was associated with higher in-hospital mortality and other clinical complications. Increases in TnI US ($> 2x$ ULN) were sufficient to predict in-hospital mortality and the use of SVI, SFH and renal replacement therapy. Late mortality was low up to 6 months after hospital discharge, occurring due to sepsis in its entirety.

Keywords. COVID-19; myocardial injury; cardiac troponin; mortality; morbidity.

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO	08
2. REVISÃO DA LITERATURA	10
3. ASPECTOS DO PROJETO	20
4. OBJETIVOS	22
5. MÉTODOS	23
6. RESULTADOS	29
7. DISCUSSÃO	40
8. CONCLUSÃO	46
9. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	47
10. TRABALHOS VINCULADOS	55
11. ANEXO I	56
12. ANEXO II	61
13. ANEXO III	63
14. ANEXO IV	64
15. ANEXO V	72
16. ANEXO VI	77

1. INTRODUÇÃO

A infecção causada pelo novo coronavírus, designado como SARS-CoV-2, ocasiona a doença coronavírus 2019 (COVID-19) que rapidamente se espalhou por todo mundo e resultou em uma emergência em saúde pública. O impacto no sistema de saúde brasileiro foi enorme com mais de 8 milhões de casos confirmados e cerca de 200 mil óbitos até janeiro de 2021 de acordo com dados divulgados pelo Ministério da Saúde (MS). Embora a maioria dos casos sejam leves, uma quantidade significativa de pacientes infectados requer internação hospitalar. Um grande estudo publicado recentemente por Otávio T. Ranzani e colaboradores, revisando 250 mil internações por COVID-19 entre os meses de fevereiro e agosto de 2020, observou que a taxa de hospitalização variou de 32% a 71% entre as principais capitais brasileiras com 39% de todos os casos no país requerendo internação em unidade de terapia intensiva (UTI). A mortalidade intra-hospitalar foi de 38%, sendo maior nos pacientes admitidos em UTI.¹

Os pacientes com apresentação clínica moderada a grave, definida pelo acometimento pulmonar extenso com hipoxemia e/ou outras disfunções orgânicas, compõe a maior parte das hospitalizações por COVID-19.² A principal indicação de internação em UTI é a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Nestes pacientes o acometimento cardíaco não é raro, sendo frequente a ocorrência de injúria miocárdica aguda (IMA). Tal condição é reconhecida quando ao menos uma dosagem de troponina encontra-se acima do limite superior da normalidade (LSN) e ocorre variação dos seus níveis séricos em momentos distintos de aferição.³ Revisão da literatura considera que a incidência de IMA pode variar entre 7% e 28% em pacientes hospitalizados a algumas fontes sugerem correlação com piores desfechos clínicos.^{4; 5; 6} Todavia, de acordo com o Colégio Americano de Cardiologia, a real incidência desta complicação é subestimada; podendo ser maior conforme o perfil de gravidade da doença e ao uso de ensaios de troponina de alta sensibilidade.⁷

Nos pacientes infectados por SARS-CoV-2 em estado crítico, postula-se que o principal mecanismo fisiopatológico seja a combinação entre uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada e um estado favorável a maior coagulação sanguínea.⁸ Portanto, a avaliação clínica destes pacientes pode ser complementada por exames laboratoriais representativos dos processos mencionados anteriormente. Frequentemente são utilizados a proteína C – reativa (PCR) e o D-dímero, respectivamente, como marcadores de inflamação e trombose. Neste mesmo sentido, em razão da alta frequência de IMA neste perfil de paciente, o uso da troponina cardíaca também poderia ser utilizado como um biomarcador adicional na monitorização e

estratificação de risco. Giuseppe Lippi e Mario Plebani, em sua pesquisa, revisaram 217 artigos em busca de testes laboratoriais com relevância prognóstica à COVID-19. No entanto, 206 artigos foram excluídos por descrição incompleta ou inadequada dos métodos empregados. Nos 11 artigos restantes, confirmaram a importância da PCR, d-dímero e troponina cardíaca como indicadores de eventos adversos nos pacientes infectados pelo novo coronavírus.⁵

Gustavo Almeida Junior e colaboradores, em estudo pioneiro no Brasil com 183 pacientes internados por COVID-19 em hospital terciário localizado no Rio de Janeiro, avaliaram a associação entre troponina T ultrasensível e o desfecho combinado de morte ou necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI). Concluiu que a elevação deste biomarcador corresponde ao risco de 1,13 vezes mais chances (IC 95% 1,05-1,21) em apresentar o desfecho selecionado.⁹ Todavia, incluiu pacientes com diferentes perfis de gravidade localizados em enfermaria ou UTI. O envolvimento cardíaco na COVID-19 é de fato uma realidade, porém a verdadeira incidência de IMA na população sob maior risco internada em terapia intensiva e o seu potencial valor preditivo à ocorrência de piores desfechos clínicos ainda permanecem incertos e precisam ser melhor avaliados.

Na presente pesquisa, buscou-se analisar a IMA em amostra de pacientes infectados pelo novo coronavírus com maior perfil de gravidade utilizando ensaios de troponina I ultrasensível (TnI US). Desta forma, espera-se contribuir para a compreensão da real incidência de IMA nos pacientes sob maior risco em desenvolvê-la e, por conseguinte, avaliar a magnitude de sua associação com mortalidade intra-hospitalar, mortalidade tardia e outras complicações clínicas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

A infecção humana pelo novo coronavírus foi descrita pela primeira vez em Wuhan, cidade localizada na China, ao final de 2019, como causa de um conjunto de casos de pneumonia viral. A doença causada por este vírus foi designada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como COVID-19 que na língua inglesa representa a expressão: “*coronavirus disease 2019*”. Resultou em uma epidemia por todo o território chinês que rapidamente se espalhou e deu origem a uma pandemia global. A COVID-19 em janeiro de 2020 já era declarada como uma emergência em saúde pública de interesse internacional.¹⁰

A importância como emergência em saúde pública reside no fato da rápida disseminação viral com casos confirmados em todos os continentes, exceto na Antártida, trazendo devastador impacto econômico e social. Até a última contagem, realizada em janeiro de 2021, haviam mais de 80 milhões de casos em todo o mundo e quase 8 milhões de casos no Brasil. Desde o início da pandemia somaram-se aproximadamente 2 milhões de óbitos, destes, cerca de 200 mil ocorreram no Brasil.^{11; 12} De acordo com fontes internacionais, no início de janeiro de 2021, ainda são reportados cerca de 700 mil novos casos de infecção viral pelo novo coronavírus, destes, pouco mais de 60 mil ocorreram no Brasil.¹³ Mais de um ano se passou desde o surto de pneumonia viral iniciado na China e, em todo o mundo, os esforços na prevenção e tratamento da COVID-19 não cessaram.

Os coronavírus compõem uma importante família viral do tipo RNA de patógenos humanos e animais. Avanços no campo da virologia permitiram, através do sequenciamento do genoma e análise filogenética, identifica-los como um betacoronavírus no mesmo subgênero do vírus da síndrome respiratória aguda grave. Desta forma, foi proposto que o novo coronavírus seja designado como SARS-CoV-2 que na língua inglesa representa a expressão: “*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*”.¹⁴ De maneira comum a este subgênero, na infecção pelo SARS-CoV-2 a principal via pela qual o vírus ganha o interior celular é através do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (rECA2).¹⁵ Todavia, assim como outros vírus, o SARS-CoV-2 possui a capacidade de evoluir com o tempo e suas variações podem influenciar no potencial de transmissão e implicação clínica.



Figura 1. Retrato da pandemia por COVID-19 em janeiro de 2021. Expressão do total de casos acumulados de infecção pelo novo coronavírus.¹³

A compreensão do risco de transmissão ainda está em construção, contudo, a rota de pessoa para pessoa através de gotículas contaminadas dispersas no ar é considerada como a principal forma de disseminação viral. Também é reconhecido que o contato de um indivíduo saudável com superfícies contaminadas pode resultar em infecção pelo SARS-CoV-2.¹⁶ O período de infecciosidade ainda é incerto, mas parece ter início antes dos primeiros sintomas e aumenta seu potencial durante a fase sintomática. Após 7 a 10 dias de COVID-19 “não-grave” a infectividade para outros indivíduos imunocompetentes é inexpressiva, mas para os casos de doença grave ou outros indivíduos suscetíveis o risco parece se estender a um período maior de até 20 dias.^{17; 18; 19} O período de incubação na maioria dos casos corresponde de 4 a 5 dias após a exposição, mas pode se estender por até 14 dias.^{20; 21}

A maioria das infecções por SARS-CoV-2 se resume a indivíduos oligossintomáticos ou assintomáticos sem grandes complicações clínicas.²² Todavia, a classificação da COVID-19 de acordo com a sua gravidade é fundamental na abordagem inicial destes pacientes. A doença leve é caracterizada por síndrome febril e sintomas de infecção do trato respiratório superior;

condução em nível ambulatorial é suficiente para a maioria dos casos. O início de dispneia reclassifica o paciente para doença moderada e a presença de hipoxemia e/ou necessidade de qualquer método de suporte ventilatório com oferta de oxigênio suplementar define a doença grave.² Relatos da literatura sugerem que até 20% dos indivíduos infectados com doença moderada a grave requerem hospitalização. Destes, até 25% necessitam de cuidados em unidade de terapia intensiva (UTI).^{2; 23} Estas taxas podem variar de acordo com características regionais, uma vez que dependem de fatores como média de idade da população, prevalência de outras comorbidades, critérios para admissão em UTI e disponibilidade de leitos de internação.^{2; 23; 24}

O curso da doença em pacientes com COVID-19 moderada a grave pode apresentar importantes complicações clínicas, a mais comum é a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Registros dos Estados Unidos apontam que 12 a 24% dos pacientes hospitalizados necessitaram de suporte ventilatório invasivo.^{25; 26} O acometimento cardíaco de pacientes em estado crítico por COVID-19 não é incomum e abrange uma grande variedade de apresentações. Revisão da literatura mostrou que a incidência de injúria miocárdica em pacientes hospitalizados pode variar de 7 a 28% com algumas fontes sugerindo correlação com piores desfechos clínicos.^{4; 5; 6} Postula-se que a infecção por SARS-CoV-2, nos casos graves, envolva uma intensa resposta inflamatória sistêmica aliada a um estado de hipercoagulabilidade como mecanismo fisiopatológico fundamental ao desenvolvimento desta e de outras complicações clínicas.^{8; 27} Na população de pacientes com doença grave, o resultado final e mais devastador da infecção pelo novo coronavírus é a disfunção orgânica múltipla com elevada taxa de mortalidade. Infecções secundárias em ambiente hospitalar também são frequentemente relatadas.

A abordagem específica para tratamento da COVID-19 ainda é incerta tanto no seguimento ambulatorial quanto no hospitalar. Contudo, existem estudos para pacientes hospitalizados em estado grave que sugerem benefício em redução de mortalidade com o uso da dexametasona naqueles com hipoxemia e/ou em uso de suporte ventilatório com oxigênio suplementar e possível benefício clínico com o uso de remdesivir em pacientes selecionados em uso apenas de oxigênio suplementar em baixo fluxo. Nenhuma outra terapia se mostrou eficaz até o momento.^{28; 29} Diante do exposto, parece razoável que uma abordagem baseada em riscos e viabilidade econômica restrinja o uso de outras modalidades terapêuticas a pacientes selecionadas para ensaios clínicos controlados.

A terapia anticoagulante, na ausência de contraindicação, pode ser considerada na COVID-19 grave com indícios de coagulopatia induzida pela sepse e/ou com D-dímero muito

elevado.^{8; 30} Outras modalidades terapêuticas inespecíficas podem e devem ser indicadas como resposta a ocorrência de complicações clínicas. Consenso de especialistas sugerem que o uso de antimicrobianos não deve ser rotineiro; sua indicação reside principalmente na suspeita clínica de infecção secundária. Por fim, cabe ressaltar que pacientes em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) não devem ter o tratamento suspenso em razão da infecção pelo SARS-CoV-2.

Foi especulado que pacientes em uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores dos receptores de angiotensina estão sob risco de desenvolverem desfechos adversos em razão de atuarem nos receptores responsáveis pela inclusão viral no meio intracelular, mas não há evidências clínicas que suportem tal teoria.³¹ Pesquisadores do grupo BRACE CORONA conduziram no Brasil um ensaio clínico com 659 pacientes hospitalizados por COVID-19 leve a moderada e que faziam uso de BRA ou IECA antes da internação. Os pacientes foram randomizados para continuação ou descontinuação do tratamento com estes medicamentos. A comparação entre os dois grupos mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa em progressão da doença, tempo de internação hospitalar ou mortalidade por todas as causas. Tais achados justificam a não suspensão rotineira destes medicamentos em pacientes hospitalizados por COVID-19 leve a moderada sem contraindicação a continuação da terapia.³²

O manejo clínico de pacientes hospitalizados por COVID-19 depende da adequada classificação de gravidade da doença. A abordagem inicial e a monitorização destes pacientes requerem vigilância e busca ativa por sinais de disfunção orgânica e outras complicações. Tradicionalmente são utilizados marcadores laboratoriais de inflamação, mas existem dados que suportam outros biomarcadores como indicadores prognósticos. A ocorrência de injúria miocárdica na doença grave não é incomum e, portanto, a dosagem sérica de troponina cardíaca pode ser um promissor indicador prognóstico com utilidade na estratificação de risco dos pacientes hospitalizados.

2.1. COVID-19 NO BRASIL NO MUNDO

A pandemia pelo novo coronavírus se estende a todos os continentes com números de casos e mortalidade ainda crescentes (figura 2), até janeiro de 2021, o Brasil ocupa a 3ª posição entre os países com maior número de casos confirmados e a 2ª posição com maior número de mortes em razão de COVID-19 (figura3).¹²

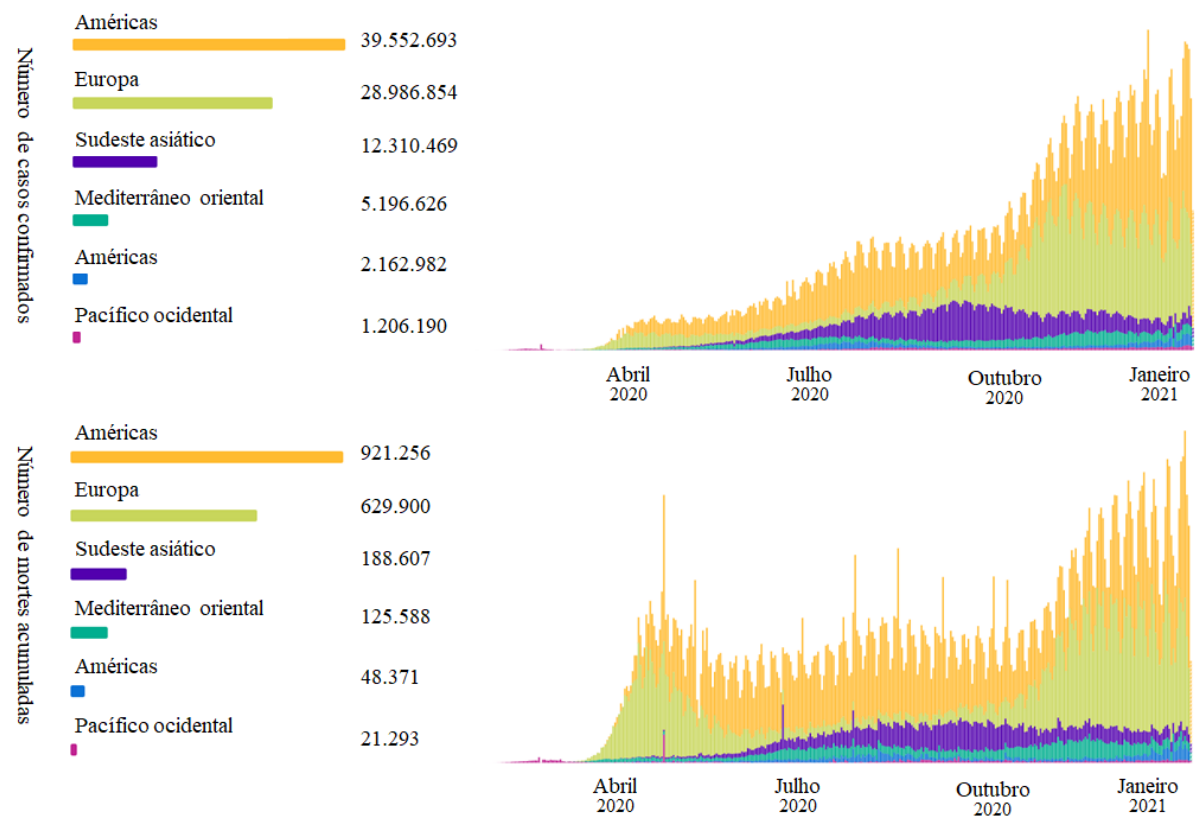


Figura 2. Número de casos e mortes acumulados por COVID-19 no mundo até janeiro de 2021.

Classificação dos países de acordo com número de casos confirmados por COVID-19 até janeiro de 2021.



Classificação dos países de acordo com número de mortes confirmadas por COVID-19 até janeiro de 2021.

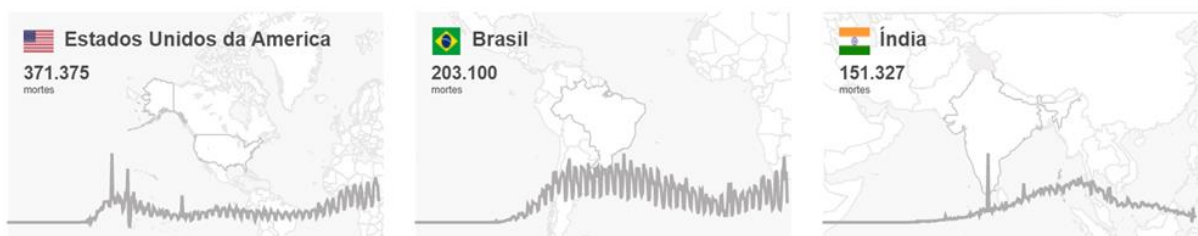


Figura 3. Classificação dos principais países com maior número de casos confirmados e morte por COVID-19 até janeiro de 2021.

No Brasil, até janeiro de 2021, a pandemia de COVID-19 somou mais de 8 milhões de casos confirmados e cerca de 200 mil óbitos; as regiões mais afetadas foram a sudeste (2.871.023 casos confirmados e 93.240 óbitos), nordeste (1.971 casos confirmados e 49.014 óbitos) e sul (1.479.489 casos confirmados e 23.943 óbitos).¹¹ Otávio T. Ranzani e colaboradores revisaram 250 mil hospitalizações por COVID-19 entre os meses de fevereiro e agosto de 2020 e puderam concluir que a taxa de hospitalização variou de 32-71% entre as principais capitais brasileiras. A média de mortalidade intra-hospitalar no Brasil foi de 38% nesse período. Cerca de 39% de todas as internações necessitaram em algum momento de cuidados em UTI. A mortalidade ocorrida em UTI (47.002 [59%] de 79.687 pacientes) foi superior a encontrada nas enfermarias (29.361 [29%] de 125.806 pacientes). Aproximadamente 70% dos pacientes preencheram critérios para SDRA, em que 49% receberam suporte ventilatório não invasivo e 23% suporte ventilatório invasivo (SVI). A mortalidade foi consideravelmente elevada nos pacientes que fizeram uso de SVI (36.046 [80%] de 45.205 pacientes).¹

2.2. ACOMETIMENTO SISTÊMICO NA COVID-19 E BIOMARCADORES DE GRAVIDADE

A COVID-19 pode ser dividida em fases de apresentação clínica de acordo com a extensão e gravidade do processo inflamatório e disfunção orgânica. Nos primeiros dias após ocorrer a infecção por SARS-CoV-2, os pacientes não costumam exibir marcadores clínicos ou laboratoriais que denotam maior gravidade (fase I). A tempestade de citocinas (fase III), que ocorre em um intervalo médio de 5 dias após o desenvolvimento de pneumonia viral (fase II), marca o período de maior estresse inflamatório e potencial deterioração clínica. Portanto, o caráter evolutivo desta doença pode ao menos em teoria justificar a necessidade de dosagens seriadas de marcadores inflamatórios e trombóticos.³³

A apresentação clínica grave da COVID-19 pode ocorrer em indivíduos previamente saudáveis de qualquer idade. Porém, parece haver maior risco em adultos com idade avançada, obesidade com índice de massa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, tabagistas e portadores de certas comorbidades como doença cardiovascular, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus.^{34; 35} O manejo clínico pode ser influenciado positivamente pela adequada classificação de risco no momento da admissão hospitalar e requer monitorização de parâmetros clínicos com apoio em exames complementares na identificação precoce do desenvolvimento de disfunções orgânicas ou ocorrência de outras complicações.²

Uma meta-análise envolvendo 16 estudos com um total de 3.962 pacientes foi capaz de demonstrar a associação entre marcadores inflamatórios elevados e a gravidade da infecção por SARS-CoV-2. Além disso, os sobreviventes tiveram um nível mais baixo de interleucina-6 do que os não sobreviventes ($p < 0,001$).³⁶ A resposta inflamatória sistêmica, frequentemente presente em pacientes com infecções em estado crítico, pode resultar em lesão endotelial com consequente aumento na produção de fatores pró-coagulantes e redução da fibrinólise endógena.³⁷ De fato, pode ocorrer uma interação cruzada entre inflamação e coagulação na infecção grave por COVID-19, com o processo inflamatório induzindo a produção de fatores de coagulação e o estado de hipercoagulabilidade gerado acentuando a atividade inflamatória em um circuito de alimentação mútua.^{38; 39}

Nascimento JHP e colaboradores, a partir de revisão da literatura, propuseram que o novo coronavírus ativa o processo inflamatório e trombótico. A infecção por ele causada estaria relacionada ao aumento de citocinas inflamatórias (tempestade de citocinas) e distúrbios da coagulação com predisposição a formação de trombos. As células mononucleares interagem com as plaquetas ativadas e a cascata da coagulação, que ativam as células inflamatórias por meio da ligação da trombina e do fator tecidual com receptores específicos ativados por protease e da ligação da fibrina ao receptor Toll-like 4. A ativação das células inflamatórias resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, que levam a comprometimento das vias normais da coagulação e interrupção da fibrinólise. De acordo com o seu ponto de vista, o mecanismo fisiopatológico na infecção grave por SARS-CoV-2 pode ser resumido de acordo com a figura 4.⁸

Portanto, postula-se que a infecção por SARS-CoV-2, nos casos graves, envolva como mecanismo fisiopatológico principal uma intensa resposta inflamatória sistêmica aliada a um estado de hipercoagulabilidade.^{8; 27} Estratégia baseada na monitorização de parâmetros laboratoriais que podem refletir este mecanismo fisiopatológico vem sendo usada na prática clínica para estimativa de risco e acompanhamento de pacientes infectados pelo novo coronavírus. Desta forma, a utilização de marcadores inflamatórios (p. ex.: proteína C-reativa, ferritina, interleucina-6 e fator de necrose tumoral-alfa) e o D-dímero que, como é um produto da degradação de fibrina, pode indicar estado de hipercoagulabilidade.^{40; 41; 42} Outras alterações laboratoriais, como a baixa contagem de linfócitos e a elevação de desidrogenase láctica, também são utilizados como possíveis indicadores prognósticos.⁴³

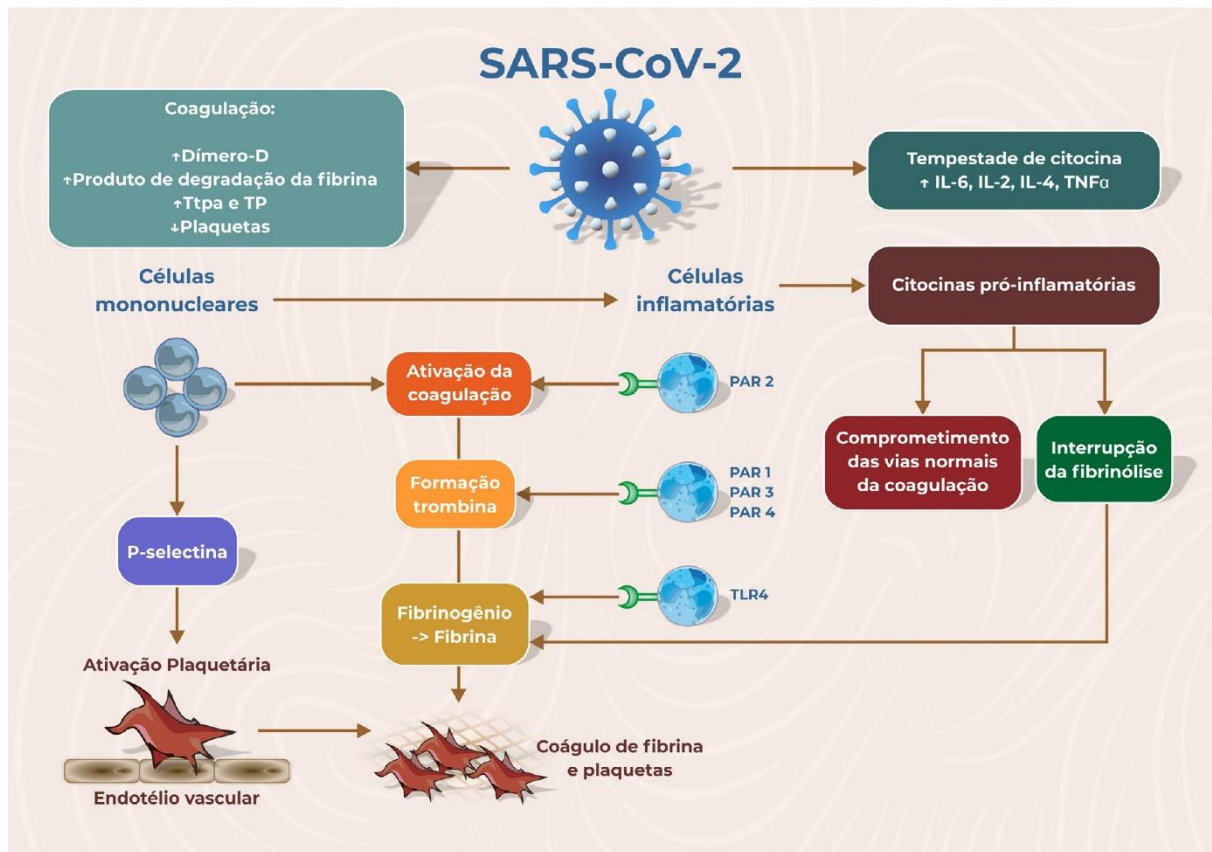


Figura 4. COVID-19 grave e a interação entre inflamação e coagulação. PAR: receptor ativado por protease; TLR4: receptor Toll-like 4; Ttpa: tempo de tromboplastina parcial ativada; TP: tempo de protrombina; IL: interleucina; TNF α : fator de necrose tumoral- α . Figura adaptada de: Levi M e colaboradores.^{37; 38}

2.3. ACOMETIMENTO CARDÍACO NA COVID-19 E TROPONINA

O acometimento cardíaco nos pacientes infectados pelo novo coronavírus é mais frequente na apresentação grave da doença, sendo a injúria miocárdica aguda a complicação mais comum nesta população.^{4; 5; 6} Esta condição é definida por valores de troponina acima do limite superior da normalidade com elevação ou redução comparativa de seus níveis em duas ou mais aferições.³ Diferentes mecanismos fisiopatológicos podem explicá-la, mas não são totalmente conhecidos em virtude do cenário de pandemia com limitação de recursos e restrição de exames complementares para minimizar a disseminação do vírus em ambiente hospitalar. As causas mais plausíveis de injúria miocárdica nos pacientes com COVID-19 incluem miocardite, hipoxemia, cardiomiopatia por estresse, *cor pulmonale* agudo e isquemia miocárdica causada por disfunção microvascular ou doença arterial coronariana epicárdica. Todavia, a contribuição isolada de cada causa à injúria miocárdica ainda não foi determinada. Um resumo dos mecanismos capazes de causar a lesão dos cardiomiócitos e, por conseguinte, elevação de troponina é apresentado na figura 2.^{44; 45; 46}

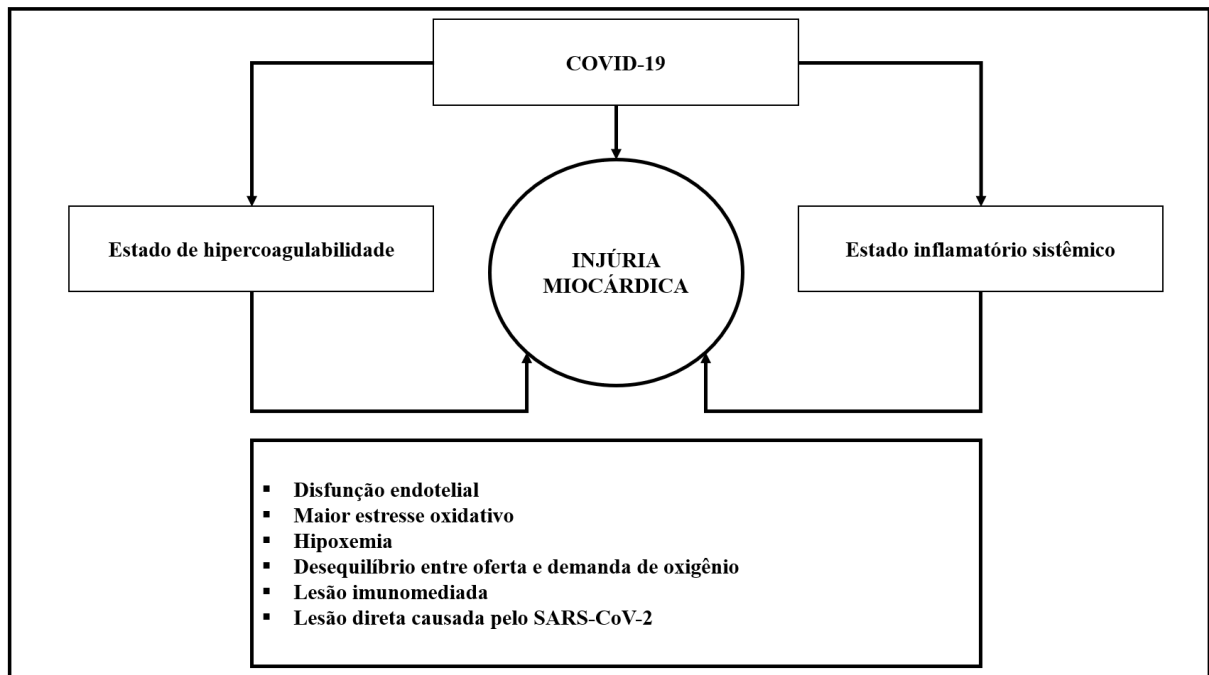


Figura 5. Injúria miocárdica e COVID-19. Resumo de mecanismos fisiopatológicos à ocorrência de elevação da troponina cardíaca na infecção por SARS-CoV-2.

Uma meta-análise de 4 estudos chineses com número total de 341 pacientes, 123 destes com COVID-19 grave, mostrou associação entre troponina I elevada e piores desfechos clínicos. Descrevendo a ocorrência de injúria miocárdica aguda entre 8% a 12% nos pacientes infectados pelo novo coronavírus.⁵ Estudo brasileiro retrospectivo, compreendendo 183 pacientes hospitalizados por COVID-19 em enfermaria ou UTI, também mostrou que a troponina T se correlacionou com maior mortalidade intra-hospitalar ou necessidade de suporte ventilatório invasivo.⁹ A análise dos especialistas Sandoval Y e Jaffe AS, pelo Colégio Americano de Cardiologia, reforça a elevada ocorrência de injúria miocárdica aguda na infecção pelo novo coronavírus e considera que a exata frequência ainda é incerta e difícil de ser determinada devido às muitas variações nos ensaios de troponina cardíaca. Sua principal ponderação é que a incidência de IMA será tão maior quanto a gravidade da população estudada bem como no uso de ensaios de troponina com alta sensibilidade.⁷

A repercussão do uso de ensaios de alta sensibilidade de troponina cardíaca quando comparados aos ensaios convencionais já se mostrou com maior clareza na síndrome coronariana sem elevação de segmento ST; onde o uso de troponina ultrasensível permitiu a maior identificação de injúria miocárdica com valor prognóstico relevante a curto e longo

prazos.⁴⁷ Da mesma forma, o uso de ensaios de troponina ultrasensível na COVID-19 pode impactar na identificação de um número maior de casos com injúria miocárdica aguda. O que pode ser ainda maior quando a pesquisa é realizada com pacientes em estado crítico. Contudo, a sua frequência especificamente nesta população de maior gravidade e a associação com piores desfechos clínicos ainda permanece pouco estudada no Brasil. Nascimento JHP e colaboradores, em pesquisa exploratória com 61 pacientes infectados pelo novo coronavírus e hospitalizados em UTI brasileira, utilizando ensaio de troponina I ultrasensível mostrou uma frequência consideravelmente mais alta de injúria miocárdica aguda (36% da amostra) e menor sobrevivência intra-hospitalar no grupo de pacientes com TnI US elevada.⁴⁸

Evidências apontam que a ocorrência de injúria miocárdica aguda é frequente em população hospitalizada em estado crítico e sem evidência clínica de isquemia miocárdica; reforçando a hipótese de que o principal mecanismo de elevação da troponina cardíaca seja de etiologia inflamatória secundária.⁴⁹ Embora não existam dados que demonstrem benefício em estratégias terapêuticas específicas para este cenário, outros mecanismos fisiopatológicos de origem isquêmica ou não podem ocasionar a elevação de troponina cardíaca e demandarem condutas específicas; como é o caso do infarto miocárdico por trombose coronariana. Diante deste cenário em que o diagnóstico diferencial nem sempre é claro, destaca-se a importância do apoio em exames complementares por imagem. No entanto, o risco de disseminação viral intra-hospitalar limita o uso desses métodos. Logo, a opinião do especialista em cardiologia pode se fazer relevante nas unidades de terapia intensiva como avaliação adicional no emprego individualizado dos recursos diagnósticos e terapêuticos voltados para a injúria miocárdica aguda.

Em conclusão, a ocorrência de injúria miocárdica nos pacientes em estado crítico não é incomum e, mesmo antes da pandemia por COVID-19, elevações nos valores de troponina eram associadas a piores desfechos clínicos.³ No passado, a pesquisa por incidência de injúria miocárdica nos pacientes internados em unidade de terapia intensiva, muitas vezes sem reconhecimento clínico, foi inesperadamente alta e com impacto negativo em morbidade e mortalidade.⁵⁰ Nestes pacientes, o valor prognóstico da troponina pode compreender desfechos clínicos de curto a longo prazo.⁵¹ A incidência de injúria miocárdica, na COVID-19 grave, por mecanismo isquêmico ou secundários diversos, não é desprezível e a elevação de troponina cardíaca nestes pacientes parece ter importante significado prognóstico.^{49; 52} Fazendo possivelmente com que a dosagem seriada de troponina cardíaca seja uma promissora ferramenta na estratificação de risco nos pacientes infectados com SARS-CoV-2.

3. ASPECTOS DO PROJETO

3.1. JUSTIFICATIVA

A infecção humana pelo novo coronavírus espalhou-se rapidamente em todos os continentes, fazendo da COVID-19 uma emergência em saúde pública com elevada morbidade e mortalidade. O reconhecimento dos indivíduos sob risco de desenvolverem a forma grave da doença é fundamental ao manejo clínico destes pacientes. A alta incidência de injúria miocárdica aguda nos pacientes em estado crítico, com reconhecido valor prognóstico, pode fazer da troponina cardíaca um importante biomarcador na estratificação de risco em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Todavia, a compreensão do tema ainda se encontra em construção com poucos dados disponíveis em registros brasileiros.

3.2. HIPÓTESE

A injúria miocárdica aguda na COVID-19 grave pode fazer da troponina cardíaca um biomarcador útil à estratificação de risco na infecção por SARS-CoV-2. Aumentos dos níveis séricos de troponina cardíaca podem estar associados à maior mortalidade intra-hospitalar e se comportarem como preditores para a necessidade de medidas avançadas de suporte de vida em unidade de terapia intensiva.

3.3. LOCAL E EQUIPE DE PESQUISA

Trata-se de um subestudo da pesquisa intitulada “Taxa de mortalidade e sobrevida dos pacientes com COVID-19 internados no centro terapia intensiva de um hospital terciário”, tendo como pesquisador principal o Dr. Rafael Lessa da Costa e instituição proponente o Instituto Unimed-Rio, aprovada pela comissão de ética e pesquisa da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) sob o número 4.036.509. O subestudo intitulado “COVID-19 e injúria miocárdica: análise da incidência e preditores da elevação de troponina cardíaca I ultrasensível na pneumonia viral por SARS-CoV-2 com sua implicação em morbimortalidade” foi planejado na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Medicina, Instituto do Coração Edson Saad, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Cardiologia por Jorge Henrique Paiter Nascimento. A presente pesquisa foi orientada pela Profa. Dra. Gláucia Maria Moraes de Oliveira e pelo Prof. Dr. Basílio de Bragança Pereira.

A pesquisa científica foi desenvolvida na unidade de terapia intensiva do Hospital Unimed-Rio destinada ao tratamento de infecções causada pelo novo coronavírus. O Hospital Unimed-Rio está localizado na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, e trata-se de uma instalação privada voltado para assistência em saúde de complexidade média a alta. Os dados foram coletados com o auxílio de colaboradores do próprio hospital e o Instituto Unimed-Rio forneceu apoio com alunos de iniciação científica. Os dados foram extraídos com auxílio de ficha apropriada para este objetivo e todos os participantes foram treinados para o uso adequado desta. A referida ficha encontra-se disponível no anexo I deste documento.

3.4. ASPECTOS ÉTICOS

Consiste em subestudo da pesquisa intitulada “Taxa de mortalidade e sobrevida dos pacientes com COVID-19 internados no centro terapia intensiva de um hospital terciário”, tendo como pesquisador principal o Dr. Rafael Lessa da Costa e instituição proponente o Instituto Unimed-Rio, aprovada pela comissão de ética e pesquisa (CEP) da Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ) sob o número 4.036.509. A presente pesquisa segue as diretrizes do estudo principal, tendo sido dada preferência ao CEP da UERJ em razão de seu uso mais rotineiro pelo Instituto Unimed-Rio. Por tratar-se de um estudo retrospectivo, houve dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo foi apoiado pelo Instituto Unimed-Rio, que forneceu recursos humanos e materiais necessários à sua realização.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivos primários

Avaliar a incidência e os preditores de injúria miocárdica aguda nos pacientes hospitalizados por pneumonia viral causada por SARS-CoV-2 e sua associação com mortalidade intra-hospitalar e mortalidade tardia. Também será avaliado o ponto de corte de troponina I ultrasensível com melhor associação à mortalidade intra-hospitalar para análise de sobrevida durante a internação hospitalar.

4.2. Objetivos secundários

Avaliar a associação de injúria miocárdica aguda na população estudada com a ocorrência de complicações clínicas e a necessidade de cuidados avançados em terapia intensiva como: suporte ventilatório invasivo (SVI), suporte farmacológico hemodinâmico (SFH) e terapia renal substitutiva (TRS). Também será avaliada associação entre a elevação de troponina I ultrasensível e os tempos de internação hospitalar e permanência em terapia intensiva.

5. MÉTODOS

5.1. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional de coorte retrospectiva composta por amostra de conveniência formada por pacientes internados em unidade de terapia intensiva do Hospital Unimed-Rio destinada ao tratamento de pacientes infectados pelo novo coronavírus entre os meses de março a julho de 2020. Foram considerados todos os casos internados em unidade de terapia intensiva com diagnóstico final confirmado de infecção pelo novo coronavírus e ao menos uma dosagem de troponina I ultrasensível. Após aprovação pelo CEP houve a revisão do sistema eletrônico de prontuários e todos os pacientes elegíveis tiveram seus números de identificação tabulados em planilha; para então terem dados clínicos e laboratoriais coletados após o término da internação. A coleta foi realizada pelos colaboradores treinados por meio de ficha padronizada que é disponibilizada para consulta como **anexo I** deste documento. Todos os colaboradores foram treinados para o preenchimento padronizado da referida ficha.

5.1.1. Critérios de inclusão e exclusão

Foram considerados como critérios de inclusão os seguintes aspectos: diagnóstico confirmado de infecção pelo novo coronavírus, internação em unidade de terapia intensiva e a dosagem de troponina I ultrasensível durante o período da internação. O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado por meio de teste molecular baseado na pesquisa de material genético viral através de reação em cadeia de polimerase nas versões convencional ou “*point of care testing*” desenvolvidos e distribuídos pela empresa “*Cepheid®*”.⁵³ A dosagem de troponina I ultrasensível ocorreu em acordo com protocolo institucional do Hospital Unimed-Rio. Em que se preconiza a primeira dosagem no momento da admissão e dosagem seriada caso a primeira esteja alterada ou diante de deterioração clínica no decorrer da internação. Foi empregado o teste “*VIDAS® High sensitive Troponin I*” desenvolvido e distribuído pela empresa “*bioMérieux®*”.⁵⁴ A metodologia empregada é a imunofluorescência (ELFA) no sistema tecnológico “*VIDAS®*”. Doença renal crônica não foi considerado como critério de exclusão pois para a definição de injúria miocárdica aguda também importa a variação de troponina, algo que pode ser caracterizado nestes pacientes sem prejuízo. Foram excluídos da presente pesquisa todos os pacientes elegíveis que não tiveram a dosagem de troponina I ultrasensível realizada durante a internação.

5.1.2. Fluxograma de recrutamento

Entre março e julho de 2020 foram internados 230 possíveis casos de COVID-19 em unidade de terapia intensiva destinada ao tratamento desta enfermidade, contudo, 28 casos não foram confirmados. Dos 202 pacientes elegíveis a participar do estudo, 12 foram excluídos por não haver dosagem de troponina I ultrasensível; resultando em uma perda de 5,9% (figura 6). Por tratar-se de estudo retrospectivo, não foi possível justificar a não dosagem de TnI US apenas por revisão do prontuário. Não foram excluídos os pacientes com doença renal crônica pois a definição de injúria miocárdica aguda envolve necessariamente a variação dos valores de troponina em análise seriada; condição que poderia ser avaliada mesmo no cenário com taxa de filtração glomerular reduzida. O tempo de seguimento do estudo compreende o período decorrido desde a internação até 6 meses completos após a alta hospitalar. A amostra desta pesquisa foi composta por pacientes internados em unidade de terapia intensiva com critérios clínicos de gravidade representados por insuficiência respiratória, instabilidade hemodinâmica ou qualquer disfunção orgânica ameaçadora à vida. Resultando na seleção de casos de moderada a alta gravidade (figura 6).

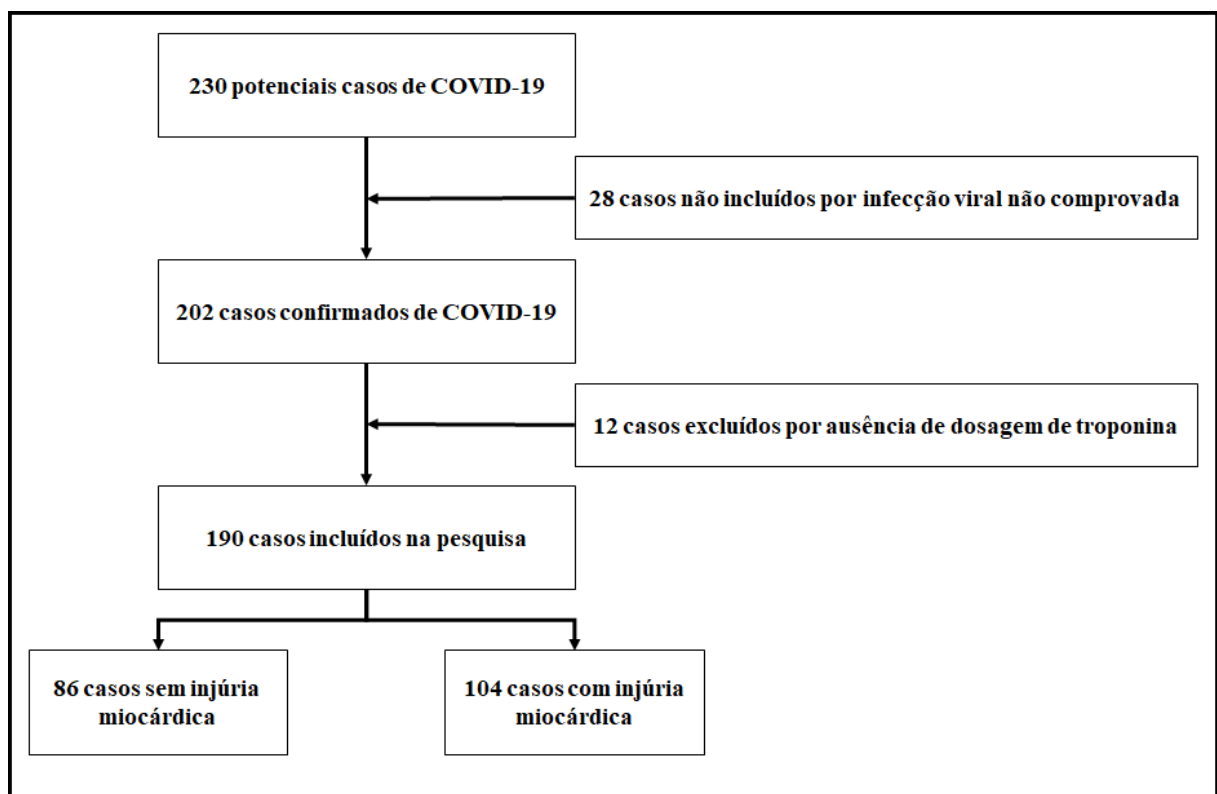


Figura 6. Fluxograma de recrutamento dos pacientes.

5.2. VARIÁVEIS

Foram coletadas um conjunto de variáveis, classificadas como características gerais ou clínicas, objetivando descrever a população do estudo. As variáveis preditoras de interesse à esta pesquisa foram a ocorrência de injúria miocárdica aguda e o nível sérico de troponina I ultrasensível. As variáveis de desfecho foram a mortalidade intra-hospitalar, mortalidade tardia, suporte ventilatório invasivo, suporte farmacológico hemodinâmico e terapia renal substitutiva. Após aprovação pelo CEP houve a revisão do sistema eletrônico de prontuários e todos os pacientes elegíveis tiveram seus números de identificação tabulados em planilha; para então terem dados clínicos e laboratoriais coletados após o término da internação. A coleta foi realizada pelos colaboradores treinados por meio de ficha padronizada que é disponibilizada para consulta como anexo I deste documento. Todos os colaboradores foram treinados para o preenchimento padronizado da referida ficha.

5.2.1. Variáveis independentes

- Idade.
Tempo decorrido desde o nascimento do indivíduo até a data de internação hospitalar que o incluiu nesta pesquisa. Será expresso em anos completos.
- Sexo.
Para fins científicos serão aceitas as opções de sexo masculino ou feminino baseando-se em características morfológicas e fisiológicas.
- Índice de massa corporal.
Estimado pela razão da massa corporal (Kg) pela área corporal (m^2).
Será expresso em Kg/m^2 .
- Tempo decorrido desde o início dos sintomas até a hospitalização.
Será expresso em dias completos.
- Tempo de internação hospitalar.
Será expresso em dias completos.
- Tempo de internação em unidade de terapia intensiva.
Será expresso em dias completos.
- Escore “*Simplified Acute Physiology Score 3*” (SAPS 3).
Escore de predição de mortalidade em pacientes internados em unidade de terapia intensiva. Calculado no momento da admissão em UTI. Esta ferramenta considera variáveis clínicas e laboratoriais. Resultado será expresso conforme valor de pontos.⁵⁵

- Nível sérico de proteína C-reativa.
Foi empregado o teste “*CRP® Ultra*” desenvolvido e distribuído pela empresa “*Ortho Clinical Diagnostics®*”. A metodologia empregada é a química seca no sistema tecnológico “*FUSION®*”. Valor de proteína C-reativa normal é inferior a 1,0 mg/dl.⁵⁶
- Nível sérico de D-dímero.
Foi empregado o teste “*HemosIL D-dimer HS 500®*” desenvolvido e distribuído pela empresa “*Werfen Medical®*”. A metodologia empregada é o ensaio imunológico de látex no sistema tecnológico “*ACL TOP®*”. Valor de D-dímero normal é inferior a 500 ng/ml.⁵⁷
- Hipertensão arterial sistêmica.
Conforme diagnóstico prévio a data de internação por médico assistente ambulatorial, uso de terapia para esta morbidade e/ou identificação de lesão em órgão-alvo. Será expresso como presente ou ausente.
- Diabetes mellitus.
Conforme diagnóstico prévio a data de internação por médico assistente ambulatorial, uso de terapia para esta morbidade e/ou identificação de lesão em órgão-alvo. Será expresso como presente ou ausente.
- Doença cardiovascular.
Conforme diagnóstico prévio a data de internação por médico assistente ambulatorial, uso de terapia para esta morbidade e/ou identificação de lesão em órgão-alvo. Será expresso como presente ou ausente.
- Doença pulmonar obstrutiva crônica.
Conforme diagnóstico prévio a data de internação por médico assistente ambulatorial, uso de terapia para esta morbidade e/ou identificação de lesão em órgão-alvo. Será expresso como presente ou ausente.
- Doença renal crônica com taxa de filtração glomerular < 60 ml/min/1,73m².
Conforme diagnóstico prévio a data de internação por médico assistente ambulatorial e/ou exames complementares anteriores. Será expresso como presente ou ausente.
- Aspectos ecocardiográficos.
Será levado em consideração avaliação qualitativa ventricular bilateral, estimativa da pressão de artéria pulmonar e avaliação do pericárdio.

5.2.2. Variáveis dependentes

- Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).
Classificada conforme resultado da razão de pressão arterial de oxigênio pela fração inspirada de oxigênio (P/F) em leve ($P/F < 300$), moderada ($P/F 200 - 300$) ou grave (<200) de acordo com o consenso de Berlim.⁵⁸
- Injúria renal aguda.
Reconhecida de acordo com parâmetros internacionais (classificação de AKIN ou RIFLE).⁵⁹
- Injúria miocárdica aguda.
Definida pela presença de pelo menos um valor de troponina cardíaca acima do limite superior da normalidade com variação para mais ou para menos em comparação seriada.³ Foi empregado o teste “VIDAS® High sensitive Troponin I” desenvolvido e distribuído pela empresa “bioMérieux®”. A metodologia empregada é a imunofluorescência (ELFA) no sistema tecnológico “VIDAS®”. Valor de troponina normal é inferior a 19 ng/l.
- Suporte ventilatório invasivo.
Compreende medida de suporte ventilatório que se faz por meio de ventiladores mecânicos através de via aérea avançada (tubo orotraqueal ou cânula de traqueostomia).
- Suporte farmacológico hemodinâmico.
Compreende medida de suporte hemodinâmico que se faz por meio de fármacos com atividade vasoconstrictora ou inotrópica.
- Terapia renal substitutiva.
Compreende modalidade de suporte em que a função renal é substituída, em caráter permanente ou não, por hemodiálise.
- Mortalidade intra-hospitalar.
Compreende todos os óbitos ocorridos durante a internação hospitalar que motivou a inclusão do paciente nesta pesquisa. Atestados de óbitos foram consultados para determinação de causas específicas.
- Mortalidade tardia.
Compreende todos os óbitos ocorridos em até 6 meses após o término da internação que motivou a inclusão do paciente nesta pesquisa. Os atestados de óbitos foram consultados para determinação de causas específicas.

5.3. Aspectos estatísticos

As variáveis categóricas foram expressas em frequências absoluta e relativa. As variáveis numéricas foram submetidas ao teste de Shapiro-Wilk para avaliação de distribuição amostral. Todas as variáveis numéricas expostas neste trabalho não apresentam distribuição normal e, por conseguinte, foram expressas através do valor de mediana com intervalo interquartil [1º quartil (Q1) – 3º quartil (Q3)]. A comparação entre as variáveis categóricas foi realizada através de teste do qui-quadrado. A comparação entre as variáveis numéricas foi realizada através de teste U de Mann-Whitney. Comparações com valores de $P < 0,05$ foram consideradas significativas. As variáveis que definem o perfil clínico e demográfico da amostra estudada foram comparadas entre os grupos com e sem injúria miocárdica e, aquelas com associação significativamente estatística, foram inseridas em modelo de regressão logística binária para verificar quais eram preditoras independentes à ocorrência de injúria miocárdica. A magnitude do efeito de cada variável foi estimada pelo cálculo da razão de chance (RC) e seus respectivos intervalos de confiança (IC) a 95%.

A análise da curva ROC (“*Receiver Operating Characteristic*”) foi realizada com auxílio do índice de Youden para determinar o valor da troponina I ultrasensível capaz de prever mortalidade intra-hospitalar. As funções de sobrevida foram calculadas empregando-se o estimador não paramétrico de Kaplan-Meier. O teste log-rank foi empregado para a comparação das funções de sobrevida. A magnitude do efeito de cada variável foi estimada pelo cálculo da razão de chance (RC) e seus respectivos intervalos de confiança (IC) a 95%. As características gerais e clínicas foram comparadas incluindo o corte de pico de troponina I ultrasensível $> 37,7$ ng/L, obtido através da curva ROC com auxílio do índice de Youden, e todas as variáveis comparadas foram inseridas em modelo de regressão de Cox regularizado por *Elastic Net* com sucessivas inclusões em modelos de regressão de Cox até restarem apenas as variáveis com significância estatística. Estas foram utilizadas em análise com árvore de sobrevida ($\alpha = 0,10$). Os dados foram analisados usando os programas IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation), MedCalc 19.3 (MedCalc Software Ltd) e o projeto R para computação estatística (R Software).

6. RESULTADOS

Nesta pesquisa foram incluídos 190 pacientes internados em unidade de terapia intensiva entre os meses de março a julho de 2020 que apresentavam diagnóstico confirmado de infecção por SARS-CoV-2 e dosagem seriada de troponina I ultrasensível. O perfil demográfico desta amostra compreende a mediana de idade de 73,2 anos [Q1 59,4 – Q3 81,5] com cerca de 59,5% dos pacientes pertencentes ao sexo masculino e mediana de índice de massa corporal equivalente a 28 Kg/m² [Q1 25,0 – Q3 33,0]. As principais comorbidades observadas foram hipertensão arterial (68,4%), diabetes mellitus (36,8%) e doença renal crônica (41,1%). A mediana de tempo decorrido desde o início dos sintomas até a internação hospitalar foi de 7 dias [Q1 4,0 – Q3 9,0] e escore SAPS 3 calculado no momento da admissão com mediana de 40 pontos [Q1 24,0 – Q3 66,0]. Ao longo da internação, os pacientes apresentaram medianas de pico de proteína C-reativa e D-dímero, respectivamente, de 27 mg/dl [Q1 17,0 – Q3 40,0] e 3.626,0 ng/ml [Q1 1.410,7 – Q3 7.474,2]. O perfil clínico e demográfico é exposto em detalhes na **tabela 1**.

Injúria miocárdica aguda foi observada em 54,7% da amostra (104 pacientes) sem que exista diferença significativa entre o tempo decorrido desde o início dos sintomas e a internação hospitalar entre os pacientes com e sem elevação de troponina I ultrasensível. Todavia, os pacientes com elevação deste biomarcador apresentavam no momento da admissão hospitalar maior mediana de pontos no escore SAPS 3 (54 x 28 pontos, com $p<0,001$) e, ao longo da internação, evoluíram com maiores medianas de valores de proteína C-reativa (35,0 x 20,5 mg/dl, $p<0,001$) e D-dímero (6.268,5 x 1.778,5 ng/ml, $p<0,001$). A distribuição de frequência destas características é exposta na **figura 7**. Além disso, foi observado que no grupo com injúria miocárdica aguda havia maior mediana de idade (76,9 anos x 64,9 anos, $p<0,001$) com maior prevalência de hipertensão arterial (79,8% x 54,6%, $p<0,001$), doença cardiovascular (27,8% x 11,6%, $p<0,001$) e doença renal crônica (55,7% x 23,2%, $p<0,001$) quando comparados ao outro grupo. Estas variáveis foram inseridas em modelo de regressão logística binária par, resultando na identificação da idade ($p=0,010$), hipertensão arterial ($p=0,007$) e doença renal crônica ($p=0,004$) como fatores de risco para injúria miocárdica aguda durante hospitalização por COVID-19. Razões de chances com respectivos intervalos de confiança e relevância estatística são expostos na **tabela 2**.

Tabela 1. Características de 190 pacientes com COVID-19 internados em UTI com e sem injúria miocárdica aguda.

Variáveis	População geral (n = 190)	Injúria miocárdica ausente [n = 86 (45,3%)]	Injúria miocárdica presente [n = 104 (54,7%)]	P Valor
Características gerais				
Idade (anos)	73,2* [59,4-81,5]	64,9* [53,9-77,3]	76,9* [67,1-83,8]	<0,001
Sexo masculino	113 (59,5%)	50 (58,1%)	63 (60,6%)	0,733
Índice de massa corporal (Kg/m²)	28,0* [25,0-33,0]	28,0* [25,0-33,0]	28,0* [26,0-33,0]	0,719
História patológica pregressa				
Hipertensão arterial	130 (68,4%)	47 (54,6%)	83 (79,8%)	<0,001
Diabetes mellitus	70 (36,8%)	27 (31,4%)	43 (41,3%)	0,157
Doença cardiovascular¹	39 (20,5%)	10 (11,6%)	29 (27,8%)	0,006
DPOC	21 (11,1%)	11 (12,8%)	10 (9,6%)	0,487
Doença renal crônica²	78 (41,1%)	20 (23,2%)	58 (55,7%)	<0,001
História da doença atual				
Tempo sintoma-internação (dias)	7,0* [4,0-9,0]	7,00* [4,0-9,0]	7,0* [3,0-9,0]	0,499
Escore SAPS 3 (pontos)	40,0* [24,0-66,0]	28,0* [12,7-43,0]	54,0* [32,0-72,0]	<0,001
Valor pico de PCR (mg/dl)	27,0* [17,0-40,0]	20,5* [7,0-34,5]	35,0* [21,7-43,0]	<0,001
Valor pico de D-dímero (ng/ml)	3.626,0* [1.410,7-7.474,2]	1.778,5* [903,0-3.531,7]	6.268,5* [2.077,0-15.349,0]	<0,001

¹ grupo de doença cardiovascular compreendeu agregado de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e doença arterial periférica. ²Doença renal crônica incluiu apenas taxas de filtração glomerular inferiores a 60 ml/min/1,73m². *Variáveis numéricas de distribuição não normal foram expressas em medianas com 1º quartil (Q1) e 3º quartil (Q3) informados entre colchetes. UTI: unidade de terapia intensiva; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*; PCR: proteína C-reativa.

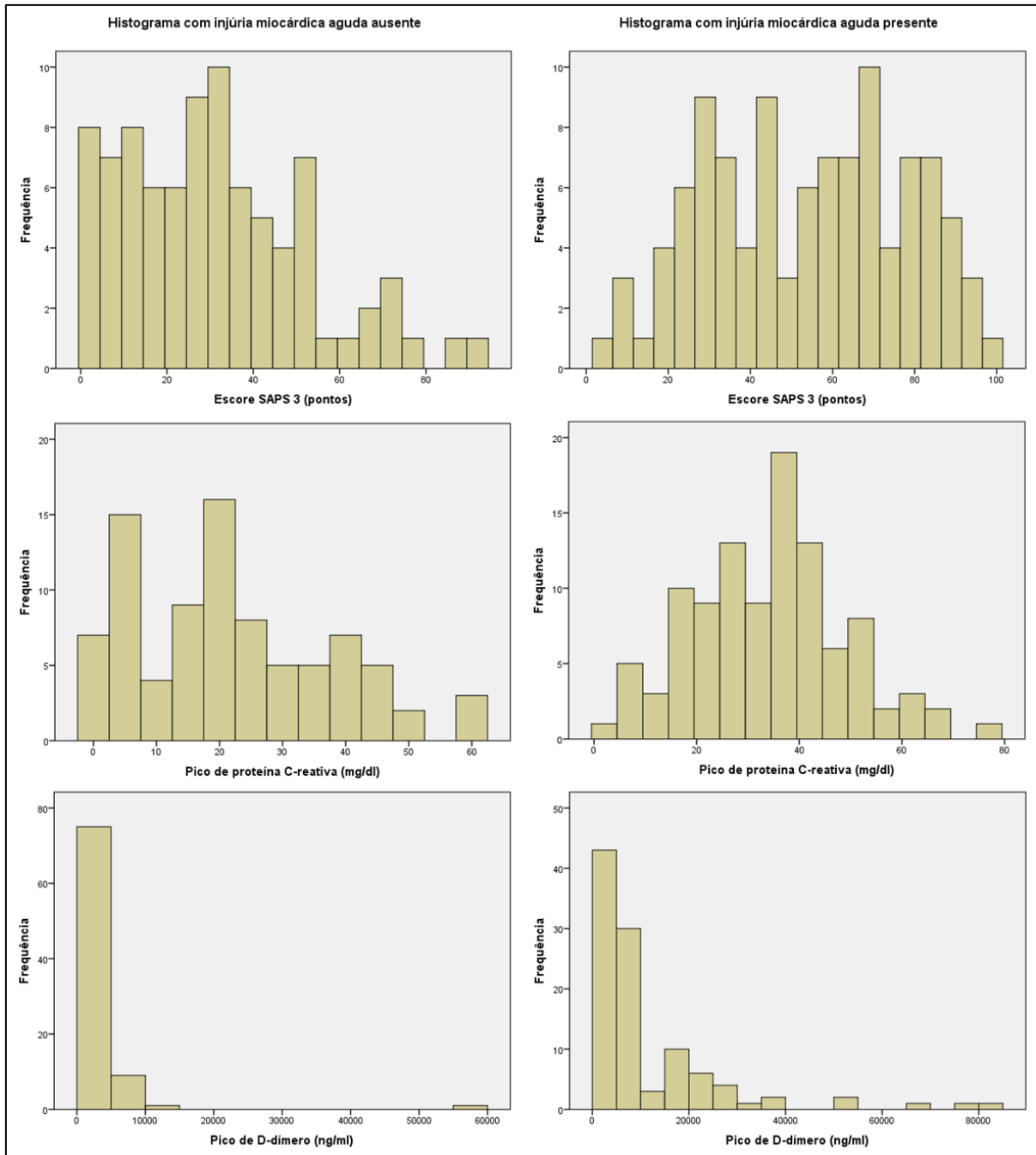


Figura 7. Distribuição da frequência de pontos no escore SAPS 3 e valores pico de proteína C-reativa e D-dímero de 190 pacientes com COVID-19 internados em UTI com e sem injúria miocárdica aguda. Cerca de 54,7% da amostra apresentava injúria miocárdica aguda (104 pacientes). A maior frequência de pacientes com valores mais elevados de pontos no escore SAPS 3, proteína C-reativa e D-dímero no grupo com injúria miocárdica aguda sugere que seu perfil de gravidade é pior em comparação ao outro grupo. SAPS 3: *Simplified Acute Physiology Score 3*.

Tabela 2. Análise por regressão logística binária de preditores de injúria miocárdica aguda em 190 pacientes com COVID-19 internados em UTI.

Variáveis	β Valor	RC (IC 95%)	P Valor
Idade	0,03	1,03 (1,007-1,057)	0,010
Hipertensão arterial	0,96	2,60 (1,304-5,214)	0,007
Doença cardiovascular¹	0,45	1,56 (0,648-3,775)	0,320
Doença renal crônica²	1,02	2,777 (1,394-5,531)	0,004

¹ grupo de doença cardiovascular compreendeu agregado de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e doença arterial periférica. ²Doença renal crônica incluiu apenas taxas de filtração glomerular inferiores a 60 ml/min/1,73m². UTI = unidade de terapia intensiva; β = coeficiente padronizado; RC = razão de chances; IC = intervalo de confiança.

Esta amostra apresentou como mediana de tempo de hospitalização cerca de 15 dias [Q1 9,0 – Q3 28,5] com permanência em unidade de terapia intensiva por 10,5 dias [Q1 4,0 – Q3 22,0]. Ocorreram 69 óbitos (36,3%) durante o período de hospitalização. Os 104 pacientes com injúria miocárdica aguda tiveram maiores medianas de permanência hospitalar (20 x 10 dias, $p < 0,001$) e em unidade de terapia intensiva (16 x 5 dias, $p < 0,001$) quando comparados aos outros 86 pacientes sem elevação de troponina I ultrasensível. O grupo com injúria miocárdica aguda também apresentou maior mortalidade intra-hospitalar (54,8% x 13,9%, $p < 0,001$) e complicações clínicas como síndrome do desconforto respiratório agudo moderado (29,8% x 15,1%, $p = 0,017$) a grave (41,3% x 12,8%) e injúria renal aguda (76,9% x 22,1%, $p < 0,001$). Cerca de 61% da amostra necessitou de ao menos uma modalidade de cuidado característico da terapia intensiva em fase aguda de doença; como suporte ventilatório invasivo (60,5%), suporte farmacológico hemodinâmico (59,5%) e terapia renal substitutiva (32,6%). Da mesma forma, o uso de suporte ventilatório invasivo (84,6% x 31,4%, $p < 0,001$), suporte farmacológico hemodinâmico (82,7% x 31,4%, $p < 0,001$) e terapia renal substitutiva (49,0% x 12,8%, $p < 0,001$) também foram mais frequentes em pacientes com injúria miocárdica. Por fim, foi observado que o risco de pacientes internados por COVID-19 com injúria miocárdica aguda apresentarem óbito intra-hospitalar equivale a razão de chances de 7,48 (IC 95% 3,6 – 15,4 com $p < 0,001$). Detalhes das complicações clínicas são expostos na **tabela 3**.

Tabela 3. Complicações clínicas de 190 pacientes com COVID-19 internados em UTI com e sem injúria miocárdica aguda.

Variáveis	População geral (n = 190)	Injúria miocárdica ausente (n = 86)	Injúria miocárdica presente (n = 104)	P valor
Tempo de internação hospitalar (dias)	15,0* [9,0-28,5]	10,0* [7,0-18,0]	20,0* [12,0-34,0]	<0,001
Tempo de internação em UTI (dias)	10,5* [4,0-22,0]	5,0* [3,0-14,0]	16,0* [7,0-31,0]	<0,001
SDRA leve	19 (10,0%)	9,0* (10,4%)	10* (9,6%)	0,846
SDRA moderada	44 (23,2%)	13 (15,1%)	31 (29,8%)	0,017
SDRA grave	54 (28,4%)	11 (12,8%)	43 (41,3%)	<0,001
Injúria renal aguda	99 (52,1%)	19 (22,1%)	80 (76,9%)	<0,001
Suporte ventilatório invasivo	115 (60,5%)	27 (31,4%)	88 (84,6%)	<0,001
Suporte farmacológico hemodinâmico	113 (59,5%)	27 (31,4%)	86 (82,7%)	<0,001
Terapia renal substitutiva	62 (32,6%)	11 (12,8%)	51 (49,0%)	<0,001
Mortalidade intra-hospitalar	69 (36,3%)	12 (13,9%)	57 (54,8%)	<0,001
Mortalidade tardia	3 (1,6%)	2 (2,3%)	1 (0,9%)	0,453

*Variáveis numéricas de distribuição não normal foram expressas em medianas com 1º quartil (Q1) e 3º quartil (Q3) informados entre colchetes. UTI: unidade de terapia intensiva; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo.

As principais características ecocardiográficas dos 190 pacientes internados por COVID-19 em unidade de terapia intensiva são exibidas na tabela 4. Foi observada maior frequência de disfunção ventricular, derrame pericárdico e mediana de PSAP nos pacientes com injúria miocárdica aguda. No entanto, a baixa frequência de eventos impediu que fosse feita estimativa de risco ou associação entre os grupos com e sem elevação da troponina I ultrasensível.

Tabela 4. Características ecocardiográficas de 190 pacientes com COVID-19 internados em UTI com e sem injúria miocárdica aguda.

Variáveis	População geral (n = 190)	Injúria miocárdica ausente (n = 86)	Injúria miocárdica presente (n = 104)
Disfunção de VE	18 (9,5%)	2 (2,3%)	16 (15,4%)
Disfunção de VD	7 (3,7%)	0	7 (6,7%)
PSAP (mmHg)	20* [15,0-35,0]	15* [15,0-22,2]	26* [15,0-39,0]
Derrame pericárdico	4 (2,1%)	1 (1,2%)	3 (2,8%)

*Variáveis numéricas de distribuição não normal foram expressas em medianas com 1º quartil (Q1) e 3º quartil (Q3) informados entre colchetes. UTI: unidade de terapia intensiva; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; PSAP: pressão de artéria pulmonar.

A análise da curva ROC foi realizada para determinar o valor da troponina I ultrasensível capaz de prever mortalidade intra-hospitalar. Na **figura 8**, a área sob a curva ROC para o desfecho proposto foi 0,81 com $p < 0,001$. O valor de corte para a troponina I ultrasensível foi estimado com auxílio do índice de Youden resultando em 37,7 ng/l; sua sensibilidade e especificidade foram, respectivamente, de 75,4% e 77,7%. Na análise de Kaplan-Meier, exibida na **figura 9**, a sobrevivência no grupo com troponina cardíaca ultrasensível $> 37,7$ ng/l foi menor (média de 38 dias, IC de 95% 29,5 – 46,6) do que no grupo com troponina ultrasensível $< 37,7$ ng/l (média de 75 dias, IC de 95% 62,0 – 88,0), teste de Log-rank com $p < 0,001$. Na **figura 10**, sobrevivência intra-hospitalar livre de suporte ventilatório invasivo, suporte farmacológico hemodinâmico ou terapia renal substitutiva também foi menor no grupo com troponina I ultrasensível $> 37,7$ ng/l quando comparado ao outro grupo [26,8 dias (IC de 95%, 22,6 – 30,9) x 34,5 dias (IC de 95%, 28,5 – 40,5)], teste de Log-rank com $p=0,026$. Nesta amostra, o risco de pacientes internados por COVID-19 com injúria miocárdica aguda requerer o uso de suporte ventilatório invasivo, suporte farmacológico hemodinâmico ou terapia renal substitutiva equivale, respectivamente, a razão de chances de 16,3 (IC de 95%, 6,8 – 38,6; $p<0,001$), 17,5 (IC de 95%, 7,4 – 41,8; $p<0,001$) e 7,3 (IC de 95%, 3,7 – 14,5; $p<0,001$).

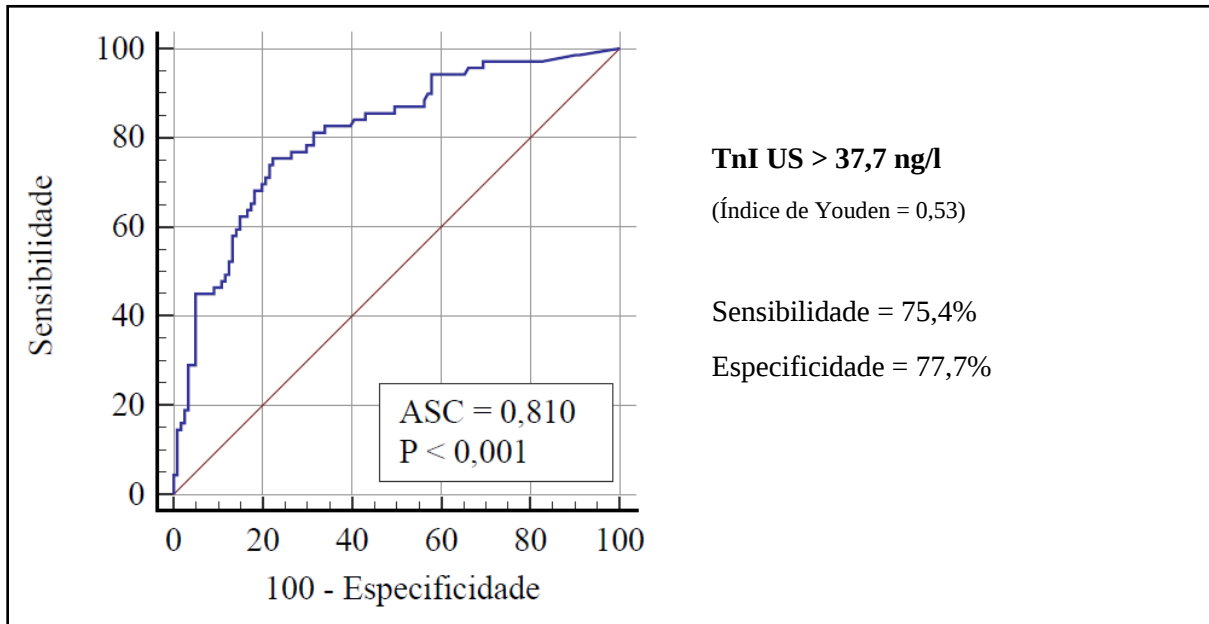


Figura 8. Predição de mortalidade intra-hospitalar pelo maior valor de troponina I ultrasensível aferido durante internação por COVID-19. ASC: área sob a curva; TnI US: troponina I ultrasensível.

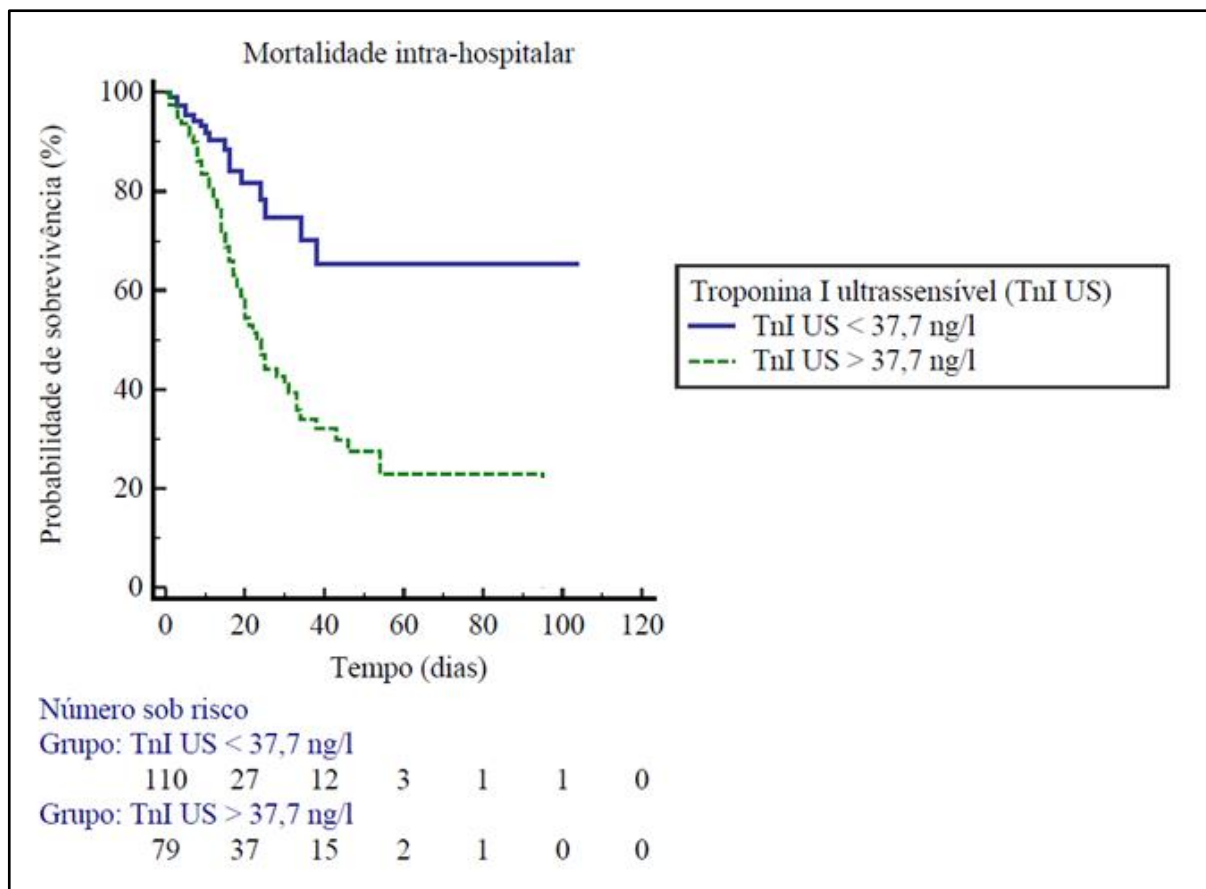


Figura 9. Função de sobrevivência hospitalar estratificada pelo corte de troponina I ultrasensível em internação por COVID-19.

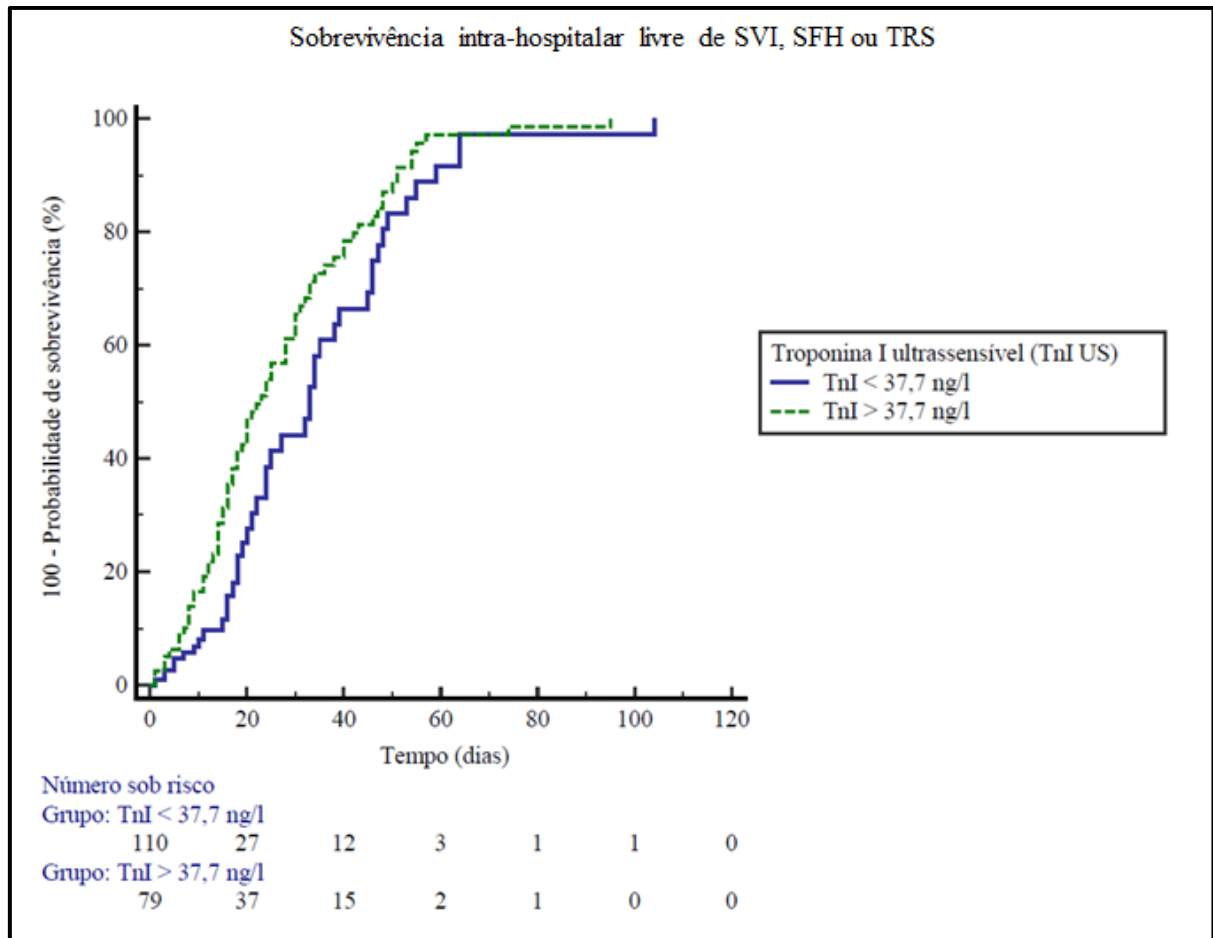


Figura 10. Função de sobrevivência hospitalar livre de SVI, SFH ou TRS estratificada pelo corte de troponina I ultrasensível em internação por COVID-19. SVI = suporte ventilatório invasivo; SFH = suporte farmacológico hemodinâmico; TRS = terapia renal substitutiva.

Durante o período de hospitalização ocorreram 69 óbitos por todas as causas, destes, 49 óbitos (71%) foram por sepse com pneumonia bacteriana secundária em 26 pacientes e outras infecções bacterianas em 23 pacientes. Síndrome respiratória aguda grave pelo próprio SARS-CoV-2 foi responsável por 10 óbitos (14,5%). O restante das causas diretas foi por doenças cardiovasculares com 10 óbitos (14,5%). Todavia, o total de citações deste grupo na cadeia de eventos final equivale a 16 casos (23,2%), em que estiveram presentes os diagnósticos de infarto agudo do miocárdio ($n = 6$), tromboembolismo venoso ($n = 8$), insuficiência cardíaca ($n = 1$) e acidente vascular encefálico isquêmico ($n = 1$). Mortalidade tardia compreendeu o tempo mínimo de 6 meses após a alta hospitalar, sendo observado 3 óbitos nesse período. Todos eles foram devidos a sepse por infecção bacteriana. As características gerais e clínicas foram comparadas entre os grupos de sobrevivente e não sobrevivente (tabela 5). Em seguida foi utilizada regressão de Cox regularizada pelo modelo *Elastic Net* para seleção prévia de

variáveis, a partir daí, sucessivas regressões de Cox foram realizadas até restarem as variáveis preditoras independentes à ocorrência de óbito intra-hospitalar na amostra estudada (tabela 6).

Tabela 5. Características clínicas de 190 pacientes com COVID-19 internados em UTI com e sem óbito intra-hospitalar.

Variáveis	População geral (n = 190)	Sobrevivente (n = 121)	Não sobrevivente (n = 69)	P valor
Idade (anos)	73,2* [59,4-81,5]	67,5* [55,5-77,7]	79,27* [68,7-85,1]	<0,001
Sexo masculino	113 (59,5%)	74 (62,2%)	39 (56,5%)	0,531
Índice de massa corporal	28,0* [25,0-33,0]	30,0* [26,0-33,0]	27,0* [23,0-32,5]	0,028
Diabetes	70 (36,8%)	43 (35,5%)	27 (39,1%)	0,621
Hipertensão arterial	130 (68,4%)	76 (62,8%)	54 (78,3%)	0,028
DPOC	21 (11,1%)	13 (10,7%)	8 (11,6%)	0,857
Doença renal crônica	78 (41,1%)	35 (28,9%)	43 (62,3%)	<0,001
Doença cardiovascular	12 (6,3%)	16 (13,2%)	23 (33,3%)	0,001
SDRA leve	19 (10,0%)	10 (8,3%)	9 (13,0%)	0,291
SDRA moderada	44 (23,2%)	21 (17,4%)	23 (33,3%)	0,012
SDRA grave	54 (28,4%)	20 (16,5%)	34 (49,3%)	<0,001
Injúria renal aguda	99 (52,1%)	40 (33,1%)	59 (85,5%)	<0,001
Pico de TnI US > 37,7 ng/l	79 (41,6%)	27 (22,35)	52 (75,4%)	<0,001
Valor pico de PCR (mg/dl)	27,0* [17,0-40,0]	22,0* [13,5-37,5]	35,0* [25,0-42,5]	0,001
Valor pico de D-dímero (ng/ml)	3.626,0* [1.410,7-7.474,2]	2.524,0* [1.135,0-6.076,0]	5.137,0* [2.182,0-10.000,0]	<0,001

*Variáveis numéricas de distribuição não normal foram expressas em medianas com 1º quartil (Q1) e 3º quartil (Q3) informados entre colchetes. UTI: unidade de terapia intensiva; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; TnI US: troponina I ultrasensível; PCR: proteína C-reativa.

Tabela 6. Preditores independentes de mortalidade intra-hospitalar em 190 pacientes com COVID-19 internados em UTI.

Variáveis	RC (IC 95%)	P Valor
Idade	1,050 (1,027-1,074)	<0,001
SDRA grave	1,875 (1,160-3,030)	0,010
Pico de TnI US > 37,7 ng/l	2,286 (1,315-3,976)	0,003

UTI = unidade de terapia intensiva; SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo; TnI US: troponina I ultrasensível; RC = razão de chances; IC = intervalo de confiança.

Os preditores independentes à ocorrência de óbito intra-hospitalar foram idade ($p < 0,001$), SDRA grave ($p = 0,010$) e o pico de TnI US > 37,7 ng/l ($p = 0,003$). Estas variáveis foram utilizadas para gerar modelo estatístico com árvore de sobrevida (**figura 11**), mostrando que para os pacientes com idade > 80,57 anos o pico de TnI US > 37,7 ng/l foi mais importante em prever mortalidade ($p = 0,032$). Para aqueles que não tiveram tal elevação de troponina o fator determinante foi a presença de SDRA grave ($p = 0,041$). Além disso, o corte de TnI US parece ter maior importância à ocorrência de óbito na faixa etária de 55,84-80,57 anos ($p = 0,046$).

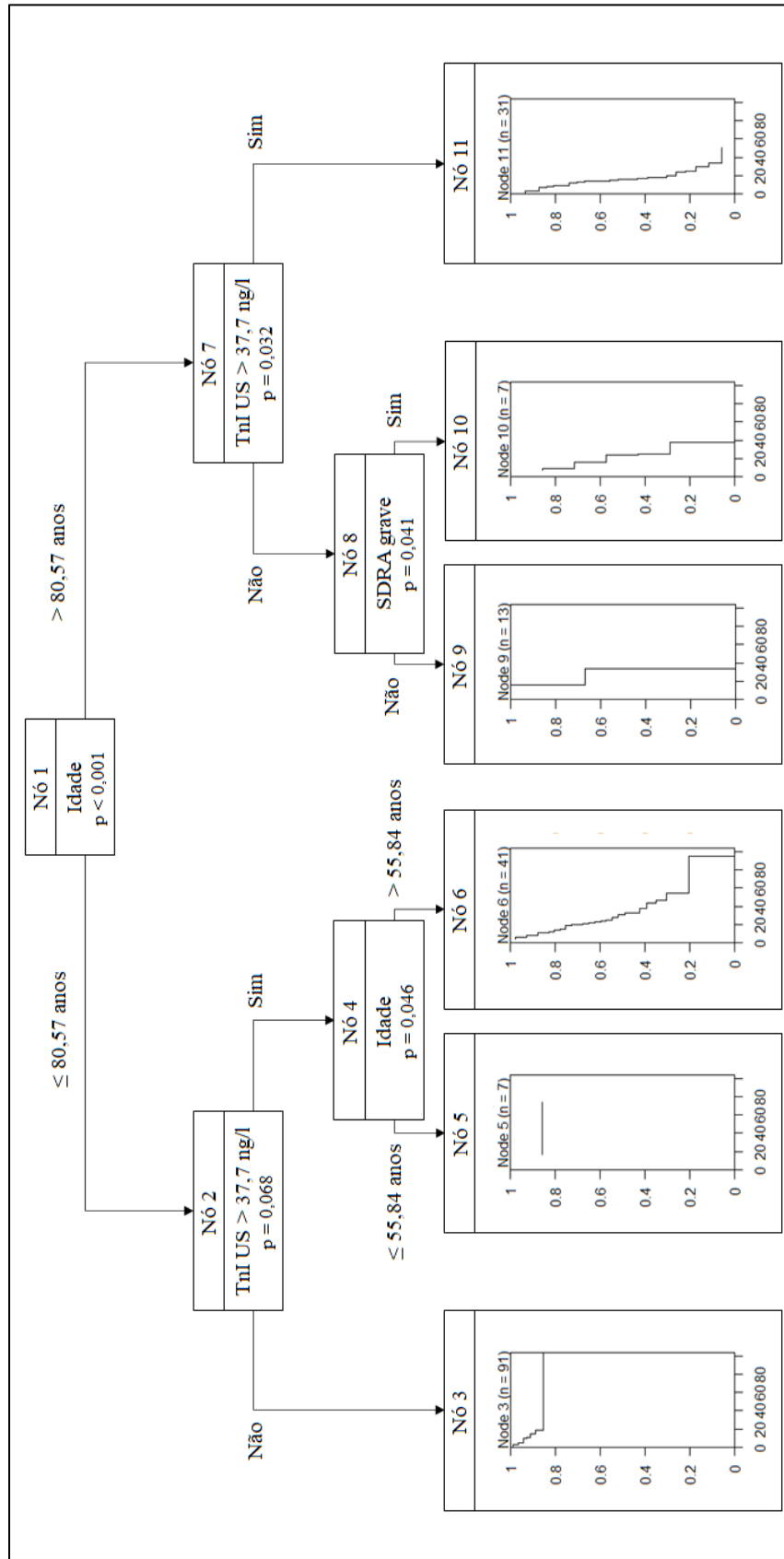


Figura 11. Árvore de sobrevida com preditores independentes à mortalidade intra-hospitalar de 190 pacientes internados com COVID-19 em unidade de terapia intensiva. TnI US: troponina I ultrasensível; SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo; Node = nó.

7. DISCUSSÃO

O diagnóstico de injúria miocárdica aguda é baseado em critério laboratorial definido pela presença de variação do nível sérico de troponina cardíaca com ao menos um valor acima do limite superior da normalidade. Tal condição não é incomum em pacientes internados em unidade de terapia intensiva e está associada a piores desfechos clínicos independentemente da causa.³ Um estudo avaliou de forma prospectiva 209 admissões em um único centro de terapia intensiva, observando a ocorrência de injúria miocárdica aguda em 32 pacientes (15%). Apenas em 12 pacientes foi identificada etiologia isquêmica. Contudo, independente do mecanismo fisiopatológico envolvido, os pacientes com elevação de troponina cardíaca eram mais frequentemente hipotensos (75% x 50%, $p < 0,001$), requereram o uso de suporte ventilatório invasivo (66% x 27%, $p < 0,001$) e permaneceram mais tempo internado em unidade de terapia intensiva (5,3 x 3,1 dias, $p = 0,007$).⁵⁰ Outro estudo avaliou de forma retrospectiva 1.657 pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva, observando que pacientes com troponina cardíaca elevada sofreram mais mortes em comparação aqueles sem elevação deste biomarcador em curto e longo prazo.⁵¹ A ocorrência de complicações cardiovasculares em pacientes internados por COVID-19 não é incomum e a ocorrência de injúria miocárdica aguda também é elevada em pacientes em estado crítico. Todavia a sua frequência e relevância clínica ainda são incertas e pouco estudadas no Brasil.

Uma metanálise com 341 pacientes chineses hospitalizados por COVID-19, com doença grave ou não, permitiu estimar a ocorrência de injúria miocárdica aguda entre 8% e 12% de todos os casos. Os estudos incluídos utilizaram ensaios de troponina convencional e de alta sensibilidade.⁵ Uma pesquisa internacional prospectiva incluiu 1.216 pacientes hospitalizados por suspeita clínica de pneumonia viral por SARS-CoV-2, troponina cardíaca foi dosada em 239 (20%) e peptídeo natriurético tipo B em 129 (11%). Sendo possível identificar a elevação de biomarcadores cardíacos em 314 pacientes (26%). A amostra foi composta por pacientes com doença grave ou não e foram utilizados diferentes ensaios de troponina cardíaca.⁶⁰ Outro estudo de coorte multicêntrico internacional, incluindo 305 pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19, observou a ocorrência de injúria miocárdica em 190 pacientes (62,3%).⁶¹ A análise dos especialistas Sandoval Y e Jaffe AS, pelo Colégio Americano de Cardiologia, reforça a elevada ocorrência de injúria miocárdica aguda na infecção pelo novo coronavírus e considera que a exata frequência ainda é incerta e difícil de ser determinada devido às muitas variações nos ensaios de troponina cardíaca. Sua principal

ponderação é que a incidência de IMA será tão maior quanto a gravidade da população estudada bem como no uso de ensaios de troponina com alta sensibilidade.⁷ Na presente pesquisa, injúria miocárdica aguda foi encontrada em 104 pacientes, correspondendo a 54,7% dos 190 participantes. A elevada incidência observada provavelmente foi impactada pela pesquisa ter sido feita em amostra de pacientes internados em unidade de terapia intensiva com maior perfil de gravidade e em decorrência do uso de ensaio com troponina I ultrasensível.

O mecanismo fisiopatológico da injúria miocárdica aguda em pacientes hospitalizados pela COVID-19 ainda é pouco compreendido em razão do cenário próprio à pandemia que impõe importantes restrições ao uso de métodos de imagem em benefício da redução do risco de disseminação viral nas instalações de saúde. Gregorio Tersalvi e colaboradores, a partir de revisão da literatura, ponderaram que a injúria miocárdica aguda nos pacientes infectados pelo novo coronavírus é notavelmente maior naqueles admitidos em unidade de terapia intensiva com mediação principal por resposta inflamatória, disfunção endotelial e dano microvascular.⁴⁶ Outra revisão sobre o tema concluiu que a elevação de troponina cardíaca está significativamente relacionada aos biomarcadores de inflamação (interleucina-6, proteína C-reativa e ferritina), retratando importante correlação entre injúria miocárdica aguda e resposta inflamatória sistêmica desencadeada pela infecção viral.⁴⁵ Portanto, estes relatórios sugerem que a injúria miocárdica de etiologia não isquêmica é provavelmente a principal razão para o aumento de troponina cardíaca nos pacientes hospitalizados em estado crítico por COVID-19.

Nesta pesquisa foi possível observar que os pacientes com elevação de troponina I ultrasensível tinham perfil de gravidade clínica superior aqueles sem elevação deste biomarcador por comparação da pontuação no score SAPS 3 (mediana de 54,0 x 28,0 pontos, $p < 0,001$). O grupo com injúria miocárdica também apresentou maiores medianas de proteína C-reativa (35,0 x 20,5 mg/dl, $p < 0,001$) e D-dímero (6.268,5 x 1.778,5 ng/ml, $p < 0,001$) em relação ao outro grupo. Sugerindo correlação entre injúria miocárdica aguda e um estado inflamatório pró-trombótico. Nascimento JHP e colaboradores, em artigo de revisão, já haviam proposto que a síndrome de resposta inflamatória sistêmica aliada a um estado de hipercoagulabilidade pode potencializar importantes disfunções orgânicas compondo o principal mecanismo fisiopatológico na COVID-19 grave.⁸

Contudo, a injúria miocárdica aguda também pode ocorrer em razão de outras causas como infarto agudo do miocárdio, miocardite, insuficiência cardíaca ou arritmias cardíacas.⁴⁵ O reconhecimento destas complicações nem sempre é fácil no cenário da COVID-19 em que sua avaliação por meio de exames complementares muitas vezes é limitada pela necessidade do

isolamento respiratório destes pacientes. Dito isso, a avaliação complementar do especialista em cardiologia pode ser de grande utilidade na decisão do plano propedêutico e terapêutico destes pacientes. Nesta pesquisa, cerca de 16 casos dos 190 pacientes, representando 8,4% de toda a amostra, apresentaram ao menos uma causa cardiovascular na cadeia de eventos principais que ocasionaram o óbito. Infarto agudo do miocárdio, evidenciado por meio de cinecoronariografia, foi responsável especificamente por 6 dos 69 óbitos ocorridos. Isso reforça a importância da dosagem seriada de troponina cardíaca em pacientes hospitalizados por COVID-19 tanto na estratificação de risco quanto na monitorização e vigilância diante de possíveis complicações cardiovasculares.

Em um estudo retrospectivo chinês realizado em centro único com 187 casos confirmados de COVID-19, em que 52 pacientes (27,8%) apresentaram elevação de troponina cardíaca, foi observado que pacientes portadores de doenças cardiovasculares eram mais propensos a apresentarem injúria miocárdica.⁶² Contudo, esta análise considerou como doenças cardiovasculares um conjunto heterogêneo sem atribuição de valor a cada um de seus componentes. Outro estudo retrospectivo, realizado nos Estados Unidos, contou com 2.736 pacientes internados em decorrência de pneumonia viral pelo novo coronavírus, onde 36% da amostra apresentou injúria miocárdica e sua ocorrência esteve associada a idade mais avançada, doenças cardiovasculares e outros fatores de risco como hipertensão arterial e diabetes mellitus.⁵² Este último estudo incluiu pacientes com diferentes perfis de gravidade internados em enfermaria ou unidade de terapia intensiva. A importância dos fatores de risco à ocorrência de injúria miocárdica, assim como os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, ainda é um tema sem total compreensão. Na presente pesquisa, foi observado que apenas idade ($p=0,010$), hipertensão arterial ($p=0,007$) e doença renal crônica ($p=0,004$) comportaram-se como preditores independentes à ocorrência de injúria miocárdica aguda. A baixa frequência das outras comorbidades estudadas nesta amostra pode ter prejudicado a análise de risco aqui realizada. Contudo, tendo em vista a importância do papel inflamatório na COVID-19 grave e a suposição de que o principal mecanismo de injúria miocárdica nesses pacientes seja de etiologia não isquêmica, torna possível que o grupo de doenças cardiovasculares, composto principalmente por doença aterosclerótica coronariana, não tenha se comportado como preditor independente à ocorrência de injúria miocárdica.

Pacientes com sepse, seja por infecção viral, bacteriana ou fúngica, comumente evoluem com respostas inflamatória e pró-trombótica aumentadas.⁸ A sepse é uma das causas mais comuns de admissão em unidade de terapia intensiva e, nesta população, elevações da troponina

cardíaca já tinham valor prognóstico reconhecido.^{3; 50; 51} A infecção pelo SARS-CoV-2 em sua apresentação mais grave atende aos critérios diagnósticos de sepse.⁶³ Portanto, conceitualmente, a COVID-19 assim como outras causas de sepse possui um risco teórico aumentado para o desenvolvimento de injúria miocárdica com importância prognóstica. Nesta pesquisa, além da elevada incidência e associação com critérios de gravidade, foi observado que elevações de troponina cardíaca maiores que 37,7 ng/l possuem maior correlação com mortalidade intra-hospitalar. O referido valor corresponde a apenas 2 vezes o limite superior da normalidade (LSN) para o ensaio usado. Giuseppe Lippi e Mario Plebani, em meta-análise realizada por eles, reuniram 11 artigos que abordavam o valor prognóstico de exames laboratoriais na hospitalização por COVID-19 sendo possível identificar que aumentos superiores a 2,2 vezes o LSN se correlacionavam com resultados clínicos adversos.⁵ Outro estudo com 2.736 pacientes admitidos nos hospitais do Sistema de Saúde Mount Sinai, na cidade de Nova York, também observou que discreta elevação de troponina cardíaca, consideravelmente inferior àquela esperada nas síndromes coronarianas agudas, já possuía significativa associação com piores desfechos clínicos.⁵² Apesar do modesto tamanho amostral da presente pesquisa, que contou com 190 participantes, a análise por meio de curva ROC utilizando o índice de Youden pode demonstrar com significância estatística a associação entre elevação de TnI US > 2 vezes o LSN e maior morbimortalidade. Tal informação demonstra que mesmo elevações mais modestas desse biomarcador cardíaco podem ajudar a identificar indivíduos sob maior risco de eventos adversos.

A sobrevida intra-hospitalar foi consideravelmente menor no grupo com troponina I ultrasensível > 37,7 ng/l (média de 38 dias, IC de 95% 29,5 – 46,6) do que no grupo com troponina I ultrasensível < 37,7 ng/l (média de 75 dias, IC de 95% 62,0 – 88,0). A avaliação da mortalidade tardia, compreendendo o período mínimo de 6 meses após a alta hospitalar, foi consideravelmente baixa com apenas 3 óbitos ocorridos em decorrência de sepse. Análises de associação não foram realizadas para mortalidade tardia em razão da baixa frequência de óbitos tardios. A morbidade relacionada à injúria miocárdica também foi demonstrada através das medianas de tempo de internação hospitalar e permanência em terapia intensiva, que foram significativamente superiores no grupo com elevação de troponina. Durante a permanência em terapia intensiva, também ficou evidente que a necessidade de suporte ventilatório invasivo, suporte farmacológico hemodinâmico ou terapia renal substitutiva foi maior no grupo com troponina I ultrasensível > 37,7 ng/l. Outros dois trabalhos com pacientes hospitalizados por COVID-19 demonstraram a associação entre elevações da troponina e maior incidência de

complicações, como síndrome do desconforto respiratório agudo e injúria renal, que ajudariam a justificar as referidas medidas de suporte em terapia intensiva.^{6; 62} No presente estudo, observamos que a ocorrência de injúria renal aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo moderada a grave também foi maior no grupo com injúria miocárdica.

A apresentação grave de COVID-19 envolve a síndrome de resposta inflamatória sistêmica a um estado de hipercoagulabilidade que se retroalimentam potencializando importantes disfunções orgânicas. Nos primeiros dias após ocorrer a infecção por SARS-CoV-2, os pacientes não costumam exibir marcadores clínicos ou laboratoriais que denotam maior gravidade (fase I). A tempestade de citocinas (fase III), que ocorre em um intervalo médio de 5 dias após o desenvolvimento de pneumonia viral (fase II), marca o período de maior estresse inflamatório e potencial deterioração clínica. Portanto, o caráter evolutivo desta doença pode ao menos em teoria justificar a necessidade de dosagens seriadas de marcadores inflamatórios e trombóticos.⁷ A troponina I ultrasensível como preditor de maior mortalidade e morbidade na COVID-19 pode ser utilizada na estratificação de risco de pacientes hospitalizados com seus níveis séricos mensurados de forma seriada ao longo da internação e, principalmente, diante de eventual deterioração clínica.⁶⁴ Contudo, até o presente momento, não existem terapias específicas para a injúria miocárdica aguda nos casos de infecção pelo novo coronavírus. Diante daqueles pacientes com mecanismo isquêmico, insuficiência cardíaca e/ou arritmias as condutas devem ser alinhadas de acordo com as atuais diretrizes gerais. As condutas deverão ser individualizadas e, idealmente, baseadas em consensos de especialistas nos casos em que o mecanismo de elevação da troponina cardíaca não for de etiologia isquêmica.

A síndrome do desconforto respiratório agudo é a principal complicação da infecção pelo novo coronavírus, sendo potencialmente mais grave quando menor for a relação entre pressão arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio.² Um estudo realizado na região de Lombardia, Itália, com 1.591 pacientes internados em unidade de terapia intensiva mostrou que a gravidade dos casos era proporcional a idade mais avançada e ao desenvolvimento de SDRA com necessidade de suporte ventilatório invasivo.⁶⁵ A presença de troponina elevada e, por conseguinte, a injúria miocárdica também possuem elevada associação com maior risco de mortalidade.^{6; 66; 67} Na presente pesquisa, por meio do uso de regressão de Cox regularizada por *Elastic Net* com sucessivas egressões de Cox, foi possível reconhecer como preditores independentes à ocorrência de óbito intra-hospitalar a idade ($p < 0,001$), SDRA grave ($p = 0,010$) e o pico de TnI US $> 37,7$ ng/l ($p = 0,003$). A compreensão da relação entre estes fatores foi corroborada pela análise por meio de árvore de sobrevida, mostrando que para os pacientes com

idade > 80,57 anos o pico de TnI US > 37,7 ng/l foi mais importante em prever mortalidade ($p=0,032$). Para aqueles que não tiveram tal elevação de troponina o fator determinante foi a presença de SDRA grave ($p=0,041$). Além disso, o corte de TnI US parece ter maior importância à ocorrência de óbito na faixa etária de 55,84-80,57 anos ($p=0,046$).

A maior limitação do presente estudo talvez seja o fato de seu delineamento ser limitado a centro único, impedindo a generalização por falta de adequada validação externa. A principal dificuldade encontrada ao estudar injúria miocárdica em grandes populações se deve a disponibilidade e uso de diferentes ensaios de troponina cardíaca; que infelizmente não são descritos de maneira concisa na maior parte dos estudos.⁶⁸ Esperamos através da detalhada descrição dos métodos e metodologia empregada nesta pesquisa contribuir para o preenchimento desta lacuna. Portanto, os dados aqui apresentados poderão ser aproveitados em análises sistemáticas futuras com potencial benefício na melhor compreensão do tema. Para evitar o viés de aferição, tanto quanto possível, são necessários dados de múltiplos centros e amostras maiores para confirmar ainda mais os resultados apresentados.

8. CONCLUSÕES.

Neste trabalho a incidência de injúria miocárdica nos pacientes hospitalizados por pneumonia viral causada por SARS-CoV-2 foi consideravelmente elevada com cerca de 54,7% da população afetada. Das comorbidades estudadas, foram preditoras independente à ocorrência de injúria miocárdica aguda: idade avançada ($p=0,010$), hipertensão arterial ($p=0,007$) e doença renal crônica ($p=0,004$). Foi possível reconhecer como preditores independentes à ocorrência de óbito intra-hospitalar a idade ($p<0,001$), SDRA grave ($p=0,010$) e o pico de TnI US $> 37,7$ ng/l ($p=0,003$); sendo que a elevação de troponina I ultrasensível aumentou o risco de morte intra-hospitalar em 7,48 vezes (IC 95% 3,6-15,4), $p < 0,001$. A contagem de óbitos tardios se resume a ocorrência de 3 casos em decorrência de sepse por infecção bacteriana.

Observamos na amostra estudada a associação entre injúria miocárdica aguda e complicações clínicas como injúria renal aguda ($p<0,001$) e síndrome do desconforto respiratório agudo moderado ($p<0,001$) a grave ($p<0,001$). As medianas dos tempos de internação hospitalar e permanência em unidade de terapia intensiva foram maiores no grupo com elevação de troponina I ultrasensível ($p<0,001$). Valores de troponina I ultrasensível acima de 2 vezes o limite superior da normalidade (LSN) se correlacionaram com menor sobrevivência intra-hospitalar ($p<0,001$) e menor sobrevivência hospitalar livre de suporte ventilatório invasivo, suporte farmacológico hemodinâmico ou terapia renal substitutiva ($p=0,026$).

9. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- ¹ RANZANI O.T., BASTOS L.S.L., GELLI J.G.M., et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. **Lancet Respir Med**, 2021. Publicação disponível em versão digital: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33460571>. Acesso em 06/01/2021.
- ² WU Z., McGoogan J.M.. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **JAMA**, 2020. Volume 323; páginas 1239-2020.
- ³ THYGESEN K., ALPERT J.S., JAFFE A.S., et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). **J Am Coll Cardiol**, 2018. Volume 72; páginas 2231-2264.
- ⁴ ARENTZ M., YIM E., KLAFF L., et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. **JAMA**, 2020. Volume 323; páginas 1612-1614.
- ⁵ LIPPI G., LAVIE C.J., SANCHIS-GOMAR F.. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. **Prog Cardiovasc Dis**, 2020. Volume 63; páginas 390-391.
- ⁶ SHI S., QIN M., SHEN B., et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. **JAMA Cardiol**, 2020. Volume 5; páginas 802-810.
- ⁷ SANDOVAL Y., JAFFE A.S.. Key Points About Myocardial Injury and Cardiac Troponin in COVID-19. **JACC**, 2020. Publicação disponível em versão digital: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/07/17/08/00/key-points-about-myocardial-injury-and-cardiac-troponin-in-covid-19>. Acesso em 06/01/2021.
- ⁸ NASCIMENTO J.H.P., GOMES B.F.O., RESENDE P., et al. COVID-19 and Hypercoagulable State: A New Therapeutic Perspective. **Arq Bras Cardiol**, 2020. Volume 114; páginas 829-833.

- ⁹ ALMEIDA JUNIOR G.L.G., BRAGA F., JORGE J.K., et al. Prognostic Value of Troponin-T and B-Type Natriuretic Peptide in Patients Hospitalized for COVID-19. **Arq Bras Cardiol**, 2020. Volume 115; páginas 660-666.
- ¹⁰ Organização Mundial de Saúde (OMS). Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. **OMS**, 2020. Publicação disponível em versão digital: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. Acesso em 06/01/2021.
- ¹¹ Ministério da Saúde do Brasil (MSB). Boletim epidemiológico. Painel Coronavírus. **MSB**, 2021. Disponível em versão digital: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em 06/01/2021.
- ¹² Organização Mundial de Saúde (OMS). Boletim epidemiológico. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Dashboard. **OMS**, 2021. Disponível em versão digital: https://covid19.who.int/gclid=Cj0KCQiA3NX_BRDQARIsALA3fIKqQtBcmLaxaWrTz0IMBdUpnugzm4L5PohcApYakZWxZ3hPs66uzgIaAjbOEALw_wcB. Acesso em 06/01/2021.
- ¹³ DONG E., DU H., GARDNER L.. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. **Lancet Infectious Diseases**, 2021. Publicação disponível em versão digital: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30120-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30120-1/fulltext). Acesso em 06/01/2021.
- ¹⁴ GORBALENYA A.E., BAKER S.C., BARIC R.S., et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. **Nature**, 2020. Publicação disponível em versão digital: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.07.937862v1>. Acesso em 07/01/2021.
- ¹⁵ ZHOU P., YANG X., WANG X., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, 2020. Volume 588; páginas 1476-4687.
- ¹⁶ MEYEROWITZ E.A., RICHTERMAN A., GANDHI R.T., et al. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. **Ann Intern Med**, 2020. Publicação disponível em versão digital: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32941052>. Acesso em 07/01/2021.
- ¹⁷ HE X., LAU E.H.Y., WU P., et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. **Nature**, 2020. Volume 26; páginas 672-675.

- 18 CHENG H., JIAN S., LIU D., et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. **JAMA Intern Med**, 2020. Volume 180; páginas 1156-1163.
- 19 Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos da América. Boletim. Duration of Isolation & Precautions for Adults. **CDC**, 2020. Disponível em versão digital: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html>. Acesso em 07/01/2021.
- 20 LI Q., GUAN X., WU P., et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. **N Engl J Med**, 2020. Volume 382; páginas 1199-1207.
- 21 GUAN W., NI Z., HU Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **N Engl J Med**, 2020. Volume 382, páginas 1708-1720.
- 22 ORAN D.P., TOPOL E.J.. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. **Ann Intern Med**, 2020. Volume 2020; páginas 362-367.
- 23 HUANG C., WANG Y., LI X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, 2020. Volume 395; páginas 497-506.
- 24 WANG D., HU B., HU C., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, 2020. Volume 323; páginas 1061-1069.
- 25 RICHARDSON S., HIRSCH J.S., NARASIMHAN M., et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. **JAMA**, 2020. Volume 323; páginas 2052-2059.
- 26 PETRILLI C.M., JONES S.A., YANG J., et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. **BMJ**, 2020. Volume 369; páginas 111-124.
- 27 KEMPURAJ D., SELVAKUMAR G.P., AHMED M.E., et al. COVID-19, Mast Cells, Cytokine Storm, Psychological Stress, and Neuroinflammation. **Neuroscientist**, 2020. Volume 26, páginas 402-414.

- ²⁸ National Institutes of Health (NIH). Diretrizes clínicas. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. **NIH**, 2020. Publicação digital disponível em: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov>. Acesso em 06/01/2021.
- ²⁹ SPINNER C.D., GOTTLIEB R.L., CRINER G.J., et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, 2020. Volume 324; páginas 1048-1057.
- ³⁰ SOEIRO A.M., LEAL T.C.A.T., PEREIRA M.P., et al. Position Statement on the Use of Antiplatelet Agents and Anticoagulants in Patients Infected with the New Coronavirus (COVID-19) - 2020. **Arq Bras Cardiol**, 2020. Volume 115; páginas 292-301.
- ³¹ American Heart Association (AHA). Boletim técnico. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. **AHA**, 2020. Disponível em versão digital: <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>. Acesso em 06/01/2021.
- ³² LOPES R.D., MACEDO A.V.S., SILVA P.G.M.B., et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, 2021. Volume 325; páginas 254-264.
- ³³ MAHMUDPOUR M., ROOZBEH J., KESHAVARZ M., et al. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. **Cytokine**, 2020. Volume 133, página 155151.
- ³⁴ Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos da América. Boletim técnico. People who are at higher risk for severe illness. **CDC**, 2020. Disponível em versão digital: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>. Acesso em 08/01/2021.
- ³⁵ VERITY R., OKELL L.C., DORIGATTI I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. **Lancet Infect Dis**, 2020. Volume 20; páginas 669-677.
- ³⁶ ZENG F., HUANG Y., GUO Y., et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. **Int J Infect Dis**, 2020. Volume 96; páginas 467-474.

- 37 LEVI M., POLL T. Coagulation and sepsis. **Thromb Res**, 2017. Volume 149; páginas 38-44.
- 38 _____. Two-way interactions between inflammation and coagulation. **Trends Cardiovasc Med**, 2005. Volume 15; páginas 254-259.
- 39 ZIMMERMAN, G.A., MCINTYRE T.M., PRESCOTT S.M., et al. The platelet-activating factor signaling system and its regulators in syndromes of inflammation and thrombosis. **Crit Care Med**, 2002. Volume 30; páginas 294-301.
- 40 ZHOU F., YU T., DU R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, 2020. Volume 395; páginas 1054-1062.
- 41 DEL VALLE, D.M., KIM-SCHULZE S., HUANG H., et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. **Nat Med**, 2020. Volume 26; páginas 1636-1643.
- 42 TERPOS E., NTANASIS-STATHOPOULOS I., ELALAMY I., et al. Hematological findings and complications of COVID-19. **Am J Hematol**, 2020. Volume 95; páginas 834-847.
- 43 LIAO D., ZHOU F., LUO L., et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. **Lancet Haematol**, 2020. Volume 7; páginas 671-678.
- 44 INCIARDI R.M., LUPI L., ZACCONE G., et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA Cardiol**, 2020. Volume 5; páginas 819-824.
- 45 AZEVEDO R.B., BOTELHO B.G., HOLLANDA J.V.G., et al. COVID-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. **J Hum Hypertens**, 2021. Volume 35; páginas 4-11.
- 46 TERSALVI G., VICENZI M., CALABRETTA D., et al. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. **J Card Fail**, 2020. Volume 26; páginas 470-475.
- 47 GUEDENEY P., COLLET J.P.. Diagnosis and Management of Acute Coronary Syndrome: What is New and Why? Insight From the 2020 European Society of Cardiology Guidelines. **J Clin Med**, 2020. Volume 9; página 3474.

- ⁴⁸ NASCIMENTO J.H.P., COSTA R.L., SIMVOULIDIS L.F.N, et al. COVID-19 and Myocardial Injury in a Brazilian ICU: High Incidence and Higher Risk of In-Hospital Mortality. **Arq Bras Cardiol**, 2021. Volume 116; páginas 275-282.
- ⁴⁹ SANDOVAL Y., JANUZZI J.L., JAFFE A.S.. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. **J Am Coll Cardiol**, 2020. Volume 76; páginas 1244-1258.
- ⁵⁰ GUEST T.M., RAMANATHAN A.V., TUTEUR P.G., et al. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. **JAMA**, 2020. Volume 273; páginas 1945-1949.
- ⁵¹ BABUIN L., VASILE V.C., PEREZ J.A.R., et al. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients. **Crit Care Med**, 2008. Volume 36; páginas 759-765.
- ⁵² LALA A., JOHNSON K.W., JANUZZI J.L., et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. **J Am Coll Cardiol**, 2020. Volume 76; páginas 533-546.
- ⁵³ CEPHEID. Boletim técnico. Introducing a Single Test for SARS-CoV-2, Flu A, Flu B, and RSV. CEPHEID, 2021. Disponível em versão digital: <https://www.cepheid.com/coronavirus>. Acesso em 12/01/2021.
- ⁵⁴ BIOMERIEUX. Boletim técnico. VIDAS® High sensitive Troponin I. BIOMERIEUX, 2021. Disponível em versão digital: <https://www.biomerieux-diagnostics.com/vidasr-high-sensitive-troponin-i>. Acesso em 12/01/2021.
- ⁵⁵ METNITZ P.G., MORENO R.P., ALMEIDA R., et al. SAPS 3--From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. **Intensive Care Med**, 2005. Volume 31; páginas 1336-44.
- ⁵⁶ ORTHO. Boletim técnico. Disponível em versão digital: <https://www.orthoclinicaldiagnostics.com/en-au/home/news-events/news/detailnews/ortho-clinical-diagnostics-and-sentinel-diagnostics-agree-to-development-wide-range-c-reactive-protein-assay>. Acesso em 12/01/2021.

- ⁵⁷ WERFEN. Boletim técnico. Disponível em versão digital: <https://br.werfen.com/produtos/diagnostico-in-vitro/hemostasia/reactivos/dimero-d/dimero-d-hs-500-nuevo.aspx>. Acesso em 31/01/2021.
- ⁵⁸ RANIERI V.M., RUBENFELD G.D., THOMPSON B.T., et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. **JAMA**, 2012. Volume 307; páginas 2526-2533.
- ⁵⁹ LOPES J.A., JORGE S.. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. **Clin Kidney J**, 2013. Volume 6; páginas 8-14.
- ⁶⁰ DWECK M.R., BULARGA A., HAHN R.T., et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. **Eur Heart J Cardiovasc Imaging**, 2020. Volume 21; páginas 949-958.
- ⁶¹ GIUSTINO G., CROFT L.B., STEFANINI G.G., et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. **J Am Coll Cardiol**, 2020. Volume 76; páginas 2043-2055.
- ⁶² GUO T., FAN Y. CHEN M., et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA Cardiol**, 2020. Volume 5; páginas 811-818.
- ⁶³ SINGER M., DEUTSCHMAN C.S., SEYMOUR C.W., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**, 2016. Volume 315; páginas 801-810.
- ⁶⁴ NASCIMENTO J.H.P., GOMES B.F.O., OLIVEIRA G.M.M.. Cardiac Troponin as a Predictor of Myocardial Injury and Mortality from COVID-19. **Arq Bras Cardiol**, 2020. Volume 115; páginas 667-668.
- ⁶⁵ GRASSELLI G., ZANGRILLO A., ZANELLA A., et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. **JAMA**, 2020. Volume 323; páginas 1574-1581.
- ⁶⁶ BÖHM M., FREY N., GIANNITSIS E., et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and its implications for cardiovascular care: expert document from the German Cardiac Society and the World Heart Federation. **Clin Res Cardiol**, 2020. Volumr 109; páginas 1446-1459
- ⁶⁷ BONOW R.O., FONAROW G.C., O’GARA P.T., et al. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. **JAMA Cardiol**, 2020. Volume 5; páginas 751-753.

⁶⁸ LIPPI G., PLEBANI M.. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. **Clin Chem Lab Med**, 2020. Volume 58; páginas 1131-1134.

10. TRABALHOS COM VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Produção científica com vinculação acadêmica à presente dissertação de mestrado será anexada conforme descrito abaixo.

Anexo IV. Trabalhos apresentados no 75º Congresso Brasileiro de Cardiologia. Comprovantes disponíveis no suplemento publicado do congresso.

1. COVID-19 grave e injúria miocárdica: alta incidência e maior mortalidade intra-hospitalar. Nascimento, JHPN e colaboradores. Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5 Supl.2):página 82.
2. COVID-19 grave e alta incidência de injúria miocárdica em unidade de terapia intensiva brasileira. Nascimento, JHP et al. Arq Bras Cardiol. 2020; 115(5 Supl.2):página 82.

Anexo V. Artigo do tipo original. “COVID-19 e injúria miocárdica em UTI Brasileira: alta incidência e maior risco de mortalidade intra-hospitalar”. Nascimento, JHP et al. Arq Bras Cardiol. 2020; [online].ahead print, PP.0-0.

Anexo VI. Artigo do tipo ponto de vista. “COVID-19 e estado de hipercoagulabilidade: uma nova perspectiva terapêutica”. Nascimento, JHP et al. Arq Bras Cardiol. 2020; 114(5):829-833.

Anexo VII. Artigo do tipo minieditorial. “Troponina cardíaca como preditor de injúria miocárdica e mortalidade por COVID-19”. Nascimento, JHP et al. Arq Bras Cardiol. 2020; 115(4):667-668.

ANEXO I

UERJ - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO RIO DE JANEIRO;



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Taxa de mortalidade e sobrevida dos pacientes com Covid-19 internados no centro de terapia intensiva de um hospital terciário

Pesquisador: RAFAEL LESSA DA COSTA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 31645920.3.0000.5282

Instituição Proponente: INSTITUTO UNIMED-RIO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.036.509

Apresentação do Projeto:

Segundo o pesquisador, trata-se de um estudo observacional, "Este trabalho apresenta como objetivo avaliar a mortalidade em curto e longo prazo de pacientes com Covid-19 internados no centro de terapia intensiva do Hospital Unimed-Rio. Pensamos, com essa pesquisa, contribuir ao melhor entendimento sobre essa população, de forma a melhorar a assistência e logística dos recursos necessários e também diminuir as complicações geradas pela própria internação. Trata-se de um estudo de coorte, retrospectivo, constituído por revisão de registros de prontuários dos pacientes eleitos para o estudo. A amostra é de conveniência e composta de todos os pacientes que internarem no centro de terapia intensiva do HUR com diagnóstico de Covid-19 confirmado. Todos os pacientes internados na terapia intensiva do HUR com diagnóstico confirmado de Covid-19 serão elegíveis para o estudo e terão seus números de prontuários tabulados em planilha. Após a alta hospitalar, será acessado o prontuário eletrônico. Dispondo de um formulário (ANEXO I), dar-se-á segmento com a extração dos dados pertinentes à pesquisa. Para a avaliação da sobrevida em longo prazo serão feitas buscas de registros em prontuários eletrônicos sobre novos atendimentos médicos a partir da alta hospitalar. A tabulação dos dados será realizada com o programa Excel 2010®, servindo de base para as análises posteriormente. Critério de Inclusão: Serão revisados prontuários de pacientes consecutivos internados com infecção por SARS-Cov-2, confirmada, em centro de terapia intensiva. Critério de Exclusão: Serão excluídos do presente estudo os prontuários de indivíduos com dados ou informações incompletas. Pretendemos acessar

Endereço: Rua São Francisco Xavier 524, BL E 3ºand. SI 3018

Bairro: Maracanã **CEP:** 20.559-900

UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2334-2180 **Fax:** (21)2334-2180 **E-mail:** etica@uerj.br

ANEXO I

UERJ - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO RIO DE JANEIRO;



Continuação do Parecer: 4.036.509

as seguintes informações nos registros médicos: informações gerais (data de nascimento, data de admissão hospitalar, data de admissão no CTI, data da alta hospitalar, data da alta do CTI, data do início dos sintomas, sexo, IMC, profissão - em caso de trabalho relacionado à área da saúde), resultados das testagens para Covid-19 e Influenza, sintomas relacionados à Covid-19, comorbidade (HAS, DM, asma, DPOC, AVE, doença arterial coronariana, taxa de filtração glomerular estimada, disfunção de VE, neoplasia, doença renal crônica dialítica, HIV, transplante de órgão sólido, uso de imunossupressor), escores de risco (SOFA, CURB65, APACHE II, SAPS III), complicações clínicas (SDRA, entubação orotraqueal, tempo de ventilação mecânica, traqueostomia, posição prona, uso de O2 suplementar, uso de VNI, ECMO, uso de aminas, tromboembolismo venoso, pneumonia, injúria miocárdica, miocardiopatia, IRA, diálise, sepse, choque séptico, resultados de culturas de materiais biológicos), exames laboratoriais de admissão e de 72h da internação (Hemograma completo, uréia, creatinina, sódio, potássio, TGO, TGP, bilirrubinas totais e frações, albumina, dímero-D, lactato desidrogenase, PCR-t, gasometria arterial, troponina, coagulograma, ecocardiograma transtorácico ou transesofágico), tomografia computadorizada de tórax, medicamentos de uso contínuo (IECA, BRA, anticoagulantes) e drogas/medicamentos usados na internação. Metodologia de Análise de Dados: O desfecho estudado será o óbito hospitalar por qualquer causa. Análise descritiva: média e desvio padrão, mediana e interquartiles, e frequência relativa. Comparação das variáveis contínuas: teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney (2 grupos) e análise de variância de uma via ou o teste de Kruskal-Wallis (+2 grupos). Comparação das variáveis categóricas: teste qui-quadrado. As funções de sobrevida serão calculadas empregando-se o estimador não paramétrico de Kaplan-Meier, com as curvas de sobrevida sendo estimadas após a estratificação dos pacientes segundo as covariáveis selecionadas pelo seu provável papel prognóstico. O teste Log-rank será empregado para comparação das funções de sobrevida para cada covariável. Para avaliação dos fatores prognósticos associados ao desfecho escolhido, serão calculadas as taxas de risco (hazard ratios - HR) com intervalos de confiança de 95%, seguindo-se o modelo de riscos proporcionais de Cox. Inicialmente será realizada a análise bivariada de Cox seguida ela multivariada de Cox para os fatores com provável papel no desfecho. A proporcionalidade dos modelos de Cox será verificada a partir do teste diagnóstico de resíduos de Schoenfeld. Os testes serão bicaudais. Será utilizado o programa Stata 11.2. Significância estatística expressa por $p < 0,05$."

Objetivo da Pesquisa:

Segundo o pesquisador, os objetivos da pesquisa são:

Objetivo primário:

Endereço: Rua São Francisco Xavier 524, BL E 3º and. SI 3018
 Bairro: Maracanã CEP: 20.559-900
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2334-2180 Fax: (21)2334-2180 E-mail: etica@uerj.br

ANEXO I

UERJ - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO RIO DE JANEIRO;



Continuação do Parecer: 4.036.509

Identificar a taxa de mortalidade hospitalar e sobrevida de longo prazo dos pacientes internados com COVID-19 no centro de terapia intensiva do Hospital Unimed-Rio (HUR).

Objetivo Secundário:

Avaliar a associação de doenças e condições clínicas previamente conhecidas com a mortalidade e as complicações clínicas.

Avaliar a associação das variáveis ecocardiográficas, eletrocardiográficas, radiológicas e laboratoriais clínicas com a mortalidade e complicações clínicas.

Avaliar a associação dos escores de risco para pneumonia, disfunção orgânica e gravidade de pacientes internados na terapia intensiva com a necessidade de ventilação mecânica e mortalidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Segundo o pesquisador: "Por tratar-se de pesquisa em registros médicos, este estudo não apresenta qualquer risco aos pacientes envolvidos."

Benefícios:

Segundo o pesquisador: "O conhecimento das características clínicas e laboratoriais dessa população pode impactar em melhor estratégia para alocação de recursos, melhor manejo dos pacientes com essa infecção e também diminuir as possíveis complicações geradas pela internação."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa está adequadamente estruturada e poderá trazer contribuições importantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- Folha de rosto: apresentada devidamente datada, assinada e carimbada pelo vice-presidente do Instituto Unimed-Rio.
- Financiamento: refere financiamento próprio e informa que os gastos serão atribuídos à "Xerox do formulário".
- Cronograma: apresenta as fases de acordo com o desenvolvimento do estudo.
- TCLE: O pesquisador propõe dispensa do TCLE, por se tratar de um estudo com base em registros médicos, sem a exposição direta de qualquer indivíduo. Será assinado o termo de confidencialidade pelo investigador principal.
- Carta de anuência da instituição: apresenta carta de autorização Institucional assinada, datada e carimbada pelo Diretor Geral do Hospital Unimed-Rio, local que será campo da pesquisa.
- Instrumento de coleta de dados: o pesquisador apresenta o formulário em anexo ao Projeto

Endereço: Rua São Francisco Xavier 524, BL E 3º and. SI 3018
 Bairro: Maracanã CEP: 20.559-900
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2334-2180 Fax: (21)2334-2180 E-mail: etica@uerj.br

ANEXO I

UERJ - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO RIO DE JANEIRO;



Continuação do Parecer: 4.036.509

Detalhado.

- O pesquisador anexou à Plataforma o Termo de confidencialidade firmado pelo investigador principal devidamente datado e assinado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Ante o exposto, a COEP deliberou pela aprovação do projeto, visto que não há implicações éticas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Faz-se necessário apresentar Relatório Anual - previsto para maio de 2021. A COEP deverá ser informada de fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo, devendo o pesquisador apresentar justificativa, caso o projeto venha a ser interrompido e/ou os resultados não sejam publicados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1550328.pdf	17/05/2020 12:22:54		Aceito
Outros	Documento_carta.docx	17/05/2020 12:11:25	RAFAEL LESSA DA COSTA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_pesquisador.pdf	17/05/2020 12:10:38	RAFAEL LESSA DA COSTA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termo_instituicao.pdf	17/05/2020 12:10:12	RAFAEL LESSA DA COSTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProtocolodePesquisaCOVID19.doc	08/05/2020 20:08:50	RAFAEL LESSA DA COSTA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaderostoCEPcovid.pdf	08/05/2020 20:02:34	RAFAEL LESSA DA COSTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua São Francisco Xavier 524, BL E 3º and. SI 3018
 Bairro: Maracanã CEP: 20.559-900
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2334-2180 Fax: (21)2334-2180 E-mail: etica@uerj.br

ANEXO I

UERJ - UNIVERSIDADE DO
ESTADO DO RIO DE JANEIRO;



Continuação do Parecer: 4.036.509

RIO DE JANEIRO, 19 de Maio de 2020

Assinado por:

ALBA LUCIA CASTELO BRANCO
(Coordenador(a))

Endereço: Rua São Francisco Xavier 524, BL E 3ºand. SI 3018
Bairro: Maracanã CEP: 20.559-900
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2334-2180 Fax: (21)2334-2180 E-mail: etica@uerj.br

ANEXO II

FICHA PARA COLETA DE DADOS VERSÃO 1.0					DATA DA COLETA (_/ _/ _) PRONTUÁRIO (_)	
NOME COMPLETO DO PACIENTE						
NOME COMPLETO DA MÃE						
DATA DE NASCIMENTO	IDADE	GÊNERO	ALTURA	MASSA CORPORAL	IMC	
(_/ _/ _)	(_) ANOS	1 - MASCULINO ☐ 2 - FEMININO ☐	☐ Cm	☐ Kg	☐ Kg/cm ²	
ADMISSÃO HOSPITALAR						
1 – Admissão hospitalar		(_/ _/ _)	1 – Início dos sintomas		(_/ _/ _)	
2 – Admissão em UTI		(_/ _/ _)	2 – COVID-19 confirmada		(_)	
3 – Alta hospitalar		(_/ _/ _)				
4 – Alta da UTI		(_/ _/ _)				
SINAIS VITAIS NO MOMENTO DA ADMISSÃO HOSPITALAR						
PA (_/ _/ _) mmHg		FC (_) bpm		FR (_) irpm		SAPS 3 (_) %
TAX (_) °C		SatO ₂ (_) %		ECG (_) pontos		CURB65 (_) pts
COMPLICAÇÕES			PCR			
1 – Suporte hemodinâmico		(_/ _/ _)	1 – Injúria miocárdica		(_)	
2 – Suporte ventilatório invasivo		(_/ _/ _)	2 – SDRA, pior P/F (_)		(_)	
3 – Terapia renal substitutiva		(_/ _/ _)	3 – Infecção secundária		(_)	
4 – Óbito		(_/ _/ _)	4 – TEV		(_)	
			5 – IRA		(_)	
COMORBIDADE E HÁBITOS SOCIAIS						
HAS	(_)	Asma	(_)	DAC	(_)	
DM	(_)	DPOC	(_)	ICFER	(_)	
DLP	(_)	Tabagismo	(_)	AVE	(_)	
DRC	(_)	Neoplasia	(_)	Outros	(_)	
MEDICAMENTOS DE USO CRÔNICO			Anticoagulação			
IECA		(_)	Profilática		(_)	
BRA		(_)	Plena		(_)	
Notas:						

FRENTE

ANEXO II

ANÁLISE LABORATORIAL DE ADMISSÃO			
1. Hemoglobina	☐	15. BD	☐
2. Hematócrito	☐	16. BI	☐
3. Leucometria	☐	17. BT	☐
4. Segmentados	☐	18. Albumina	☐
5. Linfócitos (número absoluto)	☐	19. D-dímero	☐
6. Plaquetas	☐	20. LDH	☐
7. TAP	☐	21. PCR	☐
8. PTT	☐	22. Ph	☐
9. Fibrinogênio	☐	23. CO2	☐
10. Uréia	☐	24. O2	☐
11. Na	☐	25. BIC	☐
12. K	☐	26. Sato2	☐
13. TGO	☐	27. Creatinina	☐
14. TGP	☐	28. Troponina US	☐
ANÁLISE LABORATORIAL DE INTERNAÇÃO (PIOR VALOR RELATIVO)			
1. Hemoglobina	☐	1. BD	☐
2. Hematócrito	☐	2. BI	☐
3. Leucometria	☐	3. BT	☐
4. Segmentados	☐	4. Albumina	☐
5. Linfócitos (número absoluto)	☐	5. D-dímero	☐
6. Plaquetas	☐	6. LDH	☐
7. TAP	☐	7. PCR	☐
8. PTT	☐	8. Ph	☐
9. Fibrinogênio	☐	9. CO2	☐
10. Ureia	☐	10. O2	☐
11. Na	☐	11. BIC	☐
12. K	☐	12. Sato2	☐
13. TGO	☐	13. Creatinina	☐
14. TGP	☐	14. Troponina US	☐
ANÁLISE ECOCARDIOGRÁFICA			
FEVE ☐ %			
Análise subjetiva: normal ☐ / disfunção sistólica leve ☐ , moderada ☐ ou grave ☐ .			
Alteração segmentar ☐			
Sd. de Takotsubo ☐			
Notas:			

VERSO

ANEXO III

255

COVID-19 GRAVE E INJÚRIA MIOCÁRDICA: ALTA INCIDÊNCIA E MAIOR MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR

JORGE HENRIQUE PATTER NASCIMENTO¹, Rafael Lessa da Costa², Luiz Fernando Nogueira Simvoulidis², João Carlos de Pinho², Roberta dos Santos Pereira², Andrea Dornelles Porto², Eduardo Costa de Freitas Silva², Liszt Palmeira de Oliveira², Max Rogério Freitas Ramos², Gláucia Maria Moraes de Oliveira¹

(1) Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), (2) Hospital Unimed-Rio (HUR)

A COVID-19 é uma emergência global com elevada morbidade e mortalidade. A incidência de injúria miocárdica em pacientes hospitalizados por COVID-19 no Brasil é pouca conhecida e seu impacto prognóstico ainda mal elucidado. Este trabalho tem por objetivo avaliar o impacto da troponina ultrasensível (US) como preditor de mortalidade intra-hospitalar. Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, que incluiu 61 pacientes internados em UTI de hospital localizado no Rio de Janeiro, Brasil, com diagnóstico confirmado de COVID-19 e dosagem de troponina US entre março e abril de 2020. Variáveis contínuas foram expressas em médias com desvios-padrão e comparadas por teste T de Student, as categóricas em frequência e comparadas por teste X². Análise da curva ROC foi realizada para determinar o valor da troponina US capaz de prever a mortalidade intra-hospitalar. Funções de sobrevida foram calculadas por estimador não paramétrico de Kaplan-Meier. A incidência de injúria miocárdica de pacientes internados em UTI com diagnóstico confirmado de COVID-19 foi equivalente a 36% da amostra. A área sob a curva ROC para o defeito foi de 0,786 (IC 95% 0,662-0,880) com p=0,001. O valor de corte para a troponina US foi de 48,3 ng/mL. A sobrevida do grupo com troponina US maior que 48,3 ng/mL foi de 20,3 dias (IC 95% 11,4-29,2) ao passo que a sobrevida no grupo com valor de corte abaixo do referido foi de 43,5 dias (IC 95% 37,8-49,2), p = 0,0003.

The figure consists of two Kaplan-Meier survival plots. The left plot shows 'Survival (%)' on the y-axis (0 to 100) versus 'Troponina US' on the x-axis (0 to 100). It compares two groups: 'Troponina US < 48,3' (blue line) and 'Troponina US > 48,3' (red line). The p-value is 0.0003. The right plot shows 'Survival (%)' on the y-axis (0 to 100) versus 'Troponina US' on the x-axis (0 to 100). It compares two groups: 'Troponina US < 48,3' (blue line) and 'Troponina US > 48,3' (red line). The p-value is 0.0003.

256

COVID-19 GRAVE E ALTA INCIDÊNCIA DE INJÚRIA MIOCÁRDICA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA BRASILEIRA

JORGE HENRIQUE PATTER NASCIMENTO¹, Rafael Lessa da Costa², Luiz Fernando Nogueira Simvoulidis², João Carlos de Pinho², Roberta dos Santos Pereira², Andrea Dornelles Porto², Liszt Palmeira de Oliveira², Max Rogério Freitas Ramos², Gláucia Maria Moraes de Oliveira¹

(1) Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), (2) Hospital Unimed-Rio (HUR)

A COVID-19 (coronavírus disease 2019), nomeada conforme orientação da Organização Mundial de Saúde (OMS), é causada pelo novo coronavírus e permanece presente na maior parte do mundo com considerável morbidade e mortalidade. O acometimento cardíaco de pacientes em estado crítico por COVID-19 não é incomum e abrange uma grande variedade de apresentações. A incidência de injúria miocárdica em pacientes hospitalizados por COVID-19 no Brasil é pouco conhecida e seu impacto prognóstico ainda mal elucidado. Este trabalho tem por objetivo descrever a incidência de injúria miocárdica em pacientes internados por COVID-19 em UTI e a associação com possíveis fatores de risco à sua ocorrência. Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo, que incluiu 61 pacientes internados em UTI de hospital localizado no Rio de Janeiro, Brasil, com diagnóstico confirmado de COVID-19 e dosagem de troponina US entre março e abril de 2020. Variáveis contínuas foram expressas em médias com desvios-padrão e comparadas por teste T de Student, as categóricas em frequência e comparadas por teste X². Análise de regressão logística foi realizada para determinar os preditores de lesão miocárdica. A incidência de injúria miocárdica de pacientes brasileiros internados em UTI com diagnóstico confirmado de COVID-19 foi equivalente a 36% da amostra, na qual a hipertensão arterial sistêmica foi o único preditor de risco independente (OR 1,198, IC 95% 2,246-37,665).

ANEXO IV

Artigo Original



COVID-19 e Injúria Miocárdica em UTI Brasileira: Alta Incidência e Maior Risco de Mortalidade Intra-Hospitalar

COVID-19 and Myocardial Injury in a Brazilian ICU: High Incidence and Higher Risk of In-Hospital Mortality

Jorge Henrique Paiter Nascimento,^{1,2} Rafael Lessa da Costa,² Luiz Fernando Nogueira Simyoudidis,² João Carlos de Pinho,² Roberta Santos Pereira,² Andrea Dornelles Porto,² Eduardo Costa de Freitas Silva,² Liszt Palmeira Oliveira,² Max Rogerio Freitas Ramos,² Gláucia Maria Moraes de Oliveira¹

Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Hospital Unimed-Rio,² Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Resumo

Fundamentos: A incidência de injúria miocárdica (IM) em pacientes com COVID-19 no Brasil é pouco conhecida e o impacto prognóstico da IM, mal elucidado.

Objetivos: Descrever a incidência de IM em pacientes com COVID-19 em unidade de terapia intensiva (UTI) e identificar variáveis associadas à sua ocorrência. O objetivo secundário foi avaliar a troponina I ultrasensível (US) como preditor de mortalidade intra-hospitalar.

Métodos: Estudo observacional, retrospectivo, entre março e abril de 2020, com casos confirmados de COVID-19 internados em UTI. Variáveis numéricas foram comparadas com teste t de Student ou U de Mann-Whitney, sendo o teste X2 empregado para as categóricas. Realizou-se análise multivariada com as variáveis associadas à IM e $p < 0,2$ objetivando determinar preditores de IM. Curva ROC foi empregada para determinar o valor da troponina capaz de prever maior mortalidade intra-hospitalar. Funções de sobrevida foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier a partir do ponto de corte apontado pela curva ROC.

Resultados: Este estudo avaliou 61 pacientes (63,9% do sexo masculino, média de idade de $66,1 \pm 15,5$ anos). A IM esteve presente em 36% dos casos. Hipertensão arterial sistêmica (HAS) [RC 1,198; IC95%: 2,246-37,665] e índice de massa corporal (IMC) [RC 1,143; IC95%: 1,013-1,289] foram preditores independentes de risco. Troponina I US $> 48,3$ ng/ml, valor determinado pela curva ROC, prediz maior mortalidade intra-hospitalar [AUC 0,786; $p < 0,05$]. A sobrevida no grupo com troponina I US $> 48,3$ ng/ml foi inferior à do grupo com valores $\leq 48,3$ ng/dl [20,3 x 43,5 dias, respectivamente; $p < 0,05$].

Conclusão: Observou-se alta incidência de IM na COVID-19 grave com impacto em maior mortalidade intra-hospitalar. HAS e IMC foram preditores independentes de risco de sua ocorrência. (Arq Bras Cardiol. 2020; [online].ahead print, PP0-0)

Palavras-chave: COVID-19; Coronavírus; Betacoronavírus, SARS – CoV-2; Infecção; Miocardite; Infarto do Miocárdio; Hospitalização; Morbidade.

Abstract

Background: The incidence of myocardial injury (MI) in patients with COVID-19 in Brazil and the prognostic impact of MI have not been elucidated.

Objectives: To describe the incidence of MI in patients with COVID-19 in the intensive care unit (ICU) and to identify variables associated with its occurrence. The secondary objective was to assess high-sensitivity troponin I as a predictor of in-hospital mortality.

Methods: Retrospective, observational study conducted between March and April 2020 with cases of confirmed COVID-19 admitted to the ICU. Numerical variables were compared by using Student t test or Mann-Whitney U test. The chi-square test was used for categorical variables. Multivariate analysis was performed with variables associated with MI and $p < 0.2$ to determine predictors of MI. The ROC curve was used to determine the troponin value capable of predicting higher in-hospital mortality. Survival functions were estimated by use of the Kaplan-Meier method from the cut-off point indicated in the ROC curve.

Results: This study assessed 61 patients (63.9% of the male sex, mean age of 66.1 ± 15.5 years). Myocardial injury was present in 36% of the patients. Systemic arterial hypertension (HAS) [OR 1.198; 95%CI: 2.246-37.665] and body mass index (BMI) [OR 1.143; 95%CI: 1.013-1.289] were independent risk predictors. High-sensitivity troponin I > 48.3 ng/mL, which was determined in the ROC curve, predicts higher in-hospital

Correspondência: Gláucia Maria Moraes de Oliveira *

Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rua Visconde de Pirajá, 550 sala 1114. CEP 21941-901, Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: glauciamoraesoliveira@gmail.com

Artigo recebido em 17/06/2020, revisado em 31/07/2020, aceito em 12/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200671>

ANEXO IV

Nascimento et al.
COVID-19 e lesão miocárdica

Artigo Original

mortality [AUC 0.786; $p < 0.05$]. Survival in the group with high-sensitivity troponin I > 48.3 ng/mL was lower than that in the group with values ≤ 48.3 ng/dL [20.3 x 43.5 days, respectively; $p < 0.05$].

Conclusion: There was a high incidence of MI in severe COVID-19 with impact on higher in-hospital mortality. The independent risk predictors of MI were SAH and BMI. (Arq Bras Cardiol. 2020; [online].ahead print, PP0-0)

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Coronavirus; Betacoronavirus; Infection; Myocarditis; Myocardial Infarction; Hospitalization; Morbidity.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Introdução

A COVID-19, nomeada conforme orientação da Organização Mundial da Saúde (OMS), é causada pelo novo coronavírus sob a designação de SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) e teve seu surto descrito pela primeira vez na cidade de Wuhan, localizada na China, ao final de 2019. Foi declarada como emergência em saúde pública de interesse internacional em 30 de janeiro de 2020 e, na ocasião em que este estudo foi escrito, existiam cerca de 12.964.809 casos confirmados e 570.288 óbitos em todo o mundo.¹ No Brasil, até o dia 14 de julho de 2020, foram confirmados 1.926.824 casos com 74.133 óbitos.²

A maioria dos casos de infecção por SARS-CoV-2 não é grave, incluindo apresentações assintomáticas ou oligossintomáticas. Todavia, relatos sugerem que até 20% dos indivíduos infectados requerem hospitalização, e desses, até 25% necessitam de cuidados em unidade de terapia intensiva (UTI).^{3,4} Essas taxas variam de acordo com diferenças culturais em relação aos critérios de admissão à UTI e características regionais, como idade da população e prevalência de outras comorbidades. Desenvolvimento de dispneia e síndrome respiratória aguda grave são as indicações mais comuns de internação em UTI.⁵⁻⁷

O acometimento cardíaco de pacientes em estado crítico por COVID-19 não é incomum e abrange uma grande variedade de apresentações como arritmias, cardiomiopatias e lesão miocárdica.⁸⁻¹⁰ A incidência de lesão miocárdica em pacientes hospitalizados varia entre 7% e 28% e algumas fontes sugerem correlação com piores desfechos clínicos.⁷⁻⁹ No entanto, as causas de lesão miocárdica e sua contribuição prognóstica ainda não foram bem elucidadas.

Este trabalho teve por objetivo primário descrever a incidência de lesão miocárdica em pacientes internados por COVID-19 em UTI e identificar possíveis fatores de risco relacionados à sua ocorrência. Nosso objetivo secundário foi avaliar a troponina I ultrasensível (US) como preditor de mortalidade intra-hospitalar.

Métodos

Trata-se de estudo observacional e retrospectivo, desenvolvido em UTI de hospital privado, localizado na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, com população de indivíduos internados com diagnóstico confirmado de COVID-19 entre março e abril de 2020. A coleta de dados foi realizada por meio de consulta ao sistema eletrônico de prontuários. Foram excluídos da pesquisa os casos sem a dosagem de troponina I US e aqueles com doença renal crônica e taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 30 mL/min/1,73m². Todos os participantes tinham idade superior a

18 anos. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Por se tratar de estudo retrospectivo, houve dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido. Todos os pacientes receberam terapia antimicrobiana guiada para pneumonia bacteriana comunitária no momento da admissão hospitalar, sendo o plano terapêutico ajustado conforme a evolução clínica e permitindo a reconciliação de medicamentos de uso crônico sempre que possível.

O diagnóstico de COVID-19 estava de acordo com as recomendações da OMS.¹⁰ Os casos foram confirmados através de técnica de reação de cadeia de polimerase (PCR) para identificação do SARS-CoV-2 em material de nasofaringe obtido por swab de pacientes internados em UTI. Lesão miocárdica foi definida pela presença de pelo menos um valor de troponina I cardíaca acima do limite superior da normalidade (LSN) do percentil 99, em conformidade com a Quarta Definição Universal de Infarto do Miocárdio.¹¹ Foram utilizados testes de troponina I US, cujo valor de referência é inferior a 19 ng/mL. A dosagem de troponina I foi feita conforme protocolo da UTI à admissão dos pacientes ou nas seguintes condições: anormalidades globais ou regionais do movimento da parede do ventrículo esquerdo, arritmias cardíacas inexplicáveis, alterações eletrocardiográficas dinâmicas, síndrome coronariana aguda ou síndrome de insuficiência cardíaca.

As variáveis analisadas contemplaram os seguintes dados: idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC, kg/m²) e as comorbidades mais prevalentes, tempo decorrido entre o início dos sintomas de COVID-19 e a internação, tempo de permanência em UTI, tempo de internação hospitalar, ocorrência de lesão miocárdica, necessidade de suporte hemodinâmico vasopressor, necessidade de suporte ventilatório invasivo, síndrome do desconforto respiratório agudo conforme os critérios de Berlin¹² e escore SAPS 3 (Simplified Acute Physiology Score III).¹³

Análise Estatística

As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas através de média e desvio-padrão e as contínuas sem distribuição normal foram expressas através de mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta e relativa. Testes de normalidade foram feitos por Kolmogorov-Smirnov. As comparações entre as variáveis contínuas foram realizadas com o teste t de Student não pareado ou o teste U de Mann-Whitney. Para as comparações de variáveis categóricas, utilizou-se o teste do qui-quadrado ou o exato de Fisher. Análise de regressão logística foi realizada para determinar os preditores de lesão

ANEXO IV

Nascimento et al.
COVID-19 e injúria miocárdica

Artigo Original

miocárdica. As variáveis que apresentaram associação com injúria miocárdica a um nível de significância $p < 0,20$ foram incluídas no modelo de regressão multivariada. O método *forward stepwise* foi utilizado. A magnitude do efeito de cada variável foi estimada pelo cálculo da razão de chance (RC) e seus respectivos intervalos de confiança (IC) a 95%. A análise da curva ROC (Receiver Operating Characteristic) foi realizada para determinar o valor da troponina I US capaz de prever mortalidade hospitalar. As funções de sobrevivência foram calculadas empregando-se o estimador não paramétrico de Kaplan-Meier. Os pacientes foram estratificados por covariáveis selecionadas pelo seu provável papel prognóstico a partir de revisão da literatura. O teste log-rank foi empregado para a comparação das funções de sobrevivência para cada covariável. As razões de risco (RR) foram calculadas para o prognóstico de variáveis associadas aos desfechos, com IC a 95%, segundo o modelo proporcional de Cox. Inicialmente foi realizada a análise bivariada de Cox seguida pela multivariada para os fatores com provável papel no desfecho ($p < 0,10$). Verificou-se a proporcionalidade dos modelos de Cox pelo teste diagnóstico de resíduos de Schoenfeld. Os testes foram bicaudais e a significância estatística expressa por $p < 0,05$. Os dados foram analisados usando o SPSS 22.0 (IBM, Chicago, IL). Os gráficos estatísticos foram gerados usando o MedCalc 19.3.

Resultados

Um total de 105 casos confirmados de COVID-19 foi identificado em UTI de hospital privado, localizado na cidade do Rio de Janeiro, entre março e abril de 2020. Após serem excluídos 35 pacientes por não terem a dosagem de troponina I

e 9 pacientes por apresentarem $\text{TFG} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, foram incluídos neste estudo 61 casos confirmados de COVID-19, dos quais, 36% possuíam injúria miocárdica (Figura 1).

Desses pacientes, cerca de 63,9% pertenciam ao sexo masculino e tinham idade média de $66,1 \pm 5,5$ anos. A média de tempo decorrido desde o início dos sintomas de COVID-19 e a admissão hospitalar foi de 7 ± 6 dias, em que os tempos médios de permanência hospitalar e em UTI corresponderam a 19 e 15 dias, respectivamente. As comorbidades mais prevalentes foram hipertensão arterial (55,7%) e diabetes mellitus (27,8%), conforme descrito na Tabela 1. Ocorreram 15 óbitos na amostra, resultando em uma taxa de mortalidade de 24,6%. Suporte intensivo invasivo foi utilizado em parcela considerável da amostra, da qual, 59% necessitou de suporte ventilatório invasivo, 57,4% fez uso de suporte hemodinâmico com vasopressores em algum momento da internação e 36% foi submetida a terapia renal substitutiva por meio de hemodiálise.

Os pacientes com injúria miocárdica tiveram tempos de internação hospitalar e de UTI discretamente superiores aos daqueles sem elevação de troponina I, porém a diferença não foi estatisticamente significativa entre os grupos. Da mesma forma, sua avaliação prognóstica através do escore SAPS 3 não diferiu significativamente, com mortalidade esperada de $55,7 \pm 27,1\%$ em pacientes com injúria miocárdica e de $46,2 \pm 32,8\%$ em pacientes sem injúria miocárdica ($p=0,2$), conforme descrito na Tabela 1. Na regressão multivariada, os preditores de injúria miocárdica foram hipertensão arterial sistêmica (RC 9,198; IC95%: 2,246-37,665) e IMC (RC 1,143; IC95%: 1,013-1,289) conforme descrito na Tabela 2.

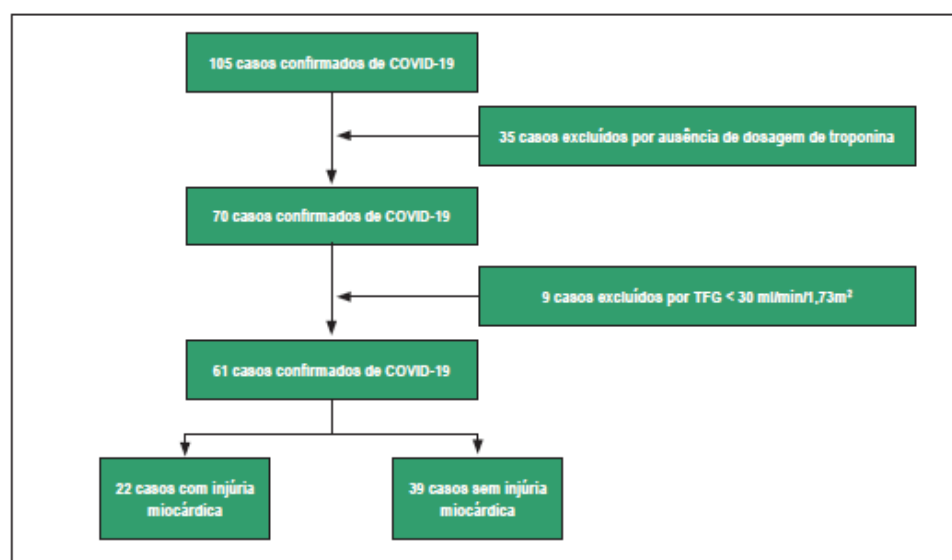


Figura 1 – Fluxograma de recrutamento de pacientes.

ANEXO IV

Nascimento et al.
COVID-19 e injúria miocárdica

Artigo Original

Tabela 1 – Características de 61 pacientes com COVID-19 internados em UTI com e sem injúria miocárdica

Características	População geral (n=61)	Com injúria miocárdica (n=22)	Sem injúria miocárdica (n=39)	p-valor
Gerais				
Idade	66,1±15,5	67,8±15,8	65,2±16,3	0,6010
Sexo masculino	39 (63,9%)	14 (63,6%)	25 (64,1%)	0,9710
Síntomas-internação (dias)	7±6	6±5	7±3	0,1410
Permanência em UTI (dias)	14,5 [5,2-28,7]	18,0 [8,7-33,2]	10,0 [5-28]	0,6940
Permanência hospitalar (dias)	17,0 [9,0-36]	21,5 [9,7-36,2]	13,0 [9,0-37,7]	0,5720
SAPS 3	49,7±28	55,7±27,1	46,2±32,8	0,2120
Comorbidades				
Hipertensão arterial sistêmica	34 (5,7%)	19 (86,4%)	15 (38,5%)	0,0001
Diabetes mellitus	17 (27,8%)	6 (27,3%)	11 (28,2%)	0,9380
DAC	4 (6,5%)	3 (13,6%)	1 (2,6%)	0,930
DPOC	2 (3,2%)	2 (9,1%)	0 (0%)	0,0560
Neoplasia	4 (6,5%)	1 (4,5%)	3 (7,7%)	0,6340
Asma	2 (3,2%)	0 (0%)	2 (3,3%)	0,2800
IMC (kg/m ²)	29,46±6,3	32±7,6	28±5,4	0,0220
Complicações				
SDRA leve	2 (3,2%)	0 (0%)	2 (5,1%)	0,2800
SDRA moderada	18 (29,5%)	8 (36,4%)	10 (25,6%)	0,3780
SDRA grave	17 (27,8%)	10 (45,5%)	7 (17,9%)	0,0210
Ventilação mecânica	36 (59%)	18 (81,8%)	18 (46,2%)	0,0070
Uso de vasopressor	35 (57,4%)	18 (81,8%)	17 (43,6%)	0,0040
Tromboembolismo venoso	11 (18%)	6 (27,3%)	5 (12,8%)	0,1590
IRA com diálise	22 (36%)	12 (54,5%)	10 (25,6%)	0,0240
Óbito	15 (24,6%)	9 (40,9%)	6 (15,4%)	0,0260

UTI: unidade de terapia intensiva; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score III; DAC: doença arterial coronariana; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; IMC: índice de massa corpórea; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; IRA: insuficiência renal aguda.

Tabela 2 – Análise multivariada de preditores de injúria miocárdica em pacientes internados em UTI

Características	RC	IC 95%	p-valor
Idade	1,010	0,977-1,045	0,543
Sexo masculino	0,980	0,330-2,907	0,971
Hipertensão arterial	10,13	2,544-40,198	0,001
DAC	6,0	0,584-61,619	0,132
IMC (Kg/m ²)	1,108	1,009-1,218	0,033
SAPS 3	1,010	0,989-1,032	0,341

RC: razão de chance; DAC: doença arterial coronariana; IMC: índice de massa corpórea; SAPS 3: Simplified Acute Physiology Score III.

A análise da curva ROC foi realizada para determinar o valor da troponina I US capaz de prever mortalidade hospitalar. Na Figura 2, a área sob a curva ROC para o desfecho foi 0,786 (IC95%: 0,662-0,880) com $p = 0,001$. O valor de corte para a troponina I US foi 48,3 ng/ml. Na análise de Kaplan-Meier (Figura 3), a sobrevida do grupo com

troponina I US maior que 48,3 ng/ml foi 20,3 dias (IC95%: 11,4-29,2) ao passo que a sobrevida no grupo com troponina I US abaixo do valor de corte referido foi 43,5 dias (IC95%: 37,8-49,2), $p = 0,0003$. A análise de sobrevida bivariada de Cox estratificada pela troponina I US demonstrou relação com desfecho apenas para idade (RR = 1,046, IC95%: 1,006-

ANEXO IV

Nascimento et al.
COVID-19 e injúria miocárdica
Artigo Original

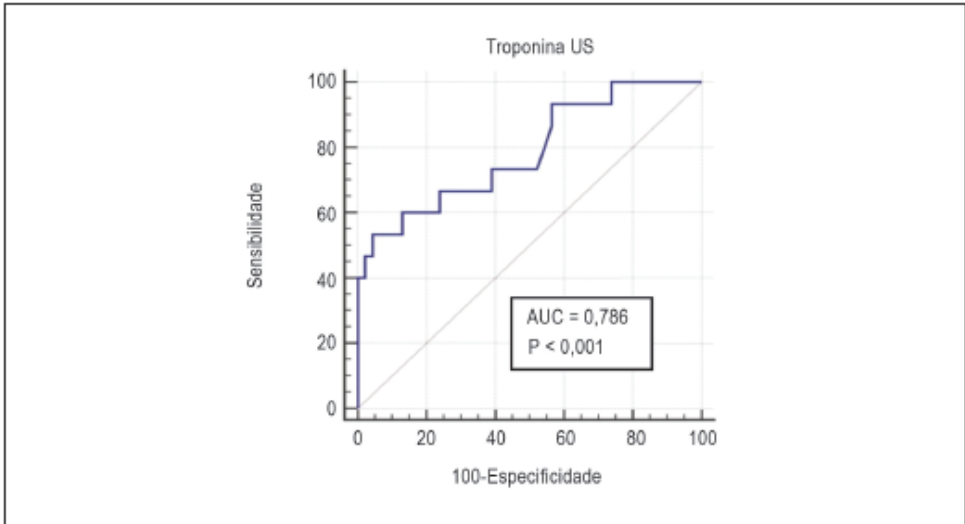


Figura 2 – Predição de mortalidade intra-hospitalar pela dosagem de troponina. AUC: área sob a curva ROC.

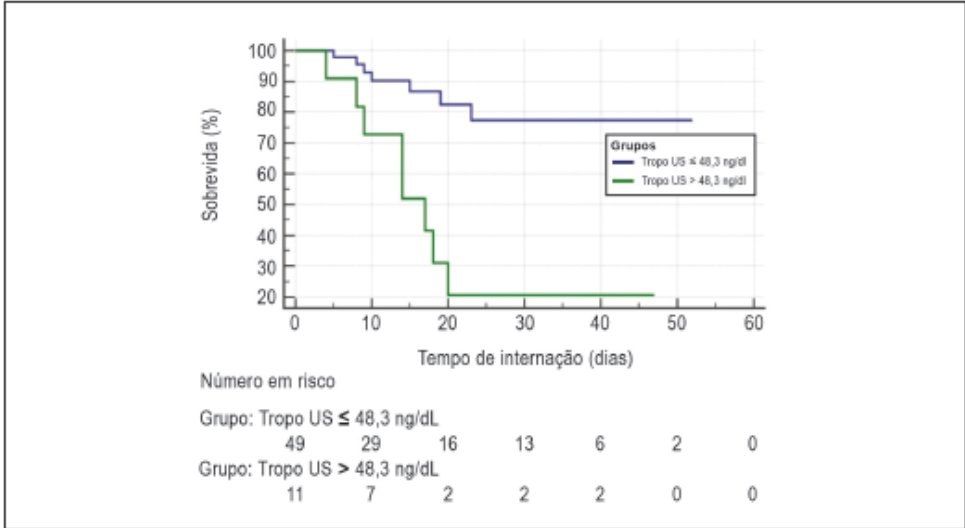


Figura 3 – Sobrevida de pacientes com COVID-19 internados em UTI com e sem injúria miocárdica pelo modelo de Kaplan-Meier. Troponin US: troponina ultrasensível

ANEXO IV

Nascimento et al.
COVID-19 e injúria miocárdica

Artigo Original

1,087). Na análise multivariada, nenhuma das variáveis se mostrou preditora independente de sobrevida.

Discussão

O termo 'injúria miocárdica' é empregado de forma mais abrangente para designar diferentes processos fisiopatológicos que envolvem a morte dos cardiomiócitos, podendo incluir ou não a isquemia miocárdica como causa contribuinte. Diferentes relatos mostram associação entre essa condição e a infecção por SARS-CoV-2; no entanto, o exato conhecimento sobre os mecanismos de lesão miocárdica nesses casos e sua importância prognóstica ainda representam uma lacuna de conhecimento científico a ser preenchida.^{5,11-19}

As causas mais plausíveis de injúria miocárdica nos pacientes com COVID-19 incluem miocardite, hipoxemia, cardiomiopatia por estresse, cor pulmonale agudo e isquemia miocárdica causada por disfunção microvascular ou doença arterial coronariana epicárdica.^{2-8,14} Todavia, a contribuição isolada de cada causa à injúria miocárdica ainda não foi determinada. Os dados comprobatórios de miocardite causada por SARS-CoV-2 são escassos, por vezes faltando avaliação histológica cardíaca e análise do genoma viral, resultando em diagnóstico diferencial por suspeita clínica. A contribuição das vias de sinalização relacionadas à enzima conversora de angiotensina-2 para lesão miocárdica neste cenário também não foi adequadamente investigada.

Vem sendo postulado que a infecção pelo SARS-CoV-2 envolva intensa resposta inflamatória com um estado de hipercoagulabilidade e isquemia agravados por hipoxemia. Além disso, a resposta inflamatória sistêmica pode resultar em lesão endotelial com consequente aumento na geração de trombina e redução da fibrinólise endógena.¹³ Aspectos intrínsecos ao próprio novo coronavírus também podem contribuir diretamente para a ocorrência de injúria miocárdica, exemplificados pelos casos suspeitos de miocardite.¹⁴⁻¹⁸ Vários mecanismos fisiopatológicos foram propostos e podem ser resumidos nas 6 condições seguintes: disfunção endotelial, aumento do estresse oxidativo, hipoxemia, desequilíbrio entre oferta e demanda miocárdica de oxigênio, lesão miocárdica imunomediada e possivelmente lesão miocárdica direta pelo SARS-CoV-2.¹⁸⁻²⁰

Embora as taxas possam variar, estima-se que até 25% dos indivíduos hospitalizados por COVID-19 necessitam de cuidados em UTI.^{5,6} Essas taxas variam de acordo com diferenças culturais em relação aos critérios de admissão à UTI e características regionais, como idade da população e prevalência de outras comorbidades. Da mesma forma, as taxas de letalidade em UTI variam de 22% a 67%.²¹⁻²⁴ Em um estudo italiano com 1.591 pacientes, a mortalidade em UTI era de 26%; no entanto, uma parcela significativa de sua coorte ainda se encontrava internada em UTI no momento da publicação, o que pode ter subestimado esse indicador.²⁴ Em nossa UTI, foi observada taxa de mortalidade equivalente a 24,6%, valor abaixo do esperado para a média do indicador prognóstico SAPS 3 (49,7±28%).

A incidência de injúria miocárdica em pacientes hospitalizados varia de 7% a 28%.⁷⁻⁹ Estudos chineses recentes apontam que pacientes com COVID-19 que necessitam de cuidados em UTI possuem maior probabilidade de evoluir com injúria miocárdica, estando essa condição associada ao

maior risco de mortalidade.^{5,25} Nosso estudo evidenciou alta incidência de injúria miocárdica (36%) em amostra de pacientes internados em UTI brasileira com diagnóstico confirmado de COVID-19, em que a hipertensão arterial sistêmica foi um fator de risco independente da ocorrência dessa complicação. O cenário regido por esta pandemia e a necessidade de rigoroso controle de infecção hospitalar, incluindo aquela pelo novo coronavírus, limitaram o uso de métodos diagnósticos complementares, comprometendo, dessa forma, a capacidade de determinar os mecanismos de lesão miocárdica.

Uma pesquisa internacional prospectiva, realizada entre 3 e 20 de abril de 2020, com 1.216 pacientes internados por COVID-19, a maioria em UTI, buscou avaliar as principais indicações e alterações ecocardiográficas de acometimento cardíaco relacionado à infecção pelo SARS-CoV-2. As indicações mais comuns da realização do exame foram: insuficiência ventricular esquerda (40%), biomarcadores cardíacos elevados (26%) e insuficiência ventricular direita (20%). Anormalidades do ventrículo esquerdo foram relatadas em 479 pacientes (39%), sendo o comprometimento ventricular esquerdo classificado como leve (17%), moderado (12%) ou grave (9%). O referido estudo expõe o acometimento cardíaco atribuído à COVID-19, revelando considerável incidência de elevação de biomarcadores cardíacos nessa população e prejuízo à função ventricular. Todavia, nem sempre é possível determinar o exato mecanismo de injúria miocárdica.²⁶

Giuseppe Lippi e Mario Plebani, em artigo publicado recentemente, revisaram 217 artigos em busca de testes laboratoriais com possível importância prognóstica para infecção pelo novo coronavírus. No entanto, 206 artigos foram excluídos por falta de informações técnicas sobre os dados apresentados. Nos 11 artigos restantes, foi possível estabelecer as principais anormalidades laboratoriais em pacientes com progressão desfavorável da COVID-19, destacando-se: aumento da contagem de glóbulos brancos, aumento da contagem de neutrófilos, diminuição da contagem de linfócitos, diminuição da albumina, aumento da desidrogenase láctica, aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento de bilirrubina total, aumento de creatinina, aumento de troponina cardíaca, aumento do dímero D, maior tempo de protrombina, aumento de procalcitonina e aumento de proteína C reativa. Com relação ao aumento de troponina I, em análise retrospectiva, foi possível identificar que aumentos superiores a 2,2 vezes o LSN correlacionam-se com resultados clínicos adversos.²⁷

Estudo realizado com 2.736 pacientes com COVID-19 admitidos nos hospitais do Sistema de Saúde Mount Sinai na cidade de Nova York, entre 27 de fevereiro de 2020 e 12 de abril de 2020, observou que mesmo uma pequena quantidade de injúria miocárdica, quantificada pelo aumento da troponina, e principalmente naqueles com história de doença cardiovascular foi associada com alto risco de morte.²⁸ Apesar do tamanho amostral de nosso estudo, também foi possível demonstrar com significância estatística a associação entre valores de troponina I superiores a 2,5 vezes o valor LSN e mortalidade intra-hospitalar, tendo o ponto de corte sido determinado por curva ROC. Tal informação demonstra que mesmo elevações mais modestas desse biomarcador cardíaco podem ajudar a identificar indivíduos sob risco de eventos

ANEXO IV

Nascimento et al.
COVID-19 e injúria miocárdica

Artigo Original

adversos. Contudo, o uso de diferentes métodos laboratoriais comporta-se como o principal limitador da análise de um ponto de corte em grandes agregados populacionais, fazendo com que, muitas vezes, os estudos sejam em centro único. Talvez a maior riqueza na descrição metodológica dos artigos abrangendo esse tema possa facilitar o estudo por meio de meta-análise e assim melhor determinar o ponto de corte relacionado a piores desfechos clínicos.

O pequeno número de pacientes incluído nesta pesquisa e a falta de dados sobre a frequência de injúria miocárdica em pacientes assintomáticos ou apenas levemente sintomáticos infectados por SARS-CoV-2 são importantes limitações do nosso estudo. O protocolo da UTI pode ter influenciado a amostra, uma vez que após a admissão, o marcador biológico foi novamente dosado em caso de alteração do estado clínico ou de exame complementar. Outro aspecto importante foi a perda maior que 10% da amostra ocasionada pela não dosagem de troponina. Todavia, isto não foi capaz de impedir a associação de morte com aumento de troponina, mas pode ter selecionado os casos mais graves onde a troponina foi dosada, servindo os dados obtidos como parte de pesquisa exploratória em coorte retrospectiva sobre o tema. Para evitar o viés estatístico, tanto quanto possível, são necessários dados de múltiplos centros e amostras maiores para confirmar ainda mais os resultados apresentados.

Conclusão

A incidência de injúria miocárdica de pacientes internados em UTI com diagnóstico confirmado de COVID-19 foi 36%

Referências

1. Organização Mundial da Saúde. OMS. Relatórios de situação da doença coronavírus 2019 (COVID-19). Organização Mundial da Saúde. [Citado em 2020 jul 15] Disponível em: <<https://who.sprinklr.com/>>.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Situação epidemiológica da COVID-19 no Brasil. [Acesso em 2020 jul 14]. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>.
3. 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.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648.
5. 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 Feb 7;323(11):1061-9.
6. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen C, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
7. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Mar 19;323(16):1612-4.
8. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Comar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 Mar 10. ahead print.
9. 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 Mar 25:e200950.
10. World Health Organization. (WHO) Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance [Cited in 2020 mar 12] Disponível em: <[https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)>.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231.
12. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012; May 21, 2012: ahead print.
13. RR Moreno, RA Campos, et al. SAPS 3: from evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. *Intensive Care Med* (2005) 51:1345-55.
14. Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharipour M. Acute Cor Pulmonale in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(21):e70.
15. Nascimento JHR, Gomes BFO, Petric JLF, Carmo Junior PR, Rick SI, Costa IBSS, et al. COVID-19 e estado de hipercoagulabilidade: uma nova perspectiva terapêutica. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):829-33.
16. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, et al. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. *Life Sci*. 2020 March 11. ahead print.
17. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Bur Heart J*. 2020 Mar 16. ahead print.
18. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone C, Italia L, Roffi M, Tomasini D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; March 27. ahead print.

ANEXO IV

Nascimento et al.
COVID-19 e injúria miocárdica

Artigo Original

19. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17:259.
20. Tersalvi C, Vicenzi M, Calabretta D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. *J Card Fail* 2020. ahead print.
21. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA*. 2020. ahead print.
22. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet*. 2020. ahead print.
23. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020. ahead print.
24. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020. ahead print.
25. Shaobo Shi MD, Mu Qin MD, Bo Shen MD, Yuli Cai MD, Tao Liu MD, Fan Yang, MD. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. Published online March 25, 2020. ahead print.
26. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging* (2020) 0, 1-10.
27. Lippi G, Plebani M. (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. (CCLM), 58(7), 1131-4.
28. Lala A Kipp Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:535-46.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

ANEXO V

Ponto de Vista



COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica

COVID-19 and Hypercoagulable State: A New Therapeutic Perspective

Jorge Henrique Paiter Nascimento,¹ Bruno Ferraz de Oliveira Gomes,^{1,2} Plínio Resende do Carmo Júnior,¹ João Luiz Fernandes Petriz,^{4,5} Stephanie Itala Rizk,^{4,5} Isabela Bispo Santos da Silva Costa,⁶ Marcus Vinicius Guimarães Lacerda,⁷ Fernando Bacal,⁸ Ludhmila Abrahão Hajjar,⁹ Cláucia Maria Moraes de Oliveira⁷

Universidade Federal do Rio de Janeiro – Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Rede D'Or São Luiz – Cardiologia,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Barra D'Or – Cardiologia,³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade de São Paulo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo,⁴ São Paulo, SP – Brasil

Universidade de São Paulo Instituto do Coração,⁵ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Sírio-Libanês – Instituto Sírio Libanês de Ensino e Pesquisa,⁶ São Paulo, SP – Brasil

Fundação de Medicina Tropical Dr Heitor Vieira Dourado,⁷ Manaus, AM – Brasil

Universidade de São Paulo Faculdade de Medicina Hospital das Clínicas Instituto do Coração,⁸ São Paulo, SP – Brasil

Instituto de Coração – Cardiopneumologia,⁹ São Paulo, SP – Brasil

O novo coronavírus, designado como vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2, sigla em inglês), é o responsável pelo surto da pneumonia viral que foi identificada pela primeira vez na cidade chinesa de Wuhan ao final de 2019 e que rapidamente se espalhou acometendo 184 países. A experiência adquirida nos últimos meses descreve diferentes apresentações clínicas com gravidade variável, desde infecção assintomática até óbito por disfunção orgânica múltipla. Recentemente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu o complexo processo de adoecimento por esse vírus como doença causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19, sigla em inglês).

A COVID-19, cuja notificação é crescente em diferentes países, atualmente afeta mais de um milhão de pessoas, segundo a OMS, que a caracterizou como pandemia.¹ No Brasil, até o dia 29 de abril de 2020, foram confirmados 73.235 casos da infecção e 5.083 óbitos, com taxa de letalidade de 6,9%.² A hospitalização é necessária em até 20% dos pacientes infectados por SARS-CoV-2, e 5% a 10% deles terão indicação de internação em terapia intensiva por necessidade de suporte hemodinâmico e/ou ventilatório.³⁻⁷ A taxa de mortalidade varia de 0,8% a 12% de acordo com o país, possivelmente como consequência de múltiplos fatores,

dos quais se destaca a estrutura do sistema de saúde.⁸⁻¹¹ Os pacientes que desenvolvem as formas moderada e grave da doença apresentam manifestações predominantemente decorrentes de acometimento do sistema respiratório, com quadro clínico variando de pneumonia leve a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).^{7,11-15}

As complicações, em geral, ocorrem entre o 7º e o 12º dia da doença.^{5,14} A SDRA é a manifestação clínica mais grave e caracteriza-se por hipoxemia, infiltrado pulmonar bilateral e fenótipos variáveis de apresentação, como o perfil de complacência pulmonar normal e baixo potencial de recrutamento pulmonar até o perfil de baixa complacência pulmonar e alto potencial de recrutamento pulmonar. De 20% a 30% dos pacientes terão complicações cardiovasculares, como isquemia miocárdica, síndrome coronária aguda, miocardite, arritmias, insuficiência cardíaca e choque. Insuficiência renal ocorre em aproximadamente 30-50% dos pacientes críticos infectados pelo SARS-CoV-2 e 30% deles necessitarão de terapia de substituição renal.¹⁴⁻¹⁷

O SARS-CoV-2 entra nas células via receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que está presente nos alvéolos. A forma grave da infecção é caracterizada por uma resposta inflamatória imunológica intensa, evidenciada pela presença de neutrófilos, linfócitos, monócitos e macrófagos.¹⁸ Necropsias minimamente invasivas revelam dano alveolar difuso, formação de membrana hialina e infiltrado inflamatório intersticial mononuclear, com trombose em microcirculação.¹⁷ Foram relatados nesses pacientes níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (interleucinas 1 e 6, fator de necrose tumoral e interferon- γ) no sangue, uma condição denominada “tempestade de citocinas”.

Trombose e danos a órgãos extrapulmonares também são observados sem a presença comprovada do vírus nos locais, postulando-se que a infecção pelo SARS-CoV-2 envolva intensa resposta inflamatória, com estado de hipercoagulabilidade e isquemia, agravados por hipoxemia.^{17,19,20} No Brasil, achados preliminares de autópsias minimamente invasivas realizadas por pesquisadores da Faculdade de Medicina de São Paulo mostraram resultados semelhantes aos encontrados na China.²¹

Palavras-chave

COVID-2019; Betacoronavirus; Doença Catastrófica; Pneumonia Viral; Pandemias; Infecções por Coronavírus; Complicações Cardiovasculares; Trombofilia; Anticoagulantes/uso terapêutico.

Correspondência: Cláucia Maria Moraes de Oliveira • Universidade Federal do Rio de Janeiro – Cardiologia - Universidade Federal do Rio de Janeiro Rua Visconde de Pirajá, 550 Sala 1114. CEP 21941-901, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: clauciamoraesoliveira@gmail.com
Artigo recebido em 10/04/2020, revisado em 15/04/2020, aceito em 15/04/2020

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200308>

ANEXO V

Nascimento et al.
Anticoagulação em COVID-19 (grave)

Ponto de Vista

O dímero-D, um produto da degradação da fibrina, quando elevado, tem sido associado a maior taxa de mortalidade.²² A opinião de especialistas, baseada em experiência clínica e análise de poucos estudos descritivos, destaca o papel do estado de hipercoagulabilidade na fisiopatologia da COVID-19, uma vez que o nível de dímero-D aumenta progressivamente com a exacerbação da infecção. A fase da doença em que ocorre o desenvolvimento de SDRA e a piora do padrão radiológico é marcada pela elevação expressiva de dímero-D, observando-se nos casos mais graves injúria miocárdica e coagulação intravascular disseminada (CIVD).^{23,24}

A resposta inflamatória sistêmica em pacientes com infecção pode resultar em lesão endotelial com consequente aumento na geração de trombina e redução da fibrinólise endógena.^{25,26} Esse estado pró-trombótico é denominado coagulopatia induzida pela sepse (SIC, sigla em inglês) e precede a CIVD.^{27,28} Os diversos mecanismos envolvidos na SIC agem simultaneamente, culminando em um estado pró-hemostático. Aparentemente, os fatores mais importantes que medeiam esse distúrbio do sistema de coagulação durante a sepse são as citocinas inflamatórias.

Evidências demonstram uma interação cruzada entre inflamação e coagulação, com a inflamação induzindo a ativação da coagulação e a coagulação acentuando a atividade inflamatória (Figura 1).²⁹⁻³² As plaquetas têm um papel central no desenvolvimento das anormalidades da coagulação na sepse e podem ser ativadas diretamente por mediadores pró-inflamatórios, como o fator ativador de plaquetas, bem como por meio da trombina gerada. A ativação de plaquetas também pode estimular a formação de fibrina por mecanismo alternativo. A expressão de P-selectina na membrana plaquetária não apenas medeia a adesão de plaquetas a leucócitos e células endoteliais, mas também aumenta a expressão do fator tecidual nos monócitos. Em circunstâncias normais, a ativação da coagulação é controlada por três importantes vias anticoagulantes fisiológicas: o sistema antitrombina, o sistema ativado da proteína C e o inibidor da via do fator tecidual. Na sepse, todas as três vias sofrem disfunção. Em meio a todo esse desbalanço do sistema de coagulação, a fibrinólise endógena é amplamente reduzida.

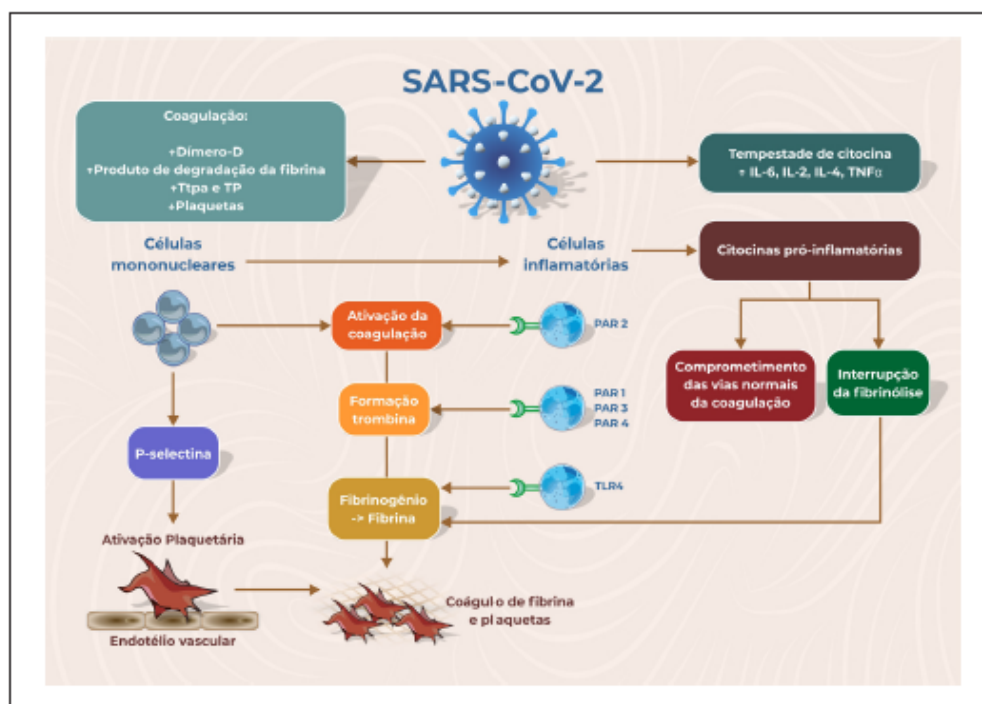


Figura 1 – O novo coronavírus, SARS-CoV-2, ativa o processo inflamatório e trombótico, e a infecção por ele causada está relacionada a aumento de citocinas inflamatórias (tempestade de citocinas) e distúrbios de coagulação, com predisposição a formação de trombos. As células mononucleares interagem com as plaquetas ativadas e a cascata de coagulação, que ativam as células inflamatórias por meio da ligação de trombina e do fator tecidual com receptores específicos ativados por protease e de ligação de fibrina ao receptor Toll-like 4. A ativação das células inflamatórias resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, que levam a comprometimento das vias normais de coagulação e interrupção da fibrinólise. PAR: receptor ativado por protease; TLR4: receptor Toll-like 4; TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada; TP: tempo de protrombina; IL: interleucina; TNFα: fator de necrose tumoral-α. Figure adapted de: Levi M, van der Poll T.³³

ANEXO V

Nascimento et al.
Anticoagulação em COVID-19 grave

Ponto de Vista

De acordo com critérios estabelecidos pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH, sigla em inglês), é possível identificar melhores desfechos clínicos nos pacientes com SIC recebendo terapia anticoagulante.^{27,28} O uso de anticoagulantes, sobretudo nos pacientes em estado crítico, não é isento de riscos e pode estar relacionado a complicações hemorrágicas graves. Portanto, a indicação dessa modalidade terapêutica deve ser personalizada, respeitando os perfis de risco trombótico e hemorrágico.

A síndrome hemofagocítica (SHF) é caracterizada por uma resposta inflamatória sistêmica desencadeada pela ativação e proliferação inapropriada dos linfócitos, que ativam macrófagos e histiócitos, que fagocitam células hematológicas. Essa síndrome é associada a grande produção de citocinas inflamatórias. O quadro clínico inicial da SHF é marcado pelos achados de síndrome de resposta inflamatória sistêmica e, na suspeição de sua evolução, podem-se observar quadro neurológico, alterações na função hepática, CIVD, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e ferritina elevada. Esse quadro pode ser desencadeado por infecções, inclusive COVID-19, na qual alguns casos apresentam grande liberação de citocinas, principalmente interleucina 6, associada a resposta inflamatória sistêmica e CIVD. Deve-se pensar em tais condições de acordo com os achados clínicos e laboratoriais, devendo ser definida uma abordagem terapêutica precoce na tentativa de reversão do quadro.²⁹

A infecção pelo SARS-CoV-2 em sua apresentação mais grave marcada por disfunção orgânica, como insuficiência respiratória aguda, atende aos critérios diagnósticos de sepse.³⁰ Estudos observacionais recentes correlacionam estado de hipercoagulabilidade à forma grave de COVID-19, onde SIC e/ou CIVD parecem estar presentes na maioria dos casos fatais.^{3,21-23,34} A redução da pressão arterial de oxigênio encontrada nos pacientes críticos contribui direta e indiretamente para o desenvolvimento da síndrome isquêmica.³⁵ De acordo com o exposto, é razoável alinhar a fisiopatologia pró-trombótica já descrita na sepse com aspectos intrínsecos do novo coronavírus e, portanto, analisar individualmente o potencial benefício do uso de anticoagulantes em grupos selecionados de pacientes. Um estudo retrospectivo realizado no hospital de Tongji (Wuhan, China) descreveu a ocorrência de menor taxa de mortalidade nos pacientes com COVID-19 grave que fizeram uso de anticoagulante, heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular (HBPM), e apresentavam escore SIC ≥ 4 e/ou dímero-D muito elevado (> 6 vezes o limite superior da normalidade).³⁶

A terapia anticoagulante em pacientes com COVID-19 grave e indícios de SIC e/ou com dímero-D muito elevado em associação a outros biomarcadores que denotam gravidade, na ausência de contraindicação à anticoagulação, pode ser considerada uma estratégia terapêutica fundamentada no consenso de especialistas e em poucos estudos retrospectivos. Adicionalmente, essa estratégia requer a utilização de protocolos institucionais rígidos que permitam a vigilância e a rápida intervenção frente a complicações. A Figura 2 apresenta o algoritmo de avaliação da tromboembolia em pacientes com COVID-19, além de uma proposta de tratamento. Não existem, todavia, dados suficientes para determinar aspectos importantes à elaboração do plano terapêutico,

como a escolha da melhor droga, sua dosagem e regime de administração e a duração do tratamento.

São necessários mais estudos, sobretudo prospectivos, para melhor fundamentar a indicação da terapia anticoagulante em pacientes críticos infectados pelo novo coronavírus. O possível benefício de se reduzir o estado de hipercoagulabilidade deve ser balanceado com o risco de sangramento. É possível que a terapêutica anticoagulante seja mais benéfica quando iniciada na fase pré-trombótica do que nos quadros avançados, quando o risco de sangramento é maior. Em se optando pela anticoagulação, parece razoável o uso de HBPM como fármaco de escolha em pacientes estáveis e com depuração normal de creatinina (dose de 1 mg/kg de 12/12h, subcutânea). Em caso de choque ou depuração de creatinina abaixo de 50 ml/min/m², é preferível o uso de heparina intravenosa (18 U/kg/h), tendo como alvo um tempo de tromboplastina parcial ativada entre 1,5 e 1,8. Entretanto, não há evidências que fundamentem a ampla utilização de heparina em dose terapêutica na COVID-19.

Em conclusão, a fisiopatologia da COVID-19 envolve ativação da resposta inflamatória e indução do sistema trombótico. No momento, consenso de especialistas sugere tratamento com anticoagulante para pacientes que tenham fenótipo pró-coagulante (dímero-D elevado, prolongamento de tempo de protrombina e aumento dos níveis plasmáticos de fragmentos da fibrina). Mais estudos são necessários para confirmar o real papel da anticoagulação na prevenção de complicações da COVID-19.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Nascimento JHP, Gomes BFO, Resende P, Petriz JLF, Rizk SI, Costa IBSS, Lacerda MVC, Bacal F, Hajjar LA, Oliveira GMM; Obtenção de dados: Nascimento JHP, Gomes BFO, Resende P, Petriz JLF, Costa IBSS, Lacerda MVC, Bacal F, Hajjar LA, Oliveira GMM; Análise e interpretação dos dados: Nascimento JHP, Gomes BFO, Resende P, Petriz JLF, Rizk SI, Costa IBSS, Hajjar LA, Oliveira GMM; Análise estatística: Nascimento JHP, Gomes BFO, Resende P, Petriz JLF, Oliveira GMM; Obtenção de financiamento: Lacerda MVC; Redação do manuscrito: Nascimento JHP, Gomes BFO, Resende P, Petriz JLF, Lacerda MVC, Bacal F, Oliveira GMM.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Jorge Henrique Paiter Nascimento Mestrado de pela Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

ANEXO V

Nascimento et al.
Anticoagulação em COVID-19 grave

Ponto de Vista

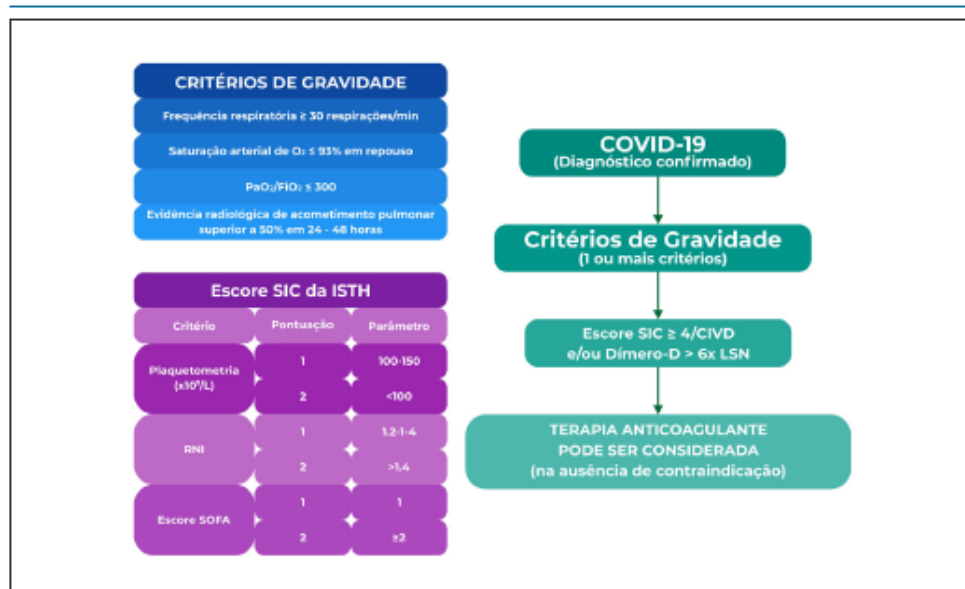


Figura 2 – O diagnóstico de COVID-19 deve ser confirmado conforme as recomendações da Organização Mundial da Saúde.¹⁰ Pacientes com critérios de gravidade^{11,12} em associação com escore de coagulopatia induzida pela sepse ≥ 4 ou coagulação intravascular disseminada e/ou valores de dímero-D > 6 vezes o limite superior de normalidade podem se beneficiar de terapia anticoagulante. RNI: razão de normalização internacional; SIC: coagulopatia induzida pela sepse; ISTH: International Society on Thrombosis and Hemostasis; SOFA: sequential organ failure assessment; CIVD: coagulação intravascular disseminada; LSN: limite superior de normalidade.

Referências

- Organização Mundial da Saúde. Relatórios de situação da doença coronavírus 2019 (COVID-2019). [Acesso em 29 de abril 2020] Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>>
- Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Especial 08 – COE Coronavírus – 09 de abril de 2020. [Acesso em 29 de abril de 2020] Disponível em: <<https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/09/bo-covid-08-final-2.pdf>>
- 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.
- Liu Y, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang ME, Ma JR, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Feb 07; (online ahead of print) 10.1097/CM9.0000000000000744.
- Cuan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28; NEJM 0a2002052
- Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020 Mar 17 (online ahead of print).
- Crazzelli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA*. 2020 Mar 15 (online ahead of print).
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24 (online ahead of print).
- Organização Mundial da Saúde (OMS). Relatório da Missão Conjunta OMS-China sobre a Doença de Coronavírus 2019 (COVID-2019). [Acesso em 04 abr 2020] Disponível em: <http://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
- Onder C, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020 May 23 (online ahead of print).
- Korea Centers for Disease Control and Prevention (KCDC). Atualizações sobre o COVID-19 na Coreia. [Acesso em 04 abr 2020] Disponível em: <<https://www.kcdc.go.kr/board/board.es?mid=a50402000000&bid=0050>>
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Estimativas preliminares da prevalência de doenças subjacentes selecionadas em pacientes com doença de coronavírus 2019. E.U.A. [Acesso em 04 abr 2020] Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e2.htm>>
- 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 Feb 07 (online ahead of print).
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen C, et al. Clinical characteristics of 115 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1295. Epub 2020 Mar 26.
- Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Mar 19; 2:204326.

ANEXO V

Nascimento et al.
Anticoagulação em COVID-19 grave

Ponto de Vista

17. Zhang T, Sun LX, Feng RE. Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronavirus disease 2019. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Apr 5;45(0):E040.
18. Chen C, Wu D, Cuo W, Li X, Sun Y, Li J, et al. J Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest*. 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI1157244>.
19. Yao Xiaohong, Li Tingyuan, He Zhicheng. Coronavirus disease pneumonia 2019 (COVID-19): 3 cases of puncture histopathology in several locations. *Chin J Pathol*. 2020;49.
20. Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, et al. Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). Preprints. 2020, 2020020407.
21. Agência Fapesp. Autópsia em mortos por COVID-19 ajuda no tratamento de casos graves da doença. [Acesso em 04 abr 2020] Disponível em: <<http://agencia.fapesp.br/autopsia-em-mortos-por-covid-19-ajuda-no-tratamento-de-casos-graves-da-doenca/52882/>>
22. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;595(10223):507. Epub 2020 Jan 30.
23. Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li Y, Yang Y, Zhao J, Zhou X, Jiang W, Zhao YQ, Zhang SY, Li TS. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020 Mar 28;41(0):E006.
24. Taisheng Li, Hongzhou Lu, Wenhong Zhang. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):687-90.
25. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017; 149:58-44.
26. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, Fleming T, Heitmeier S, Uebler F, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care*. 2019; 9(1):19.
27. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Tachill J, van der Poll T. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019; 17(11):1989-94.
28. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017; 7(9):e017046.
29. Levi AM, van der Poll HR, Buller. The bidirectional relationship between coagulation and inflammation. *Circulation*. 2004;109(22):2698-704.
30. Zimmerman BCA, McIntyre TM, Prescott SM, Stafforini S. The platelet-activating factor signaling system and its regulators in syndromes of inflammation and thrombosis. *Crit Care Med*. 2002; 30(Suppl):S294-S301.
31. Shebuski CRJ, Kilgore KS. Role of inflammatory mediators in thrombogenesis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;300(5):729-35.
32. Levi DM, van der Poll T. Coagulation in patients with severe sepsis. *Semin. Thromb. Hemost*. 2015;41(1):9-15.
33. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
34. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020.18(4):844-7.
35. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res*. 2019;181:77-85.
36. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 Mar 27 [online ahead of print]. Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/jth.14817.
37. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. [Cited in 06 Apr 2020] Available from: <<https://www.who.int/publications-detail>>.
38. National Health Commission of China. The diagnosis and treatment plan for the novel coronavirus disease 7th ed.; 2020. [Cited in 2020 06 Apr] Available from: <<https://www.chinalawtranslate.com/en/coronavirus-treatment-plan-7/>>.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons

ANEXO VI



Minieditorial

Troponina Cardíaca como Preditor de Injúria Miocárdica e Mortalidade por COVID-19

Cardiac Troponin as a Predictor of Myocardial Injury and Mortality from COVID-19

Jorge Henrique Paiter Nascimento,^{1*} Bruno Ferraz de Oliveira Comes,^{1,2*} Cláucia Maria Moraes de Oliveira^{1*}

Universidade Federal do Rio de Janeiro,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Rede D'Or São Luiz,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Valor Prognóstico da Troponina T e do Peptídeo Natriurético Tipo B em Pacientes Internados por COVID-19

No Brasil, até o dia 1º de agosto de 2020, foram diagnosticados 2.707.877 casos de COVID-19, com acúmulo de 93.563 óbitos. A taxa de letalidade para o país, nesse período, foi de 3,5% com mortalidade variável conforme a região estudada, sendo a menor na região Sul (11,1 mortes/100 mil habitantes) e a maior na região Norte (60,2 mortes/100 mil habitantes).¹ Até 20% dos indivíduos infectados requerem hospitalização, e destes, cerca de 25% necessitam de cuidados em unidade de terapia intensiva (UTI).² Postula-se que a ocorrência de intensa resposta inflamatória e a formação de um estado de hipercoagulabilidade, potencializadas por hipoxemia, justifique os principais achados clínicos e laboratoriais nos casos graves de infecção pelo novo coronavírus.³

Nessa população, a ocorrência de injúria miocárdica (IM) não é incomum, e a elevação de troponina cardíaca (cTn) I comporta-se como preditor de mortalidade intra-hospitalar.⁴ Também há possibilidade de lesão direta pelo vírus, causando miocardite.⁵ Um estudo de necrópsia que documentou a presença do vírus em 61,5% dos participantes não observou o fluxo de células inflamatórias no miocárdio na fase aguda, e a consequência a longo prazo dessa infecção cardíaca ainda não é conhecida.⁶ Todavia, a incidência de IM em pacientes hospitalizados por essa enfermidade no Brasil é pouco conhecida, e seu impacto prognóstico ainda é mal elucidado. O estudo multicêntrico com biomarcadores cardíacos é dificultado pelo emprego de diferentes testes laboratoriais entre as instituições.

O diagnóstico de IM é baseado na identificação de ao menos um valor de cTn acima da referência superior da normalidade. Isso porque variações em análises seriadas desse biomarcador sugerem lesão aguda das células cardíacas, embora não seja possível determinar o mecanismo fisiopatológico subjacente apenas pela sua mensuração. As razões para sua ocorrência podem ser agrupadas como: causas

cardíacas isquêmicas, não isquêmicas e sistêmicas.^{7,8} Elevações de cTn são comuns em pacientes internados em UTI e estão relacionadas a maiores eventos adversos, independentemente da doença de base.⁹

Um estudo pioneiro, desenvolvido na cidade do Rio de Janeiro, com amostra de conveniência abrangendo 183 casos confirmados de COVID-19 internados em hospital terciário, buscou avaliar o valor prognóstico da cTn T e do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) nessa população. Concluiu-se que a cTn T, mas não o BNP, foi um marcador independente de risco para morte intra-hospitalar ou necessidade de ventilação mecânica invasiva.¹⁰ Uma limitação foi a não inclusão de dados obtidos por meio de eletrocardiografia e ecocardiografia, justificada por política institucional que visava à melhor distribuição de recursos financeiros e à proteção de recursos humanos. Além disso, a cTn foi verificada apenas nas primeiras 24h de internação.

Sabe-se que o quadro inflamatório secundário à tempestade de citocinas (fase III) ocorre depois da fase pulmonar (fase II), com um intervalo médio de 5 dias. Desse modo, a dosagem seriada de cTn seria a melhor abordagem, pois auxiliaria a identificação do paciente com IM não detectada na admissão.¹¹

Uma metanálise realizada em março de 2020 por Giuseppe Lippi et al. mostrou, em seus resultados, que aumentos significativos da cTn correspondendo à IM são encontrados em cerca de 8 a 12% de todos os casos de COVID-19, sendo mais frequentes nas manifestações graves da doença.¹² Um estudo recentemente publicado, realizado com 2.736 pacientes com COVID-19, observou que a IM, quantificada pelo aumento da cTn, mesmo com baixos valores, e principalmente naqueles com história de doença cardiovascular (DCV), foi associada a alto risco de morte.¹³

Os dados obtidos pelo estudo brasileiro¹⁰ reforçam a impressão já levantada por outros autores de que a elevação de cTn na COVID-19 está ligada a piores desfechos clínicos.¹¹⁻¹⁴ Assim, à luz dos dados atuais, é possível que a utilização desse biomarcador na estratificação de risco em pacientes com COVID-19 seja uma estratégia exequível, levando-se em consideração o benefício em identificar o acometimento cardíaco sem expor outros profissionais durante a realização de exames como eletrocardiograma e ecocardiograma.

Portanto, a IM é comum em pacientes com COVID-19 e pode ser explicada por diferentes mecanismos fisiopatológicos. Até o momento, não existe recomendação para terapia

Palavras-chave

COVID-19/complicações; Betacoronavírus/complicações; Doenças Cardiovasculares; Cardiomiopatia Hipertrofica Familiar; Mortalidade; Hospitalização; Troponina T.

Correspondência: Cláucia Maria Moraes de Oliveira *
Rua Visconde de Pirajá, 350 Sala 1114. CEP 21941-901, Rio de Janeiro, RJ – Brasil
E-mail: clauciamoraesoliveira@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200862>

ANEXO VI

Nascimento et al.
Troponina e mortalidade por COVID-19

Minieditorial

específica dessa lesão por IM relacionada à infecção pelo novo coronavírus; no entanto, a dosagem de cTn ao longo da internação hospitalar pode facilitar a classificação de risco desses pacientes, com a vantagem de ser um

método facilmente reprodutível e com mínima exposição da equipe de saúde envolvida na sua execução, o que é especificamente útil ao controle de propagação viral em ambiente hospitalar.

Referências

1. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020; 50120-1(20):51473-5099.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 10(1001):2648.
3. Nascimento JHP, Gomes BFO, Petriz JLF, Rissotto S, Costa IS, et al. COVID-19 e estado de hipercoagulabilidade: uma nova perspectiva terapêutica. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(5):829-33.
4. Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J*. 2020; 41(2):2070-9.
5. 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):1-6.
6. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva C, Edler C, Meissner K, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 27; e205551 [online] ahead of print
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman B, Bax J, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018; 138(20):e652.
8. Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): the past, present, and future management. *Circulation*. 2017; 135(16):1490-5.
9. Babuin L, Vassile VC, Rio Perez JA, Alegria JR, Chai HS, Afessa B, et al. Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short and long-term mortality in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2008; 36:759-65.
10. Almeida Junior CLC, Braga F, Jorge JK, Nobre CE, Kalichstein M, Faria PMP, et al. Prognostic Value of Troponin-T and B-Type Natriuretic Peptide in Patients Hospitalized for COVID-19. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(4):659-665.
11. Sandoval Y, Jaffe AS. Key points about myocardial injury and cardiac troponin in COVID-19. *Expert Analysis*. ACC. 2020.
12. Lippi C, Lavie CJ, Sanchis-Comar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Progr Cardiovasc Dis*. 202; 65(5):390-1.
13. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Parzenjpe F, Richter F, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *Am Coll Cardiol*. 2020; 76(5):553-46.
14. Castro LT, Santos IS, Coufart AC, Pereira AC, Stanjak HL, Bittencourt MS, et al. A Troponina I de Alta Sensibilidade Elevada na Fase Estabilizada após Síndrome Coronariana Aguda Prevê Mortalidade por Todas as Causas e Mortalidade Cardiovascular em uma População Altamente Miscigenada: Uma Coorte de 7 Anos. *Arq Bras Cardiol*. 2019; 112(3):230-7.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons