

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

WENDERVAL BORGES CARVALHO JUNIOR

IMPACTO NEGATIVO DA INFECÇÃO POR SARS-COV 2 NA MORTALIDADE DE
PACIENTES COM SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS EM UM ESTUDO DE
COORTE E PROSPECTIVO REALIZADO NA AMÉRICA LATINA.

WENDERVAL BORGES CARVALHO JUNIOR

IMPACTO NEGATIVO DA INFECÇÃO POR SARS-COV 2 NA MORTALIDADE DE PACIENTES COM SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS EM UM ESTUDO DE COORTE E PROSPECTIVO REALIZADO NA AMÉRICA LATINA.

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Doutor Alexandre Anderson de Sousa Munhoz Soares

BB732i Borges Carvalho Júnior, Wenderval
IMPACTO NEGATIVO DA INFECÇÃO POR SARS-COV 2 NA
MORTALIDADE DE PACIENTES COM SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS
EM UM ESTUDO DE COORTE E PROSPECTIVO REALIZADO NA AMÉRICA
LATINA / Wenderval Borges Carvalho Júnior; orientador
Alexandre Anderson de Sousa Munhoz Soares. -- Brasília,
2024.
83 p.

Tese (Doutorado em Ciências Médicas) -- Universidade de
Brasília, 2024.

1. Síndrome Coronariana Aguda. 2. Sars-Cov 2. 3.
Covid-19. I. de Sousa Munhoz Soares, Alexandre Anderson ,
orient. II. Título.

WENDERVAL BORGES CARVALHO JUNIOR

IMPACTO NEGATIVO DA INFECÇÃO POR SARS-COV 2 NA MORTALIDADE DE PACIENTES COM SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS EM UM ESTUDO DE COORTE E PROSPECTIVO REALIZADO NA AMÉRICA LATINA.

Tese apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Banca Examinadora

À minha esposa Patrícia, que com amor permanece ao meu lado sempre me apoiando.

Ao Professor Alexandre Soares, que permitiu que esse sonho se realizasse.

À Professora Dra. Lícia e ao Professor Dr. Cleandro, que acreditaram em mim e no meu sonho.

RESUMO

Carvalho Jr, WBC. **IMPACTO NEGATIVO DA INFECÇÃO POR SARS-COV 2 NA MORTALIDADE DE PACIENTES COM SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS EM UM ESTUDO DE COORTE E PROSPECTIVO REALIZADO NA AMÉRICA LATINA** Brasília, 2024. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília (UnB). **Introdução:**SARS-CoV-2 é o agente causador de uma pandemia global, afetando mais de 180 países no mundo com o epicentro na Cidade de Wuhan, China. A afecção do sistema cardiovascular pelo COVID-19 se faz via receptor ACE -2, que é abundante como no sistema pulmonar, além de outras vias como o epitélio intestinal e endotélio vascular. Sabe-se que a infecção por COVID – 19 está associada a altas taxas de complicações e morte quando associada a Síndrome Coronariana Aguda. O objetivo do estudo foi avaliar a mortalidade e tempo de permanência hospitalar entre os pacientes que exibem concomitantemente as duas síndromes sobrepostas: Síndrome coronariana Aguda (SCA) e COVID 19, além de poder compará-lo com um grupo controle de pacientes com SCA sem a presença de COVID-19 em período concomitante de pandemia. **Métodos:** Foi postulado um estudo observacional, longitudinal, prospectivo de coortes e com dois braços paralelos. Os critérios de inclusão foram desenvolvimento no período da pandemia de COVID – 19 de episódio de síndrome coronariana aguda, com ou sem supradesnivelamento do segmento ST ao eletrocardiograma, nas unidades cardiológicas, laboratórios de hemodinâmica e Unidades de Terapia Intensiva dos hospitais públicos e privados do Distrito Federal. Pacientes foram avaliados entre os meses de maio de 2020 a fevereiro de 2021, de forma consecutiva e conforme os critérios de elegibilidade para o trabalho. **Resultados:** Apesar da redução do número de casos de SCA na vigência da pandemia, foram coletados dados de 149 pacientes, 75 pacientes com COVID - 19, 74 pacientes controles. Pacientes com COVID-19 exibiam uma média de idade de 62 anos, 57% eram homens, 40% eram diabéticos, 67% eram hipertensos, 48% tinham supra ST ao eletrocardiograma, Killip I foi mais prevalente, Syntax Score foi baixo em 72% dos casos, Grace Score médio de 117, além de média de internação de 43 dias. No grupo controle, a maioria teve características similares, exceto pela menor proporção de supra ST ao eletrocardiograma (16%, $p < 0,01$) e maior incidência de arritmias (8 vs 20%, $p = 0,03$). Utilizando o método de análise de regressão de Cox para controlar as covariáveis obtidas no estudo, identificou que pacientes com COVID – 19 apresentavam um risco de morte de 2,34 vezes maior do que os pacientes sem COVID –

19 ($p = 0,049$). **Conclusão:** Pacientes com SCA, quando acometidos de forma concomitante com COVID-19, apresentaram maior mortalidade, reforçando a necessidade de maiores cuidados quando sobrepostas. **Palavras-chave:** Síndrome Coronariana Aguda, Sars-Cov 2, Covid-19

SUMMARY

Carvalho Jr, WBC. CLINICAL PREDICTORS AND BIOMARKERS ASSOCIATED WITH IN-HOSPITAL OUTCOMES RELATED TO ACUTE CORONARY SYNDROMES IN PATIENTS WITH COVID-19: A COHORT STUDY, PROSPECTIVE IN LATIN AMERICA Brasília, 2023. Thesis (PhD) - School of Medicine, University of Brasilia (UnB).**

INTRODUCTION: SARS-CoV-2 is the causative agent of a global pandemic, affecting more than 180 countries worldwide with the epicenter in Wuhan, China. The condition of the cardiovascular system by COVID-19 occurs via the ACE-2 receptor, which is as abundant as in the pulmonary system, in addition to other pathways such as the intestinal epithelium and vascular endothelium. It is known that COVID-19 infection is associated with high rates of complications and death when related to Acute Coronary Syndrome. The study aimed to evaluate the mortality and the length of hospital stay among patients exhibiting concurrently both overlapping syndromes (Acute Coronary Syndrome in patients with COVID-19), and to compare it with a control group of patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) without the presence of COVID-19 in a concomitant period of pandemic.

METHODS: An observational, longitudinal, prospective cohort study with two parallel arms was postulated. The inclusion criteria were the development of episodes of Acute Coronary Syndrome episodes during the COVID-19 pandemic, with or without ST elevation on the electrocardiogram, in cardiology units, hemodynamic laboratories, and Intense Care Units of public and private hospitals in Distrito Federal. Patients were evaluated between May 2020 to February 2021, consecutively and according to eligibility criteria for the study.

RESULTS: Despite the reduction in the number of cases of Acute Coronary Syndrome during the pandemic period, data were collected from 149 patients, 75 COVID-19 patients and 74 control. Patients with COVID-19 had displayed a mean age of 62 years, 57% were men, 40% were diabetic, 67% were hypertensive, 48% had ST elevation on electrocardiogram, Killip 1 was the most prevalent, Syntax Score was low in 72% of cases, Grace Score of 117, in addition to an average hospital stay of 43 days. In the control group, the majority had similar characteristics, except for the lower proportion of ST elevation on the electrocardiogram (16%, $p < 0.01$) and higher incidence of arrhythmias (8% vs 20%, $p = 0.03$). Using Cox regression analysis method to control the covariates obtained in the study, it was identified that patients

with COVID-19 presented a risk of death 2.34 times higher than patients without COVID-19 (p=0.049).

CONCLUSION: Patients with Acute Coronary Syndrome, when concurrently affected by a variant of COVID-19, presented higher mortality, reinforcing the need for increased care when overlapping.

KEY-WORDS: Acute Coronary Syndrome, Sars-Cov-2, Covid-19

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura Genômica do Coronavírus

Figura 2 - Transmissibilidade do vírus Sars-COV-2

Figura 3 - Resposta Imunológica Viral

Figura 4 - Resumo das principais alterações conforme localização dos órgãos

Figura 5 - Divisão dos grupos com síndrome coronariana aguda de acordo com COVID-19 concomitante

Figura 6 - Curva Kaplan – Meier de óbito hospitalar entre os grupos com Síndrome Coronariana Aguda com e sem COVID-19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características Genômicas do vírus

Tabela 2 - COVID-19 foi a primeira das 10 principais causas de morte no Brasil em 2021

Tabela 3 - Número de admissões hospitalares, porcentagem de mortalidade hospitalar, taxa de mortalidade (por 100 mil habitantes) e porcentagem de óbitos domiciliares por síndromes coronarianas crônica e aguda durante a pandemia de COVID-19

Tabela 4 - Características clínicas e epidemiológicas de pacientes relacionadas a infecções por SARS-CoV-2.

Tabela 5 - Resultados de regressão de Cox bivariada (HR bruto) e multivariada (HR ajustado), para avaliar preditores de mortalidade em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda na admissão hospitalar.

Tabela 6 - Características clínicas e epidemiológicas de pacientes relacionadas a infecções por SARS-CoV-2.

Tabela 7 - Resultados de regressão de Cox bivariada (HR bruto) e multivariada (HR ajustado), para avaliar preditores de mortalidade em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda na admissão hospitalar.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ECG	Eletrocardiograma
ECA	Enzima conversora de angiotensinogênio
COVID – 19	Doença de coronavírus – 19
Sars – Cov – 2	CORONAVÍRUS 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
IAM	Infarto Agudo do Miocárdico
IAMSST	Infarto Agudo do Miocárdico Sem Supradesnivelamento do segmento ST ao Eletrocardiograma
IAMCSST	Infarto Agudo do Miocárdico com Supradesnivelamento do segmento ST ao Eletrocardiograma
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)
SCA	Síndrome Coronariana Aguda
DAMPs	Proteínas Moleculares Associadas a Danos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. O agente	15
1.2. Características estruturais do Sars-Cov-2.....	16
1.3. Replicação e Transmissibilidade.....	17
1.4. Imunologia Viral.....	19
1.5. Manifestações clínicas Gerais	22
1.6. A doença cardiovascular na América Latina durante a Pandemia de Covid-19	24
1.7. A doença cardiovascular no Brasil na pandemia de COVID - 19	25
1.8. Sistema Cardiovascular e afecção por Covid – 19.....	28
2. JUSTIFICATIVA	32
3. OBJETIVOS	33
3.1. Objetivos Primários	33
3.2. Objetivos Secundários	33
4. MÉTODOS	34
4.1. Critérios de Elegibilidade:	34
4.2. Variáveis coletadas durante o estudo de coorte.....	35
4.3. Análise estatística	37
5. RESULTADOS	39
6. DISCUSSÃO	42
7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO	44
8. CONCLUSÃO	45
9. REFERÊNCIAS	46
10. APÊNDICES	51

Anexo 1 – Comitê de Ética	51
Anexo 2 – Termo de Anuência Institucional	57
Anexo 3 – Negative impact of SARS-CoV-2 infection in acute coronary syndrome mortality in a Latin American cohort study	60
Anexo 4 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	68
Anexo 5 – Formulário para coleta de dados – Tabela para Covid	74

1. INTRODUÇÃO

O CORONAVÍRUS 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) foi o agente causador de uma pandemia global, que afetou mais de 180 países no mundo com o epicentro na Cidade de Wuhan, China. Pode causar uma plêiade de sintomas que variam de tosse seca, febre e mialgia até casos de falência respiratória de forma aguda, caracterizando a doença COVID-19 (1,2).

No fim de 2019 e início de 2020, a organização mundial de Saúde emitiu uma nota de aviso que sugeria que o surto da cidade chinesa tinha o poder de alcançar uma doença em escala global, devido a sua capacidade de transmissibilidade. Em março de 2020, a situação que era antes local, alcança níveis globais e culmina com a determinação de pandemia (3).

A COVID-19 provocou mais de 6,8 milhões de mortes com mais de 768 milhões de pessoas infectadas até o início do ano de 2023 (4). Na América Latina, além da sobrecarga comum de doença infecto-parasitárias frequentes na região e à dependência do sistema público de saúde, houve 73.452.000 infecções e 1.713.000 mortes registradas até 2022. No nosso país, Brasil, mais de 38 milhões de pessoas infectadas, com 710 mil mortes aproximadas (5).

1.1. O agente

Pertencente à ordem *Nidoviridae*, que são vírus envelopados, com uma formação em fita de RNA positivo. O *Coronavirinae* compreende duas subfamílias: a *Coronaviridae* e *Toronoviriane*. O grupo de *Coronavirinae* são divididos em quatro tipos: alfa, beta, gama e delta (6).

Antes da pandemia de COVID-19, haviam sido confirmados seis CoVs humanos (HCoVs): HCoV-NL63 e HCoV-229E, que pertencem ao gênero alfa-coronavírus; e HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV e MERS-CoV, que pertencem ao gênero beta-coronavírus. SARS-CoV e MERS-CoV foram as duas principais causas de pneumonia grave em humanos até a COVID-19 e compartilham algumas características estruturais comuns do coronavírus SARS-CoV-2 (6).

1.2. Características estruturais do Sars-Cov-2

A Organização Mundial da Saúde através do serviço de Taxonomia Viral, classificou o vírus como Sars-Cov-2 ou 2019-n-Cov. Os tipos Alfa e Beta tem a capacidade de infectar mamíferos, enquanto os outros não podem, mesmo assim possuem mecanismos de adaptação que podem acabar por transmitir (7).

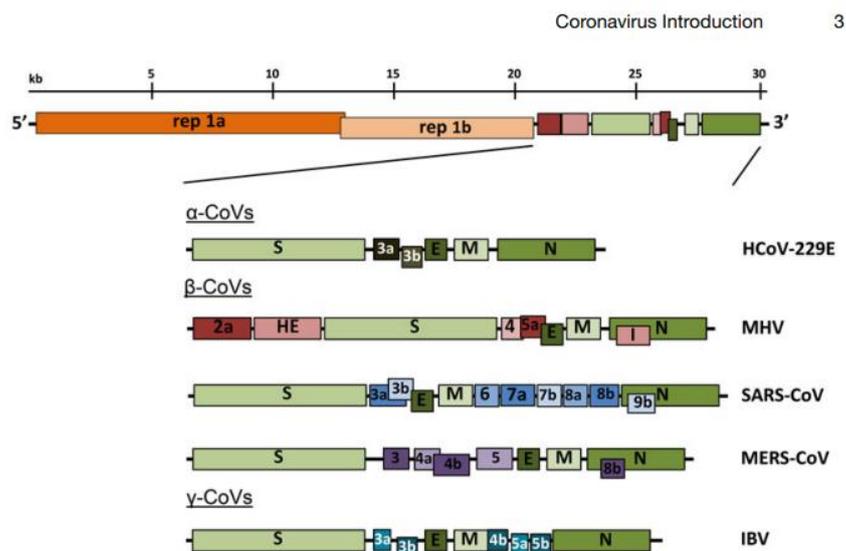


Figura 1 - Estrutura Genômica do Coronavírus. Estrutura alfa, beta e gama do vírus.

Retirado de Woo, P. C. et al. Journal of virology, 86 (7), 3995-4008.

Da mesma forma, sua organização genômica é típica dos coronavírus, tendo um genoma de RNA de fita simples, envelopado e positivo que codifica quatro principais proteínas estruturais virais, a saber, espícula (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N) proteínas 3–5, que seguem a ordem genética característica [50 -replicase (gene rep), espícula (S), envelope (E), membrana (M), nucleocapsídeo (N) -30] com regiões curtas não traduzidas em ambos os terminais. (Fig.1)

A membrana viral contém proteínas S, E e M, e a proteína Spike desempenha um papel funcional vital na entrada viral. O gene rep codifica a proteína não estrutural e constitui aproximadamente dois terços do genoma na extremidade 5'. Em detalhes, a proteína S é responsável pela ligação ao receptor e subsequente entrada viral nas células hospedeiras e é, portanto, um importante alvo terapêutico. As proteínas M e E desempenham papéis

importantes na montagem viral, e a proteína N é necessária para a síntese de RNA. O genoma do SARS-CoV tem 29.727 nucleotídeos de comprimento, incluindo 11 quadros de leitura abertos (ORFs). (Tabela 1)

Tabela 1 - Características Genômicas do vírus

Características	SARS-CoV-2
Comprimento de nucleotídeos	29,727
Open Reading frames (ORFs)	11
Proteína estrutural	4
Spike protein (length of amino acids)	1255
S1 subunidade RBD/RBM	318/424
S2 subunidade HR1/HR2	892/1145
Proteína não estrutural	Pelo menos 5
Proteínas acessórias	8

Fonte: Woo, P. C. et al. Journal of virology, 86(7), 3995-4008.

1.3. Replicação e Transmissibilidade

Após a replicação viral, proteínas estruturais do vírus, proteínas S-E-M, são inseridas no retículo endoplasmático, onde é armazenado de forma intermediária no complexo Golgi (ERGIC), conforme visto em figura 2 (8,9). Lá recebe outras proteínas além da proteína M, responsável pela maior montagem do coronavírus, fazendo a formação de vírions maduros (9). A proteína S é incorporada aos vírions nesta etapa, mas não é necessário para montagem. A capacidade da proteína S de tráfego para o ERGIC e interagir com a proteína M é crítico para sua incorporação em vírions.

Os primeiros pacientes que apresentaram a forma pneumônica do agente viral Sars-Cov-2 trabalhavam em locais relacionados a venda de animais silvestres, considerados animais intermediários na cadeia de transmissão do coronavírus (10).

Os morcegos são considerados os animais responsáveis pelo armazenamento natural do vírus, observado que mutações genéticas envolvendo região específicas como proteínas S, além de ORFs, permitiram a transmissão entre humanos (11). A rápida disseminação entre os populares da região, demonstra a alta replicação viral, além de poder de transmissão elevado, principalmente em população com aglomerações. Registra-se à época do diagnóstico a presença de aglomeração na cidade devido a festival de verão, com grande presença de público. Isto pode ter contribuído para disseminação no país chinês (12).

Pouco tempo depois, observa-se uma disseminação de casos pela Europa, principalmente na Itália, e Estados Unidos, seguido posteriormente em março de 2020 na América Latina, data em que se registra o primeiro caso no território brasileiro (13,14).

A principal forma de transmissão do vírus é pela presença de aerossóis e gotículas que alcançam as células multiciliadas localizadas nas vias aéreas superiores, que expressam grande quantidade a enzima conversora de angiotensina tipo 2 (ACE2), responsável pela interação com a glicoproteína Spike (S) presente na superfície do vírus. A entrada do vírus nas células é facilitada pela serina protease transmembranar 2, que realiza a clivagem da proteína S e, assim, possibilita a fusão do vírus e a entrada na célula (15). Em seguida, o RNA viral é liberado no citoplasma, onde ocorre a replicação e a montagem de novas partículas virais, conforme figura 2 (8). Não apenas os pulmões conseguem expressar a proteína receptora do vírus, podendo ser encontrada em outros locais como células do intestino delgado, endotélio, testículos e rins o que confere outros sintomas além dos pulmonares observados em paciente infectados (16,17).

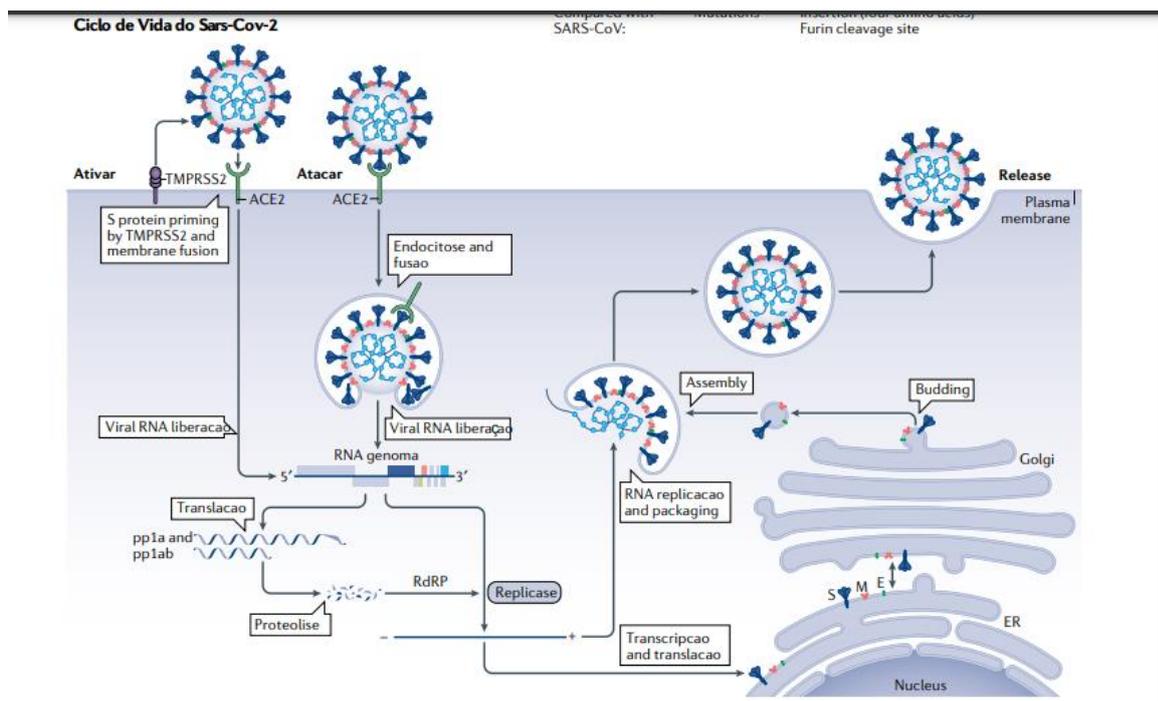


Figura 2 - Transmissibilidade do vírus Sars-COV –2

Fonte: Adaptação e edição própria de Nishiga M, et al Nat Rev Cardiol. 2020 Sep;17(9):543-558.

1.4. Imunologia Viral

Como a maioria das infecções virais, a resposta imunológica é mediada pelos Linfócitos T, a partir da liberação de mediadores inflamatórios como interferon 1, fator de necrose tumoral beta, interleucinas 1 e 6 (18).

A linfopenia causada pela infecção de Sars-Cov-2 é provavelmente resultado da capacidade viral de suprimir a resposta do Interferon I, permitindo escapar da resposta imune e da sua ativação.

Conforme a patogênese do paciente, o processo inflamatório é intenso e sem controle, com uma tempestade de marcadores inflamatórios como interferon – alfa, fatores de necrose tumoral, Interleucinas 1 e 6, o que acaba por determinar injúria severa em vários órgãos ao mesmo tempo, culminando com a falência desses órgãos e óbito.

A histologia desses órgãos demonstra um infiltrado celular, causado por macrófagos e neutrófilos, que acaba por se correlacionar com amostra de sangue periférico (14).

Pacientes graves apresentam alta produção de IL-10 e IL-6, pacientes com alterações moderadas tiveram baixa produção de IL-6 (menos de 100 pg/mL) e para pacientes críticos (óbitos) os níveis de IL-6 eram superiores a 100pg/mL (25). Os níveis de IL-6 e IL-10 relacionam à gravidade da doença, assim como TNF- α , IL-12R, ferroproteína, contagem de linfócitos, neutrófilos, eosinófilos e procalcitonina.

Sabe-se que em crianças, sabidamente menos afetada pelo Sars-Cov-2, estudos mostraram baixa ativação de Linfócitos T, alta produção de Interleucina 12 e 1 beta quando comparados a pacientes adultos e graves (19).

Dessa forma, a falha do interferon na imunidade inata tem sido fortemente associada a falha da resposta ao Sars-Cov-2 primária, com alto risco de Covid-19 fatal, principalmente com respostas falhas e tardias de interferon I e III (20).

Se esse atraso da resposta imune for longo, devido ao escape do vírus, imunidade inata defeituosa ou ambos, há uma grande replicação viral, evoluindo com a incapacidade cada vez maior de estimular o sistema imune, agravando em consequência a doença.

Nos idosos, há naturalmente menor quantidade de células T, células essas capazes de lutar para produzir uma resposta imune mais rápida com anticorpos neutralizantes, tornando esse subgrupo de pacientes mais vulneráveis à doença. Isso afeta tanto células Linfócitos T CD 8+ e linfócitos de células NK (21). Outro detalhe significativo é que, além dessa redução, há também um fenótipo de células exaustas, observadas pela presença de PD-1 e Tim3. Como se sabe, isso leva baixa capacidade funcional, permitindo escape viral e piora da doença COVID-19.

Também há redução de linfócitos B, especialmente células de memória B, com aumento de células atípicas de memória e de plasmoblastos, representando cerca de 30% das células B em circulação (22).

Conforme figura 3 abaixo, consegue-se demonstrar que quanto menor a resposta por células T, maior será a replicação viral.

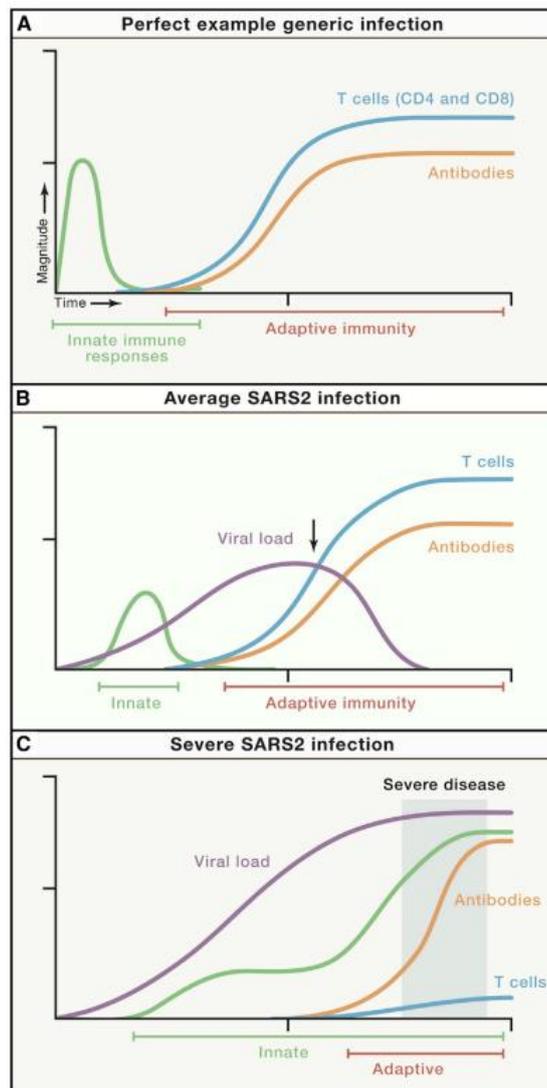


Figura 3 - Resposta Imunológica Viral

Fonte: Fehr, A.R.; Perlman, S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol. Biol.* 2015, 1282, 1–23. 25

É possível que o sistema imune inato tente responder pela resposta inadequada das células T, o que nessa tentativa de ajudar acabe por levar a um dano pulmonar pela resposta inata excessiva. Na imagem C da figura acima, consegue-se demonstrar que há no fim da doença uma maior quantidade de linfócitos T, embora tardiamente para mitigar a doença (23).

A grande maioria dos indivíduos infectados por SARS-CoV-2 soroconverte dentro de 5 a 15 dias da infecção com 90% de soroconversão em torno do dia 10 da doença. Há uma

correlação entre a soroconversão como Imunoglobulina G e a espícula S do vírus. O alvo dos anticorpos neutralizantes do SARS-CoV-2, é o domínio de ligação ao receptor (RBD) de Spike, com mais de >90% dos anticorpos neutralizantes em casos de COVID-19 (24).

1.5. Manifestações clínicas Gerais

O período de incubação, tempo entre exposição até o início dos sintomas, para COVID-19 é de aproximadamente 5 dias (25). Na grande maioria dos pacientes que irão desenvolver a doença o fazem em 11,5 dias. O intervalo desde o início dos sintomas até a admissão hospitalar é de 7 dias (3,9). A idade mediana dos pacientes hospitalizados variava de 47 a 73 anos, masculino em 60%.

Segundo boletim epidemiológico Chinês 2020 (1), as manifestações mais comuns inicialmente eram:

- Febre – 70 a 90%;
- Tosse seca – 60-86%;
- Dificuldade respiratória - 53-80%;
- Fadiga – 38%;
- Mialgias – 15-44%;
- Náuseas, vômitos e diarreia - 15-39%;
- Cefaleia, fraqueza – 25%;
- Anosmia ou ageusia – 3%.

Entre as anormalidades laboratoriais encontradas inicialmente tínhamos (26):

- 83% de linfopenia;
- Elevação de marcadores inflamatórios como proteína c reativa, ferritina, fator de necrose tumoral alfa, interleucinas 1 e 6;
- Alterações de elementos da coagulação como trombocitopenia, elevação de d-dímero e baixo fibrinogênio.

No entanto, com o avançar da pandemia, foi possível perceber uma série de manifestações clínicas, inicialmente não descritas, conforme resumo na figura 4.

Dados fornecidos por um estudo (27), onde foram avaliados mais de 44 mil pacientes, observou-se que 14% dos pacientes tiveram manifestações graves e 5% exibiram sintomas críticos como falência respiratória, choque séptico, além de disfunção de múltiplos órgãos.

Somente 25% dos pacientes com COVID-19 apresentavam alguma comorbidade, enquanto naqueles internados a taxa de comorbidades sobe para 60 a 90%. Dessas, hipertensão arterial está presente entre 48-57%, diabetes mellitus 17-34%, doença cardiovascular 21-28%, doença pulmonar obstrutiva crônica 4-10%, doença renal crônica 3-13%, câncer 6-8% e doença hepática crônica 3-5%.

A presença de comorbidades médicas determinam que esses pacientes tenham maior probabilidade de internação - cerca de 6 vezes, maior risco de mortalidade - cerca de 12 vezes, quando comparados a pacientes sem doenças subjacentes (28). A idade é um fator por si só relevante para a mortalidade, independentemente de haver ou não comorbidades clínicas. Pacientes com mais de 60 anos são mais suscetíveis à infecção por COVID – 19, com taxas de mortalidade proporcionais mais elevadas, com números chegando de 10 e 27% (29).

Dentre as comorbidades, as mais prevalentes eram doenças cardiovasculares (32%), diabetes mellitus (30%), doença pulmonar obstrutiva crônica (18%), além de obesidade, câncer e deficiência imunológica. Todas essas comorbidades se correlacionavam com pior prognóstico clínico (30).

A idade também mostrou ser um outro fator de risco que impacta na mortalidade da COVID-19. O impacto da idade, em caso de COVID-19, é demonstrado em termos de taxa de mortalidade: para pacientes maiores que 80 anos (14,8%) e menores que 70 anos (4%) (31). Uma possível explicação é que pacientes idosos possuem maior associação com doenças cardiovasculares, tenham um sistema imune também falho, além de níveis elevados de receptores ACE-2 ou maior predisposição para COVID-19.

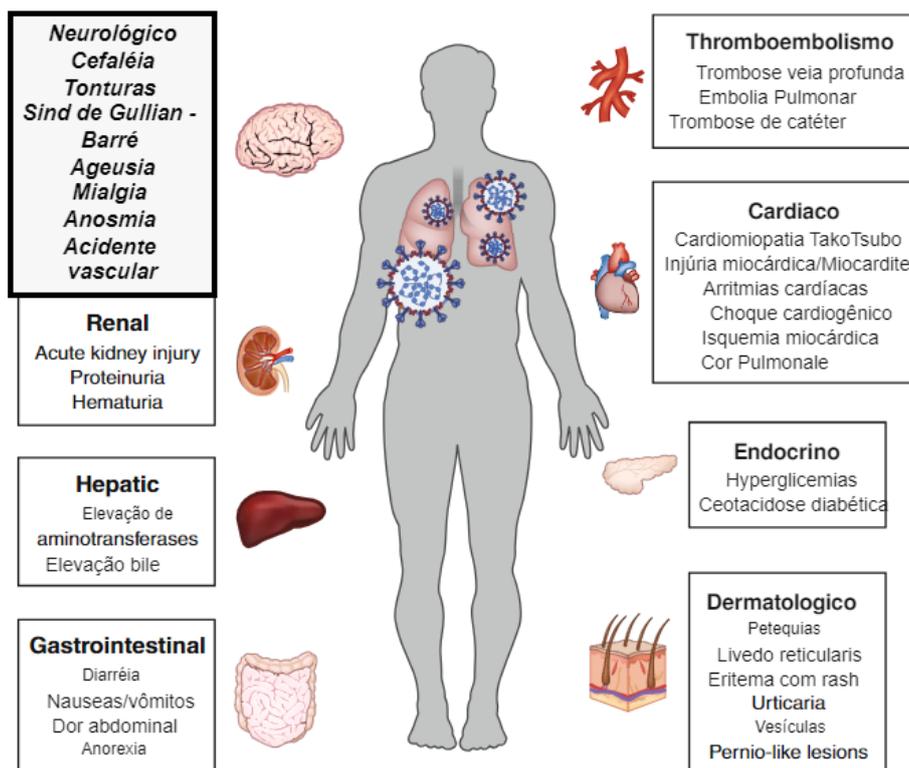


Figura 4 - Resumo das principais alterações conforme localização dos órgãos.

Fonte: Adaptação e edição própria de Chams et al (35).

1.6. A doença cardiovascular na América Latina durante a Pandemia de Covid-19

As doenças cardiovasculares (DCV) continuam sendo a causa principal de mortalidade em todo o mundo, inclusive na América Latina. Embora as taxas de mortalidade tenham diminuído progressivamente nas últimas quatro décadas na maioria dos países de alta renda, o mesmo fenômeno não foi observado nos países de baixa e média renda, muitos dos quais se encontram na América Latina (32).

A Organização Mundial da Saúde chamou a atenção para a interrupção mundial da assistência à saúde causada pela pandemia de COVID-19, que infelizmente impôs uma carga adicional ao atendimento de pacientes com DCV em regiões como a América Latina que foram gravemente afetadas pela COVID-19 (33).

Comparativamente aos meses anteriores à COVID-19, registrou-se uma redução de 36% em março de 2020 e 82% em abril de 2020 no volume de procedimentos diagnósticos

cardiovasculares. Também declinaram os testes de estresse e ecocardiográficos, testes ergométricos e escores de cálcio tomográficos. As angiografias invasivas caíram 67%, assim como os exames de Pet Cardíaco, reduzindo em 65% (34). Essa redução deveu-se principalmente à diminuição da mobilidade, coincidindo com os períodos prolongados de quarentena em cada país, além do temor de contágio nos hospitais. Isso culminou em retardo de diagnóstico e atraso na condução dos pacientes com doenças cardiovasculares.

A América Latina enfrenta frequentemente desafios de saúde que impactam sobretudo os mais desfavorecidos, em sistemas de saúde constantemente fragilizados. Sob essas circunstâncias, o distanciamento social atrasou o pico da pandemia, permitindo que países com recursos de saúde limitados se preparassem para diagnosticar e tratar pacientes em estado crítico. No entanto, países latino-americanos que experimentaram o primeiro pico da pandemia (Equador, México, Brasil, Chile, Bolívia, Panamá, Peru) ou tiveram curvas de saúde não mitigadas/limitadas (Peru, Chile, México, Equador) registraram taxas de mortalidade mais elevadas por milhão de habitantes.

Isso pode ser explicado pela incapacidade desses países em se prepararem para o pico da pandemia, tendo em vista seus sistemas de saúde vulneráveis, resultando em elevadas taxas de mortalidade. Eventos similares ocorreram em países europeus afetados pela primeira onda da pandemia de COVID-19, como Itália e Espanha (35,36).

O acesso limitado dos pacientes aos procedimentos diagnósticos cardíacos, atrasando ainda mais o diagnóstico e o tratamento oportuno das doenças cardiovasculares. Houve uma redução de 51,2% no atendimento para infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, aumentando o risco de morbimortalidade subsequente (37).

1.7. A doença cardiovascular no Brasil na pandemia de COVID - 19

A doença cardiovascular tem sido a principal causa de mortalidade desde a década de 60, sendo responsável por uma substancial carga de doença na população brasileira, principalmente em homens (38,39).

No Brasil, a OMS estima 99 e 220 mortes em excesso associadas à pandemia de COVID-19 por 100.000 habitantes em 2020 e 2021, respectivamente. Isso se traduziria em

cerca de 680.000 mortes a mais nos dois primeiros anos da pandemia, ou seja, dezenas de milhares a mais do que as mortes por COVID-19 oficialmente relatadas no período. Muitas dessas mortes são decorrentes indiretamente ao COVID-19 uma vez que o sistema de saúde estava sobrecarregado.

O atendimento dos pacientes com doença cardiovascular no Brasil foi também amplamente prejudicado. Segundo estudo (40), relatam que o número de óbitos hospitalares por DCV em 2020 foi apenas 1,58% inferior ao esperado com base na média dos anos anteriores. No entanto, a taxa de letalidade hospitalar por DCV aumentou 13,3% em todo o ano e 18,8% de março a dezembro. Além disso, constatou-se grande aumento de mortes domiciliares.

Dentre as doenças cardiovasculares, destaca-se as síndromes coronarianas agudas (SCA). A SCA foi a principal causa de morte no Brasil na última década, para homens e mulheres. Devido ao seu amplo espectro de apresentação clínica, sua prevalência, incidência e mortalidade relatadas variam muito, dependendo da população e do contexto da atenção à saúde estudados (41,42). Resultados do BRACE, um registro epidemiológico observacional transversal de pacientes com SCA, publicados em 2012, mostraram mortalidade hospitalar geral de 5,2% entre 1.150 pacientes de 72 hospitais incluídos no registro (43).

No Brasil, com a epidemia de COVID-19 houve alterações na mortalidade. Em 2021, destacou – se a COVID – 19 como a principal causa de morte entre homens e mulheres (Tabela 2). A SCA sempre foi a mais prevalente em anos anteriores. Cumpre ressaltar que nos anos iniciais da pandemia houve uma redução expressiva das internações por doença cardiovascular como um todo, observando maior mortalidade fora do ambiente hospitalar, além da redução da assistência hospitalar e das admissões em pacientes que exibiam concomitantes COVID – 19 e doença cardiovascular (44).

Tabela 2 - Covid – 19 Principal causa de morte no Brasil em 2021.

Ranking Masculino	Causa	%	Ranking Feminino	Causa	%
1	COVID-19	24,3	1	COVID-19	24,0
2	DAC	6,9	2	Doença cerebrovascular	6,4
3	Doença cerebrovascular	5,3	3	DAC	6,0
4	Homicídio	3,9	4	Diabetes Mellitus	5,2
5	Infecções respiratórias baixas	3,8	5	Infecções respiratórias baixas	4,4
6	Diabetes Mellitus	3,6	6	Alzheimer e outras demências	2,7
7	Acidentes de Trânsito	2,6	7	Câncer de mama	2,3
8	Doença pulmonar obstrutiva crônica	2	8	Doença pulmonar obstrutiva crônica	2,0
9	Cirrose Hepática	1,7	9	Doença hipertensiva	1,8
10	Câncer de Próstata	1,6	10	Câncer de traqueia, brônquios e pulmão	1,6

DAC: Doença Arterial Coronariana.

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS)

Estudo ecológico temporal de Brandt et al conseguiu demonstrar que as admissões hospitalares por síndrome coronariana crônica (SCC) e SCA caíram 12,8% (IC 95%, 12,5%-13,2%) e 13,6% (IC 95%, 13,3%-13,9%), respectivamente, durante a pandemia, com aumento proporcional da mortalidade, podendo estar correlacionado com a maior gravidade dos casos ou pelo atraso do diagnóstico (Tabela 3). Taxas de mortalidade por idade tanto por SCC como tiveram redução na vigência da pandemia, com quedas de 23% nos casos crônicos e 6% para os casos agudos. As reduções não ocorreram apenas em serviços públicos, mas também foram observados em serviços privados.

Tabela 3 - Número de admissões hospitalares, porcentagem de mortalidade hospitalar, taxa de mortalidade (por 100 mil habitantes) e porcentagem de óbitos domiciliares por síndromes coronarianas crônica e aguda durante a pandemia de COVID-19

	Observado	Esperado	Razão de Risco*
	(IC 95%)	(IC 95%)	(IC 95%)
Admissões hospitalares (n)	115.250 (111.624;118.876)	132.173 (129.754;134.592)	0,872 (0,868; 0,875)
Mortalidade hospitalar (%)	3,3 (3,2;3,45)	3,0 (2,9;3,0)	1,116 (1,098; 1,134)
Síndrome Coronariana Crônica			
Taxa de Mortalidade	7,15 (7,04;7,27)	9,29 (9,16;9,42)	0,77 (0,75; 0,79)
Óbitos domiciliares (%)	0,37 (0,36;0,38)	0,31 (0,31;0,32)	1,17 (1,16; 1,19)
Admissões hospitalares (n)	171.287 (166.244;176.330)	198.208 (196.571;199.845)	0,864 (0,861; 0,867)
Admissões em UTI (%)	26,5 (26,3;26,7)	24,8 (24,6;25,0)	1,068 (1,064; 1,072)
Síndrome Coronariana Aguda			
Mortalidade hospitalar (%)	10,8 (10,6;10,9)	9,9 (9,8;10,0)	1,085 (1,077; 1,093)
Taxa de Mortalidade	44,58 (44,29;44,86)	47,3 (47,01; 47,59)	0,94 (0,93; 0,95)
Óbitos domiciliares (%)	0,37 (0,36;0,37)	0,33 (0,33; 0,34)	1,10 (1,10; 1,11)

Semanas epidemiológicas: 10/2020-21/2021 para dados hospitalares, 1g/2020-11/2021 para taxa de mortalidade na população. UTI: unidade de terapia intensiva. ^ Razão de risco à razão entre os valores observado e esperado.
Fonte: Brant et al 1. Adaptada

1.8. Sistema Cardiovascular e afecção por Covid – 19

A afecção do sistema cardiovascular pelo COVID-19 se faz via receptor ACE -2, que não é abundante como no sistema pulmonar, mas também existe no sistema cardiovascular em menor quantidade, além de epitélio intestinal, endotélio vascular e rins o que acaba por explicar a natureza difusa de comprometimento causado pelo vírus (45).

O SARS – Cov – 2 invade a célula através do receptor ECA – 2 e age de forma a reduzir a expressão desses mesmos receptores na superfície celular. Como se sabe, o receptor ECA – 2 participa na conversão de angiotensina I e II em outros fatores que acabam agindo como elementos protetores celulares. A redução dos receptores ECA –2 torna a célula mais vulnerável, leva à disfunção endotelial, inflamação e trombose celular. A desregulação do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) culmina na liberação de citocinas, deprime

eixo ECA-2 / MAS e ativa ECA-2 / Bradicinina. Tais alterações acabam por levar a um ciclo de danos potenciais inflamatórios, fibrose e esclerose valvar (46,47).

O estresse oxidativo sistêmico na Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) provocado pela hipoxemia, causa danos diretos aos cardiomiócitos, através de desregulação mitocondrial e acidose intracelular. Outro fator de dano aos cardiomiócitos estão as alterações dos receptores ACE – 2 que podem desencadear alterações do SRAA, levando a alteração do remodelamento ventricular e prejuízo maior na função cardíaca. No contexto da infecção por COVID-19, observa-se infiltração celular inflamatória no interstício dos cardiomiócitos, além de comprometimento da microcirculação que leva defeitos de perfusão do coração (48).

A injúria miocárdica, externada pelo aumento de marcadores de necrose miocárdica, está intrinsecamente relacionada com o aumento da gravidade clínica do paciente. A elevação de troponina I acima dos valores de referência foi observado em 46% dos pacientes que não sobreviveram e somente 1% daqueles que sobreviveram (49).

A elevação de angiotensina II facilita uma cascata inflamatória, com liberação exagerada de interleucinas (IL-6) e VGEF. Esses fatores acabam por levar ao surgimento de inflamação das membranas cardíacas e desencadear o surgimento de pericardite aguda, além de cardiomiopatia de TakoTsubo (50).

O choque cardiogênico da infecção por Sars-Cov-2, o papel das citocinas, da liberação de peróxido de Oxigênio, Óxido nitroso endógeno e ânion superóxido fazem parte da imunopatologia da disfunção miocárdica. Essas células miocárdicas danificadas acabam por promover a liberação de proteínas moleculares chamadas DAMPs, lipoproteínas oxidadas e histonas, que acabam por liberar mais fatores inflamatórios e, em consequência, maiores danos nas células cardíacas em um verdadeiro ciclo vicioso (51).

As arritmias também podem ser causadas por COVID – 19. Elas surgem por doença pulmonar ativa, desequilíbrio eletrolítico como redução de Potássio e Magnésio, proteínas quinases além de efeitos diretos da proteína calmodulina. O papel da angiotensina II é relevante porque se relaciona na liberação da proteína quinase e na excreção urinária dos eletrólitos potássio e magnésio. Outro elemento importante para o surgimento das arritmias nesses pacientes é a presença de hipóxia produzida pela COVID-19 (52).

A coagulopatia observada nesses pacientes afetados pela COVID-19 é resultado da liberação excessiva de marcadores inflamatórios que acabam por estimular os fatores de

coagulação, como é visto com IL –1, IL – 6 e Fatores de necrose tumoral. Outro fator relevante está na ativação de trombina em células endoteliais estimulando positivamente receptores de fatores teciduais que, levam a estimulação da via extrínseca da coagulação, reduz a liberação de proteína C (age como inibidor de coagulação) além de inibir a fibrinólise (53).

As complicações trombóticas afetam tanto o sistema venoso como arterial, geralmente porque nesses pacientes encontra-se fatores de coagulação alterados. Observa-se ainda a presença de disfunção endotelial, estase e estado de hipercoagulabilidade conhecida como Tríade de Virchow, condições ideais para o desenvolvimento das complicações trombóticas (54).

Vários marcadores inflamatórios e bioquímicos foram avaliados em pacientes com COVID-19. Tanto a elevação de D - Dímero e de troponinas estão relacionadas com pior prognóstico, sendo esta última encontrada nos casos de miocardites, infarto agudo do miocárdico e trombose pulmonar. Ferritina sérica elevada está relacionada como marcador de disfunção endotelial em pacientes com COVID-19 (31).

A infecção pelo Sars-Cov – 2, especialmente em suas formas graves, parece induzir agressão ao miocárdio, configurando a miocardite. Sabe-se que a elevação de troponinas é um marcador de pior prognóstico, considerado um fator independente de mortalidade. Além disso, a lesão miocárdica está relacionada com Síndrome Respiratória Aguda Grave, maior necessidade de ventilação invasiva e comprometimento renal (55).

O mecanismo da agressão miocárdica ainda não está totalmente definido. Postula-se que a agressão direta e permanente nos cardiomiócitos por fatores inflamatórios, agressão direta viral, menor expressão de ECA-2 no tecido miocárdico, causando uma diminuição na capacidade de contração miocárdica, elevação das pressões intracavitárias e insuficiência cardíaca aguda (31).

Alguns dados podem correlacionar a COVID-19 com eventos isquêmicos. O infarto do miocárdico correlacionado com a instabilização de placa coronariana, culminando com a trombose e oclusão do vaso, esteja relacionado ao estado protrombótico observado nesses pacientes (56).

Outro tipo de infarto, infarto conhecido como Tipo 2, relacionado agora a desproporção entre consumo e demanda de oxigênio é explicado pela hipoxemia associada com a demanda metabólica cardíaca aumentada em decorrência do processo infeccioso (57).

Também há relato que o COVID-19 pode causar Infarto com Supra ST mesmo ainda sem as manifestações típicas da doença provocada pelo Sars-Cov-2, sem as características inflamatórias que caracterizam a doença. O mecanismo exato de como isso ocorre ainda é por todo desconhecido, mas se suspeita que a ruptura de placas, espasmo coronariano e microtrombos possam estar envolvidos. Macrófagos ativados estão relacionados na degradação de colágeno das placas coronarianas, além de ser um conhecido agente procoagulante (58).

2. JUSTIFICATIVA

As doenças cardiovasculares ainda representam a mais prevalente causa de morte de países desenvolvidos e em desenvolvimento, como o Brasil, em que as SCAs representam uma grande proporção de casos. Por um lado, o SARS-Cov-2 é capaz de impactar desfavoravelmente o sistema cardiovascular por múltiplos mecanismos. Por outro, durante o período da pandemia de COVID- 19, houve redução da realização de exames cardiológicos, inclusive invasivos de hemodinâmica, e foram estabelecidas rotinas específicas de cuidado pelas sociedades de Cardiologia do mundo inteiro para o atendimento de pacientes COVID-19 que podem ter modificado a rota normal do atendimento de pacientes com doença arterial coronariana. Nesse período, os desfechos dos pacientes com SCA foram pouco estudados.

Sendo assim, levando em consideração os desafios de diagnóstico e do manejo das SCAs em momento de pandemia, balanceado com cuidados com a equipe de saúde para redução da transmissibilidade e conhecimento escasso da influência do SARS-CoV-2 na fisiopatologia das SCAs, entender e avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 no desfecho das SCAs, tanto em pacientes com infecção concomitante quanto em não contaminados, se torna essencial inclusive para a preparação para pandemias futuras

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivos Primários

- 3.1.1. Avaliar a mortalidade e tempo de permanência hospitalar entre os pacientes que exibem concomitantemente as duas síndromes sobrepostas (SCA e COVID - 19), e comparar com um grupo controle de pacientes com SCA sem a presença de COVID-19 em período concomitante de pandemia.

3.2. Objetivos Secundários

- 3.2.1. Descrever as características clínicas gerais dos casos de SCA durante a pandemia de COVID-19 e potenciais diferenças entre aqueles com COVID-19 e os não contaminados.

Identificar fatores preditores de mortalidade em pacientes com SCA durante a pandemia de COVID-19.

4. MÉTODOS

Foi realizado estudo observacional, longitudinal, prospectivo de coortes concorrentes de casos e controles. O critério de inclusão utilizado foi: início no período da pandemia de COVID – 19 de SCA, com ou sem supradesnívelamento do segmento ST ao eletrocardiograma, em hospitais públicos (Hospital Universitário de Brasília) e privados (4 Hospitais do Grupo Santa) de Brasília (capital do Brasil). Pela especial dificuldade de diferenciação entre injúria miocárdica aguda ou crônica de etiologia isquêmica ou outras, só foram incluídos casos após realização de cineangiocoronagrafia que confirmou a presença de pelo menos uma lesão obstrutiva grave ($>$ ou $=$ a 70% em qualquer vaso epicárdico) e o diagnóstico de SCA foi confirmado por pelo menos dois cardiologistas diferentes. Os pacientes foram arrolados entre os meses de maio de 2020 a fevereiro de 2021, de forma consecutiva, na proporção 1 para 1 de caso de COVID-19 para um controle negativo após realização de consentimento livre esclarecido durante o período de internação. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UnB (CAAE 34811920.7.0000.5558).

Todos os participantes realizaram RT PCR (parte do protocolo hospitalar na admissão ou em caso de sintomas) e sorologia para SARS-CoV-2 (teste específico para o estudo realizado no último dia de internação hospitalar e/ou 10º dia de internação, utilizando kits sorológicos aprovados e registrados pela Agência de Vigilância Nacional de Saúde do Brasil) sendo alocados de acordo com os resultados em grupos exposição e controle:

4.1. Critérios de Elegibilidade:

Todos os participantes realizaram RT PCR e sorologia para COVID – 19 sendo alocados nos grupos exposição e controle:

- Expostos: RT – PCR OU SOROLOGIA IGM POSITIVA para COVID – 19
- Controle: RT – PCR E SOROLOGIA NEGATIVA para COVID – 19.

Em primeiro lugar foi constituído o grupo de expostos e, de forma consecutiva, identificado o grupo controle. Caso o próximo caso de SCA identificado, se apresentasse assintomático, mas com sorologia positiva para SARS-CoV-2, ele era transferido para o grupo

de expostos, sendo buscado novo caso para a coorte controle (Figura 5). Toda a inclusão de pacientes ocorreu antes do início da vacinação contra COVID-19 ter se iniciado em Brasília, Brasil.

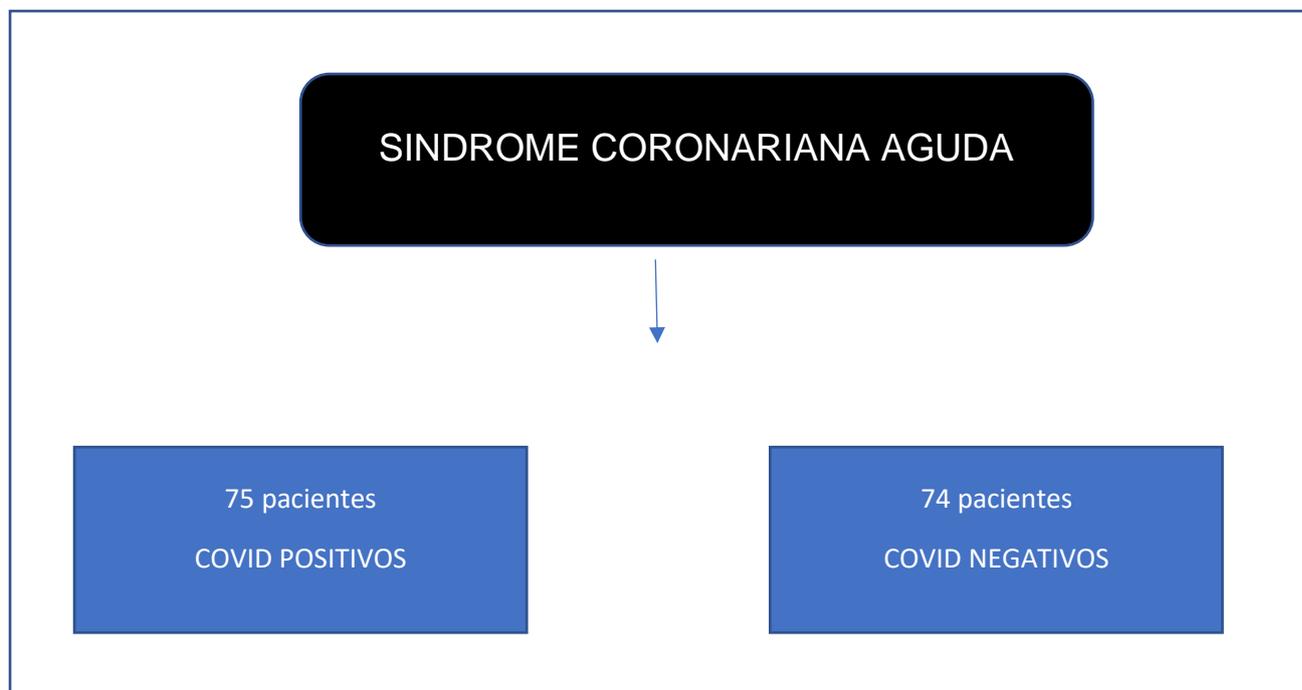


Figura 5 - Divisão dos grupos com síndrome coronariana aguda de acordo com COVID-19 concomitante.

4.2. Variáveis coletadas durante o estudo de coorte

As variáveis demográficas foram coletadas do prontuário dos pacientes incluindo idade, sexo, comorbidades clínicas como hipertensão arterial, diabetes mellitus, Doença Pulmonar obstrutiva crônica, arritmias cardíacas, além das seguintes: características de gravidade da apresentação da SCA presença de supradesnivelamento do segmento ST, a classificação clínica de Killip-Kimball, escore clínico laboratorial Grace Score e o escore angiográfico Syntax Score, esse último foi calculado a posteriori por examinador independente cego quanto o diagnóstico de COVID-19.

Cumprе ressaltar que a classificação de Killip é uma maneira de se avaliar clinicamente e ajuda a estimar a mortalidade em 7 dias da internação dos pacientes durante a sua admissão, onde recebem valores de I a IV. Na tabela 4, observa - se a classificação resumida de Killip e suas respectivas taxas de mortalidade estimadas (59).

Tabela 4 - Classificação de Killip-Kimball

KILLIP CLASSIFICAÇÃO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	MORTE ESTIMA EM 7 DIAS
KILLIP I	Sem estertores ou B3	6%
KILLIP II	B3 ou estertores na metade do pulmão	17%
KILLIP III	Edema Pulmonar	38%
KILLIP IV	Choque cardiogênico	81%

Fonte: KILLIP III, Thomas; KIMBALL, John T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. The American journal of cardiology, v. 20, n. 4, p. 457-464, 1967

Uma outra classificação também capaz de estimar a mortalidade e gravidade clínica do paciente chamada escore Grace também foi avaliada. Essa classificação foi feita baseada em um registro observacional, multinacional e prospectivo, que usam características clínicas e métodos gráficos, além de laboratório amplamente disponíveis durante a admissão dos pacientes. Também consegue estimar a mortalidade hospitalar e em 6 meses (60). As variáveis utilizadas no Grace escorem são: idade, frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, creatinina, classificação de Killip, presença de parada cardiorrespiratória à admissão, desvio do segmento ST ao ECG e alteração dos marcadores de necrose miocárdica. Na tabela 5, segue a classificação de Grace Risk Score e suas respectivas taxas de mortalidade.

Tabela 5 - Classificação de Grace Risk Score e mortalidade hospitalar estimada. Adaptado de (60).

Categoria de Risco	Grace Risk Score	Mortalidade Hospitalar (%)
Baixo	<108	<1
Médio	109-139	1-3
Alto	>140	>3

A cineangiocoronariografia, exame a que a maioria dos pacientes com SCA acabam fazendo a fim de serem estratificados, também foi avaliado e dele feito uma classificação angiográfica das lesões conhecida como SYNTAX SCORE, examinador cego quanto a presença ou ausência de COVID-19. Baseado no estudo SYNTAX, que completou recentemente 10 anos, as lesões angiográficas foram classificadas em tercís. A saber 0 - 22, 23 - 32 e > 32 são determinados com Syntax score baixo, moderado e alto. Isso se correlaciona com lesões coronarianas mais complexas, quanto maior o valor dado ao Syntax Score. Valores elevados se correlacionam com lesões coronarianas mais complexas, com maior taxa de mortalidade equivalente. Todas essas variáveis, além das variáveis clínicas citadas, serviram para estimar o grau de mortalidade estimada dos pacientes, permitindo entender o cenário clínico que o paciente se apresentava e como a presença ou não do COVID - 19 poderia impactar na sua mortalidade (61).

4.3. Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado baseado na capacidade de um test t de Student para amostras independentes, considerando $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,2$, em detectar uma diferença significativa entre as médias de tempo de permanência hospitalar entre os grupos, considerando que a infecção concomitante por SARS-CoV-2 resultasse em efeito moderado (Cohen $d = 0,5$). O tamanho amostral foi calculado em $N = 126$ pacientes. Os dados estão apresentados como média \pm desvio-padrão para dados normalmente distribuídos ou mediana (intervalo interquartil) para dados não paramétricos, além de número absoluto (percentual relativo no grupo) para variáveis categóricas. Para comparação dos grupos, foram utilizados respectivamente os testes T de Student, Mann-Whitney e exato de Fischer, respectivamente, de acordo com o tipo de variável a ser comparada.

A análise de mortalidade consistiu no ajuste de modelos de regressão de Cox para o tempo até a ocorrência de morte estratificada pela ocorrência ou não de COVID - 19 concomitante ajustado para as covariáveis epidemiológicas e clínicas empregando - se como medida de efeito a razão de risco (HR) e seus respectivos intervalos de confiança. A análise se deu em duas etapas: bivariada e multivariada, em ambas, razões de risco e seus respectivos intervalos 95% de confiança foram calculados. Inicialmente, modelos de regressão de Cox simples foram ajustados para cada covariável. Aquelas em que o valor de p foi menor que 0,25

foram incluídos na análise de regressão de Cox multivariada. Procedeu - se posteriormente, ajustes dessas variáveis através de um processo de retirada/inclusão de variáveis. Permaneceram no modelo final apenas aquelas covariáveis com $p < 0,05$. Posteriormente, inclui - se a variável independente de interesse concomitância ou não de COVID - 19 para verificar o grau de associação entre ela e o tempo até a ocorrência de morte após o ajuste de possíveis confundidores. No final foram calculadas as razões de riscos (HR) e seus respectivos intervalos de 95% de confiança. Foram também construídas curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e o teste de log-rank foi aplicado para comparar os dois braços do estudo de acordo com a presença de infecção concomitante ou não. Considerou -se significativo $p < 0,05$. As análises foram conduzidas pelo aplicativo SAS 9.4.

5. RESULTADOS

Foram incluídos 149 (cento e quarenta e nove) pacientes de forma consecutiva que apresentavam o diagnóstico clínico de SCA. Na tabela 6, observa-se as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes de acordo com a exposição ou não ao SARS-CoV-2. Nos pacientes expostos a SARS-CoV-2 houve uma proporção significativamente maior de pacientes com SCA com supradesnívelamento do segmento ST quando comparado aos não expostos ($p < 0,001$), já as arritmias foram mais comuns nos não expostos ($p = 0,026$).

Tabela 6 - Características clínicas e epidemiológicas de pacientes relacionadas a infecções por SARS-CoV-2.

	SARS-CoV-2		ρ
	Positivo (75)	Negativo (74)	
Idade, anos	62 ± 13	65 ± 13	0,203
Sexo masculino, <i>n</i>	52 (57)	40 (43)	0,055
Diabetes, <i>n</i>	30 (40)	26 (35)	0,534
Hipertensão, <i>n</i>	50 (67)	59 (80)	0,072
DPOC, <i>n</i>	10 (13)	7 (9)	0,475
Arritmias Cardíacas, <i>n</i>	6 (8)	15 (20)	0,026
Elevação do segmento – ST, <i>n</i>	36 (48)	12 (16)	<0,001
Killip > 1, <i>n</i>	12 (16)	13 (18)	0,768
Escore Grace, pontos	117 ± 39	114 ± 35	0,817
Escore SYNTAX de baixa severidade, <i>n</i>	54 (72)	47 (64)	0,757
Tempo de permanência hospitalar, dias	43 ± 60	34 ± 30	0,915

Variáveis contínuas expressas como média ± desvio padrão. Variáveis categóricas expressas como número (%). *n*, número; DPOC, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Valores em negrito são considerados estatisticamente significativos.

Distribuição de variáveis de estudo de acordo com as razões de riscos bruta (univariada) e ajustada (multivariada) conforme modelo de regressão de Cox e seus respectivos intervalos de 95% de confiança, para o evento morte são demonstrados na tabela 7.

Tabela 7 - Resultados de regressão de Cox bivariada (HR bruto) e multivariada (HR ajustado), para avaliar preditores de mortalidade em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda na admissão hospitalar.

	HR Bruto	HR Ajustado*
	HR (95%CI), p valor	HR (95%CI), p valor
Idade ≥ 60 anos	3,79 (1,13-12,72). 0,030	
Sexo masculino	1,47 (0,58-3,73). 0,411	
Diabetes	2,13 (0,84-5,39) 0,109	
Hipertensão	1,35 (0,50-3,61) 0,5535	
DPOC	2,94 (1,22-7,09) 0,017	2,65 (1,09-6,45) 0,0317
Arritmias Cardíacas	1,63 (0,61-4,37) 0,333	
Ausência de elevação do segmento – ST	1,01 (0,43-2,36). 0,983	
Escore Grace ≥ 140	3,47 (1,54-7,84). 0,003	
Killip > I	3,22 (1,41-7,38) 0,006	3,02 (1,31-6,96) 0,0095
COVID-19	2,29 (0,98-5,35) 0,056	2,34 (1,00-5,49) 0,0498

* No modelo ajustado, foram inicialmente incluídas apenas as covariáveis que apresentaram na análise bivariada $p < 0,25$ e permaneceram no modelo multivariado final apenas aquelas com $p < 0,05$. HR, Razão de Risco (em inglês hazard ratio); DPOC, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Valores em negrito são considerados estatisticamente significativos.

É possível observar que na análise bivariada apenas covariáveis idade, Classificação de Killip-Kimball, Grace Score e DPOC apresentaram um p valor $< 0,25$, assim sendo incluídas no modelo multivariado. Na análise bivariada, a variável ocorrência ou não de COVID-19 apresentou uma associação não significativa com o tempo até a ocorrência de morte ($p=0,0561$), mas as covariáveis Killip-Kimball e DPOC apresentaram uma associação significativa ($p < 0,05$).

Posteriormente, mantidas essas covariáveis introduziu-se no modelo multivariada a variável independente de interesse ocorrência ou não de COVID-19, que se mostrou significativa ($p=0,0498$) após o ajuste dos possíveis confundidores demonstrando que pacientes com COVID-19 apresentaram um risco de morte 2,29 vezes maior do que pacientes sem COVID-19.

As covariáveis Classificação de Killip-Kimball e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) apresentam uma associação significativa com tempo até a ocorrência de morte tanto na análise bivariada quanto na multivariada. No modelo multivariado verificou-se que pacientes com Classificação de Killip-Kimball entre II a IV apresentam um risco de morte 3,02 vezes maior do que aqueles com Killip-Kimball igual a I ($p=0,0095$). Pacientes com DPOC apresentam um risco de morte 2,65 vezes maior quando comparadas com aqueles sem DPOC ($p=0,0317$).

As funções de sobrevivência para o tempo de seguimento em dias em pacientes com e sem COVID-19 foram estimadas por Kaplan-Meier (Figura 6). As funções de sobrevivência foram comparadas através do teste de Log-rank.

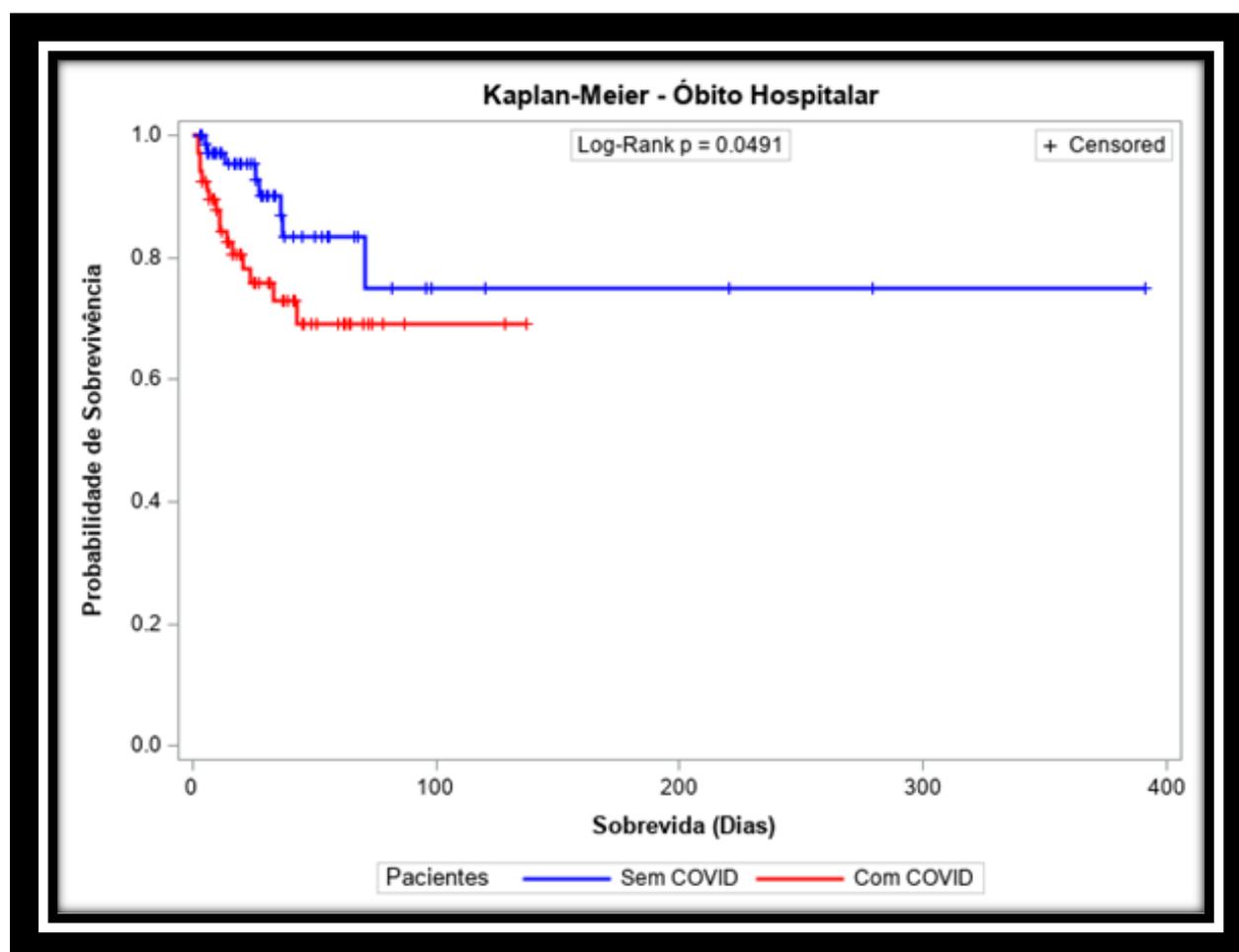


Figura 6 - Curva Kaplan – Meier de óbito hospitalar entre os grupos com Síndrome Coronariana Aguda com e sem COVID-19.

6. DISCUSSÃO

Em nossa amostra de pacientes internados por Síndrome Coronária Aguda (SCA), a infecção por SARS-CoV-2 esteve associada a uma menor sobrevida intra-hospitalar, mas não influenciou o tempo de internação. Esse tempo foi elevado em ambos os grupos durante a pandemia.

Já sabemos que infecções virais, como a influenza, podem desencadear infartos do miocárdio (58). Um estudo de Kwong e colaboradores mostrou que infecções respiratórias aumentam significativamente o risco de infarto, tanto em casos de influenza quanto em outras infecções respiratórias. No caso da COVID-19, essa relação é ainda mais forte. A resposta inflamatória intensa, fenômenos imunotrombóticos e as alterações hemodinâmicas provocadas pelo vírus podem tornar as placas ateroscleróticas mais propensas à ruptura, aumentando o risco de eventos cardíacos graves.

Nos resultados do nosso estudo, identificamos um aumento na mortalidade em pacientes com SCA e COVID-19. Essa relação também foi encontrada em um estudo europeu que mostrou que a COVID-19 é um preditor independente de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral (62). O diagnóstico diferencial de SCA durante a pandemia de COVID-19 foi um grande desafio, pois os sintomas podem se sobrepor, dificultando o manejo adequado desses pacientes.

Nossos resultados destacam a necessidade de um manejo eficaz para pacientes com SCA e COVID-19. Terapias adequadas e estratégias de tratamento intensivo prolongado são essenciais para melhorar os desfechos clínicos desses pacientes.

Um estudo de caso (63) mostrou pacientes com alterações no ECG (supradesnivelamento de ST), que foram estratificados de forma invasiva, mas não apresentaram doença aterosclerótica significativa nas angiografias. Todos esses pacientes testaram positivo para COVID-19. Isso mostra a diversidade das apresentações clínicas da doença e as dificuldades na tomada de decisões durante a pandemia.

Em nosso estudo, as características angiográficas dos pacientes foram diferentes de outros estudos realizados durante a pandemia. Observamos menos lesões culpadas e menor carga de trombos (64,65). No entanto, nossos pacientes com infarto com supra de ST apresentaram maior mortalidade. Além disso, o diabetes mellitus foi um fator de risco

importante, tanto para SCA quanto para COVID-19, o que está de acordo com outros estudos da literatura (66,67).

Em nosso estudo, 149 pacientes foram diagnosticados com SCA e então classificados com base na presença ou ausência de COVID-19. A maioria teve a infecção confirmada por RT-PCR. O tempo de internação foi elevado em ambos os grupos, e uma possível explicação é a complexidade das decisões clínicas durante a pandemia. O tratamento de pacientes com SCA ficou mais difícil, já que cirurgias cardíacas eletivas foram reduzidas em até 90%, sendo realizadas apenas em casos de emergência (67). Isso resultou em aumento da mortalidade.

As diferenças regionais no tratamento recebido, como angioplastia, cirurgias cardíacas e o uso de anticoagulantes ou ventilação mecânica, podem ter influenciado o tempo de internação.

Estudos anteriores que mostram diferenças no tempo de internação comparam dados de antes da pandemia com os de agora. Em nosso estudo, utilizamos um grupo controle negativo para COVID-19, o que nos permite uma comparação mais precisa no contexto da pandemia.

Muitos pacientes com COVID-19 eram assintomáticos, o que pode ter retardado o diagnóstico de SCA. Além disso, o comprometimento cardiovascular nesses pacientes pode envolver a microcirculação, aumentando o risco de trombose. Não está claro se esse dano foi causado diretamente pelo vírus ou pelo atraso no atendimento devido às políticas de restrição de locomoção (68).

As sociedades de cardiologia trabalharam juntas para criar protocolos que pudessem mitigar os danos causados pela pandemia, protegendo tanto os pacientes quanto os profissionais de saúde (55). No entanto, a mortalidade foi maior em pacientes com SCA e COVID-19, o que está de acordo com a literatura (31,63,64,67).

As dificuldades no diagnóstico, sintomas atípicos, medo de contágio nos hospitais e o atraso no atendimento podem ter contribuído para os piores desfechos. Além disso, a resposta inflamatória exacerbada pelo vírus, direta e indiretamente, pode ter desempenhado um papel importante nos resultados clínicos ruins observados.

7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Cumpramos ressaltar que o trabalho também foi afetado pelo número reduzido de eventos de síndrome coronariana aguda na época auge da pandemia, algo que foi observado no mundo inteiro com redução expressiva (68) de mais de 50% dos eventos resultantes da política de isolamento e medo de contágio.

A incapacidade de se fazer o diagnóstico de miopericardite aguda de infarto sem supra ST também pode ter prejudicado a análise e elevado o número de pacientes com diagnóstico de infarto tipo sem supra ST. O atraso na realização do tempo porta balão não foi avaliado no trabalho, bem como a linha de conduta a ser tomada após a estratificação dos pacientes não foi determinada e se seguiu a rotina de acompanhamento dos pacientes de acordo com cada instituição onde o paciente estava inserido.

8. CONCLUSÃO

Desafio do diagnóstico, sintomas atípicos, atraso na definição de condutas diante da SCA pode ter influenciado nos piores resultados dos pacientes com COVID-19, mas não podemos descartar efeito direto do vírus no mecanismo de SCA.

Diferenças regionais no tratamento da SCA podem ter influenciado na longa permanência e intensificado as diferenças de mortalidade entre os grupos com e sem COVID-19, não podendo descartar um impacto pequeno pelo cálculo amostral utilizado.

O aumento da mortalidade em pacientes com COVID-19 que foram observados no trabalho foi consistente com os achados na literatura fora da América Latina.

9. REFERÊNCIAS

- [1] HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v. 395, p. 497–506, 2020.
- [2] ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, v. 395, p. 1054–62, 2020.
- [3] WISE, J. COVID-19: Cancer mortality could rise at least 20% because of pandemic, study finds. **BMJ**, p. 1735, 2020.
- [4] W.H.O. **Novel Coronavirus (2019-nCoV)**. , 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>>
- [5] MINISTERIO DA SAÚDE. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil. [s.d.].
- [6] FEHR, A. R.; PERLMAN, S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. **Methods Mol. Biol**, v. 1282, p. 1–23, 2015.
- [7] WOO, P. C. et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. **Journal of virology**, v. 86, n. 7, p. 3995–4008, 2012.
- [8] NISHIGA, M. et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. **Nat Rev Cardiol**, v. 17, n. 9, p. 543–558, 2020.
- [9] KRIJNSE-LOCKER, J.; ERICSSON, M.; PJM, R. Characterization of the budding compartment of mouse hepatitis virus: evidence that transport from the RER to the Golgi complex requires only one vesicular transport step. **J Cell Biol**, v. 124, p. 55–70, 1994.
- [10] BOS, E. C.; LUYTJES, W.; HV, M. The production of recombinant infectious DI-particles of a murine coronavirus in the absence of helper virus. **Virology**, v. 218, p. 52–60, 1996.
- [11] HUI, D. S. et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health: the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. **Int J Infect Dis**, v. 91, p. 264–266, 2020.
- [12] MASOOD, N. et al. Unraveling the Epidemiology, Geographical Distribution, and Genomic Evolution of Potentially Lethal Coronaviruses (SARS, MERS, and SARS CoV-2. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 27, p. 10:499, 2020.
- [13] WOO, P. C.; LAU, S. K.; CM, C. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. **J Virol**, v. 79, p. 884–895, 2005.
- [14] CHANNAPPANAVAR, R.; ZHAO, J.; PERLMAN, S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. **Immunol Res**, v. 59, p. 118–128, 2014.
- [15] HOFFMANN, M. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271–280, 2020.

- [16] LAMERS, M. M. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. **Science**, v. 369, n. 6499, p. 50–54, 3 jul. 2020.
- [17] WANG, W. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. **JAMA**, v. 323, n. 18, p. 1843–1844, 12 maio 2020.
- [18] GUAN, Y. et al. The emergence of pandemic influenza viruses. **Protein & Cell**, v. 1, p. 9–13, 2010.
- [19] GONG, J. et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19: a retrospective study. **BMC infectious diseases**, v. 20, n. 1, p. 963, 21 dez. 2020.
- [20] MORATTO, D. et al. Immune response in children with COVID-19 is characterized by lower levels of T-cell activation than infected adults. **Eur. J. Immunol**, v. 50, p. 1412–1414, 2020.
- [21] GALANI, I. E.; ROVINA, N.; LAMPROPOULOU, V. Untuned antiviral immunity in COVID-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison. **Nat Immunol**, v. 22, p. 32–40, 2021.
- [22] MODERBACHER, R. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. **Cell**, v. 183, p. 996–1012, 2020.
- [23] ZHOU, Y. et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. **National Science Review**, v. 7, n. 6, p. 998–1002, jun. 2020.
- [24] SHANG, J. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. **Nature**, v. 581, p. 221–224, 2020.
- [25] PICCOLI, L. et al. Mapping Neutralizing and Immunodominant Sites on the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain by Structure-Guided High-Resolution Serology. **Cell**, v. 183, n. 4, p. 1024–1042.e21, 12 nov. 2020.
- [26] EPIDEMIOLOGY WORKING GROUP FOR NCIP EPIDEMIC RESPONSE, CHINESE CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. **Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi = Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi**, v. 41, n. 2, p. 145–151, 10 fev. 2020.
- [27] LEVI, M. et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. **Lancet Haematol**, v. 7, n. 6, 2020.
- [28] WILDNER, N. H. B cell analysis in SARS-CoV-2 versus malaria: Increased frequencies of plasmablasts and atypical memory B cells in COVID-19. **J Leukoc Biol**, v. 109, n. 1, p. 77–90, 2021.
- [29] STOKES, E. K.; ZAMBRANO, L. D.; ANDERSON, K. N. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22– May 30, 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 69, p. 759–765, 2020.
- [30] C.D.C. **Centers of Disease and Control and Prevention**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/ncird/overview/index.html>>. Acesso em: 15 set. 2024.

- [31] OLIVEIRA, J. C. et al. Disparities in Access and Mortality of Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Using the Brazilian Public Healthcare System. **J Am Heart Assoc**, v. 8, n. 20, 2019.
- [32] LANAS, F.; SERÓN, P.; LANAS, A. Coronary Heart Disease and Risk Factors in Latin America. **Coronary Heart Disease and Risk Factors in Latin America**, v. 8, n. 4, p. 341–8, 2013.
- [33] CERCI, R. J. et al. The Impact of COVID-19 on Diagnosis of Heart Disease in Latin America an INCAPS COVID Sub-analysis. **Arq Bras Cardiol**, 2022.
- [34] LITEWKA, S. G.; HEITMAN, E. Latin American Healthcare Systems in Times of Pandemic. **Dev World Bioeth**, v. 20, n. 2, p. 69–73, 2020.
- [35] BENÍTEZ, M. A. et al. Responses to COVID-19 in Five Latin American Countries. **Responses to COVID-19 in Five Latin American Countries**, v. 9, n. 4, p. 525–559, 2020.
- [36] MAYOL, J. et al. An International Survey in Latin America on the Practice of Interventional Cardiology During the COVID-19 Pandemic. **Neth Heart J**, v. 28, n. 7–8, p. 424–430, 2020.
- [37] WALKER, P. G. T. et al. The Impact of COVID-19 and Strategies for Mitigation and Suppression in Low- and Middle-Income Countries. **Science**, v. 369, n. 6502, p. 413–422, 2020.
- [38] CHAMS, N. et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. **Front Public Health**, v. 8, n. 383, 29 jul. 2020.
- [39] RIBEIRO, A. L. P. et al. Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. **Circulation**, v. 133, n. 4, p. 422–33, 2016.
- [40] SOUTH, A. M.; DI, D.; COVID-19, C. M. C. ACE2, and the cardiovascular consequences. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 318, p. 1084–1090, 2020.
- [41] MALTA, D. C. et al. Mortality due to noncommunicable diseases in Brazil, 1990 to 2015, according to estimates from the Global Burden of Disease study. **Sao Paulo Med J**, v. 135, n. 3, p. 213–21, 2017.
- [42] NICOLAU, J. C. et al. Use of demonstrably effective therapies in the treatment of acute coronary syndromes: comparison between different Brazilian regions. **Analysis of the Brazilian Registry on Acute Coronary Syndromes (BRACE)**. **Arq Bras Cardiol**, v. 98, n. 4, p. 282–9, 2012.
- [43] OLIVEIRA, G. M. M. DE et al. Antonio Luiz Pinho. Estatística Cardiovascular – Brasil 2023. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 121, n. 2, mar. 2024.
- [44] ARMSTRONG, A. C. et al. In-Hospital Mortality from Cardiovascular Diseases in Brazil during the First Year of The COVID-19 Pandemic. **Arq Bras Cardiol**, v. 119, n. 1, p. 37–45, 2022.
- [45] NASAB, E. M. et al. COVID-19's immuno-pathology and cardiovascular diseases. **J Investig Med**, v. 71, n. 2, p. 71–80, 2023.
- [46] LIU, B.; LI, M.; ZHOU, Z. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19) - induced cytokine release syndrome (CRS)? **J Autoimmun**, v. 111, 2020.
- [47] SHI, S. et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. **JAMA Cardiol**, v. 5, p. 802–10, 2020.

- [48] VARGA, Z.; FLAMMER, A. J.; STEIGER, P. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **Lancet**, v. 395, n. 10234, p. 1417–1418, 2020.
- [49] HIRANO, T.; MURAKAMI, M. COVID-19: a new virus, but a familiar receptor and cytokine release syndrome. **Immunity**, v. 52, p. 731–733, 2020.
- [50] LIPPI, G.; AM, S.; HENRY, B. M. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Ann Clin Biochem**, v. 57, p. 262–265, 2020.
- [51] TANG, N.; LI, D.; WANG, X. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **J Thromb Haemost**, v. 18, n. 4, p. 844–847, 2020.
- [52] PAGE, E.; ARIENS, R. Mechanisms of thrombosis and cardiovascular complications in COVID-19. **Thromb Res**, v. 200, p. 1–8, 2021.
- [53] INCIARDI, R. M. et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA Cardiol**, v. 5, p. 1–6, 2020.
- [54] YE, Q.; WANG, B.; MAO, J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19. **J Infect**, v. 80, p. 607–13, 2020.
- [55] SILVA, P. et al. One Year Follow-Up Assessment of Patients Included in the Brazilian Registry of Acute Coronary Syndromes (ACCEPT). **Arq Bras Cardiol**, v. 114, n. 6, p. 995–1003, 2020.
- [56] BARRETO, J. et al. The Impact of Low Income on Long-Term Mortality of Myocardial Infarction Patients: Results from the Brazilian Heart Study. **Curr Med Res Opin**, v. 37, n. 10, p. 1689–95, 2021.
- [57] HYGESSEN, K. et al. Executive group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. **Fourth Univers Défin Myocard Infarct Glob Heart**, v. 13, p. 305–38, 2018.
- [58] LIBBY, P. et al. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. **Circ. Res**, v. 114, p. 1867–1879, 2014.
- [59] KILLIP, T., III; KIMBALL, J.; T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: a two year experience with 250 patients. **The American journal of cardiology**, v. 20, n. 4, p. 457- 464, 1967.
- [60] GRANGER, C. B.; GOLDBERG, R. J.; DABBOUS, O. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. **Arch Intern Med**, v. 163, n. 19, p. 2345–53, 2003.
- [61] SERRUYS, P. W. et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. **EuroIntervention: Journal of EuroPCR in Collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology**, v. 5, n. 1, p. 50–56, maio 2009.
- [62] KATSOLARIS, I. et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. **Lancet (London, England)**, v. 398, n. 10300, p. 599–607, 14 ago. 2021.

- [63] BANGALORE, S. et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 25, p. 2478–2480, 18 jun. 2020.
- [64] HAMADEH, A. et al. Characteristics and Outcomes in Patients Presenting With COVID-19 and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. **The American Journal of Cardiology**, v. 131, p. 1–6, 15 set. 2020.
- [65] SOLANO-LÓPEZ, J. et al. Risk factors for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. **Revista Espanola De Cardiologia (English Ed.)**, v. 73, n. 12, p. 985–993, dez. 2020.
- [66] LECHNER, I. et al. Impact of COVID-19 pandemic restrictions on ST-elevation myocardial infarction: a cardiac magnetic resonance imaging study. **European Heart Journal**, v. 43, n. 11, p. 1141–1153, 14 mar. 2022.
- [67] KITE, T. A. et al. International Prospective Registry of Acute Coronary Syndromes in Patients With COVID-19. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 77, n. 20, p. 2466–2476, 25 maio 2021.
- [68] DE ROSA, S. et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. **European Heart Journal**, v. 41, n. 22, p. 2083–2088, 7 jun. 2020.

10. APÊNDICES

Anexo 1 – Comitê de Ética

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREDITORES CLÍNICOS E BIOMARCADORES ASSOCIADOS A DESFECHOS INTRA-HOSPITALARES RELACIONADOS ÀS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS EM PACIENTES COM COVID - 19: ESTUDO DE COORTE, PROSPECTIVO

Pesquisador: Licia Maria Henrique da Mota

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 34811920.7.0000.5558

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSERH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.181.216

Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de pesquisa envolvendo o HUB e outros dois hospitais do DF, o Hospital São Francisco e o Hospital Santa Lúcia, que tem como foco a interação entre Covid-19 e Síndrome Coronariana Aguda (SCA). Segundo os pesquisadores, as hipóteses a serem testadas são:

"COVID-19 está associado a desfechos desfavoráveis em pacientes com Síndrome Coronariana Aguda (SCA), na comparação com indivíduos não infectados pelo vírus SARS-CoV-2? Como os indivíduos com COVID - 19 e SCA diferem clinicamente daqueles com síndromes coronarianas sem infecção pelo vírus? A sobreposição está associada a prolongamento do tempo de permanência hospitalar, com aumento de complicações decorrentes da hospitalização prolongada?"

Os pesquisadores selecionarão pessoas maiores de 18 anos admitidos em unidades de emergência cardiovascular e hemodinâmica das três instituições com SCA. Estes pacientes serão submetidos a testes para diagnóstico da Covid-19. Aqueles que tiverem RT-PCR positivo OU sorologia IgM positiva serão incluídos no grupo Exposição. Já os que tiverem RT-PCR E sorologia (tanto IgM quanto IgG) negativos serão incluídos no grupo controle.

De todos os participantes serão coletados dados demográficos, de comorbidades e do diagnóstico

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

Continuação do Parecer: 4.181.216

e tratamento da SCA, além de resultados de exames laboratoriais e relativos à Covid-19. O desfecho primário a ser observado é o tempo de hospitalização. Desfechos secundários incluem mortalidade intrahospitalar, ventilação mecânica e custo total de internação hospitalar.

Objetivo da Pesquisa:

Segundo os pesquisadores, o objetivo da pesquisa é "Avaliar a interação entre COVID-19 e Síndrome Coronariana Aguda quanto a desfechos intra-hospitalares de relevância e particularidades na forma de apresentação clínica de ambas as doenças, quando sobrepostas."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores, os riscos da pesquisa são:

"Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são com relação à sua exposição e identificação, que será minimizado pela atuação de um pesquisador devidamente treinado e capacitado, e pelo sigilo absoluto dos dados coletados em seu prontuário eletrônico. Além disso, a coleta do exame de sangue pode causar algum incômodo ou reação nos pacientes, como por exemplo, hematomas, inchaços no local da coleta, dor ou em casos raros infecção no local. Para minimizar estas reações, o profissional que irá coletar o sangue deverá estar devidamente treinado, manuseando corretamente os materiais durante o procedimento, fazendo as assepsias corretas, usando equipamentos de proteção individuais e descartando corretamente os materiais perfuro cortantes para evitar acidentes. Além disso poderá ser coletado swab nasal, espécie de cotonete com ponta macia, que será colocado em cada narina e feito movimentos delicados e rotatórios no sentido de absorver as secreções que possam conter o vírus em cada narina. O swab nasal (espécie de cotonete no nariz) poderá lhe trazer incômodos, espirros ou, dificilmente, machucar a pele do nariz causando dor e inchaço no local. A duração da coleta é rápida e feito por profissionais experientes, devidamente preparados com roupas de proteção, máscaras, luvas e óculos."

Segundo os pesquisadores, os benefícios da pesquisa são:

"O estudo ampliará o conhecimento disponível sobre a interação entre SCA e COVID - 19, assim fundamentando melhor preparação dos serviços de saúde para atendimento aos casos com tal sobreposição, tendo em vista a descrição de suas particularidades, inclusive na estimativa do

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

Página 02 de 06

Continuação do Parecer: 4.181.216

tempo de permanência hospitalar, bem como ensejará formulação de hipóteses relativas à interação de ambas as doenças, a serem testadas especificamente em estudos subsequentes."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo longitudinal e observacional para buscar maiores informações sobre o efeito da Covid-19 em pacientes com SCA. O tema de pesquisa é de grande importância em saúde pública, e a equipe conta com profissionais com grande experiência e capacidade nesta área.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram levantadas cinco pendências na versão anterior do projeto. Os pesquisadores anexaram ao processo carta com respostas a essas pendências. Seguem os pontos e avaliação da resposta provida pelos pesquisadores:

1 - O TCLE precisa ser revisto para adequar a linguagem técnica para compreensão por participantes leigos. O TCLE foi alterado adequadamente.

2 - O TCLE precisa ter descrição da realização e dos riscos associados ao swab faríngeo para coleta de material para RT-PCR.

Os pesquisadores adicionaram descrição adequada dos riscos associados a este procedimento.

3 - Os pesquisadores precisam deixar claro se buscarão formar biorrepositório ou não. Em caso positivo, devem adicionar ao projeto e ao TCLE as informações necessárias, de acordo com a resolução 411 de 2011 do Ministério da Saúde.

Os pesquisadores esclareceram que não haverá formação de biorrepositório.

4 - Os pesquisadores precisam clarificar o uso de kits de dosagem de citocinas. Se experimentos de dosagem de citocinas forem realizados como parte do projeto, isto precisa estar explicitado no projeto e no TCLE.

Experimentos de dosagem de citocinas foram retirados do projeto.

5 - Os pesquisadores devem clarificar a questão de custeio dos exames diagnósticos dos participantes do estudo.

Os pesquisadores esclareceram que irão financiar os exames de sorologia e RT-PCR. Esclareceram

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.181.216

também de que todos os outros exames listados no projeto serão realizados somente se parte do tratamento dos pacientes, e os resultados anotados a partir do prontuário.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Uma vez que foram resolvidas as pendências, meu parecer é pela aprovação do projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto apreciado na Reunião Ordinária do CEP-FM-UnB-07/020. Após apresentação do parecer do (a) Relator (a), aberta a discussão para os membros do Colegiado. O projeto foi Aprovado.

De acordo com a Resolução 466/2012-CONEP/CNS, itens X.1. - 3.b. e XI. -2.d, este Comitê chama a atenção da obrigatoriedade de envio do relatório parcial semestral e final do projeto de pesquisa para o CEP -FM, através de Notificações submetidas pela Plataforma Brasil, contados a partir da data de aprovação do protocolo de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1555946.pdf	25/07/2020 18:18:15		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SAO_FRANCISCO_V2.docx	25/07/2020 18:17:59	ALEXANDRE ANDERSON DE SOUSA MUNHOZ SOARES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SANTA_LUCIA_V2.docx	25/07/2020 18:17:49	ALEXANDRE ANDERSON DE SOUSA MUNHOZ SOARES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_HUB_V2.docx	25/07/2020 18:17:41	ALEXANDRE ANDERSON DE SOUSA MUNHOZ SOARES	Aceito
Outros	Carta_Resposta.doc	25/07/2020 18:14:14	ALEXANDRE ANDERSON DE SOUSA MUNHOZ SOARES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_PESQUISA_FINAL_ATUALIZADO.docx	25/07/2020 18:11:53	ALEXANDRE ANDERSON DE SOUSA MUNHOZ SOARES	Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

Página 04 de 06

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.181.216

Orçamento	PLANILHA_ORCAMENTO_ATUALIZADO.docx	25/07/2020 18:11:11	ALEXANDRE ANDERSON DE SOUSA MUNHOZ SOARES	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_RESPONSABILIDADE_E_COMPROMISSO_PESQUISADORES	08/07/2020 15:57:26	LENISA CEZAR VILAS BOAS	Aceito
Outros	RESUMO_ESTRUTURADO.docx	08/07/2020 15:54:16	LENISA CEZAR VILAS BOAS	Aceito
Outros	CARTA_ENCAMINHAMENTO_PROJETO.pdf	08/07/2020 15:53:39	LENISA CEZAR VILAS BOAS	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	07/07/2020 09:57:02	LENISA CEZAR VILAS BOAS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	TERMO_COMPROMISSO_UTILIZACAO_DADOS_INDIVIDUAIS_INSTITUCIONAIS_HUB.pdf	25/06/2020 13:29:38	LENISA CEZAR VILAS BOAS	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_RESPONSABILIDADE_PESQUISADORES_SEM_VINCULO_HUB.pdf	25/06/2020 09:27:42	Licia Maria Henriques da Mota	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAO_ISENCAO_ONUS_HUB.pdf	25/06/2020 09:27:15	Licia Maria Henriques da Mota	Aceito
Outros	CURRICULO_LATTES_ASSISTENTE_LENISA.pdf	25/06/2020 09:26:31	Licia Maria Henriques da Mota	Aceito
Outros	CURRICULO_LATTES_WENDERVAL.pdf	25/06/2020 09:19:06	Licia Maria Henriques da Mota	Aceito
Outros	CURRICULO_LATTES_LICIA.pdf	25/06/2020 09:18:23	Licia Maria Henriques da Mota	Aceito
Outros	AUTORIZACAO_USO_DE_DADOS_SAO_FRANCISCO.pdf	25/06/2020 09:17:09	Licia Maria Henriques da Mota	Aceito
Declaração de concordância	AUTORIZACAO_USO_DE_DADOS_SAO_FRANCISCO_LUCIA.pdf	25/06/2020 09:16:22	Licia Maria Henriques da Mota	Aceito
Declaração de Pesquisadores	AUTORIZACAO_PUBLICACAO_RESUMO_PAGINA_HUB.pdf	25/06/2020 09:13:55	Licia Maria Henriques da Mota	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_CHEFIA_DA_AREA_O_NDE_A_PESQUISA_SERA_DESENVOLVIDA.pdf	25/06/2020 09:13:15	Licia Maria Henriques da Mota	Aceito
Outros	QUESTIONARIO_PROJETO_PESQUISAS_HUB.doc	25/06/2020 09:12:24	Licia Maria Henriques da Mota	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_ANUENCIA_INSTITUCIONAL_SAO_FRANCISCO.pdf	25/06/2020 09:10:36	Licia Maria Henriques da Mota	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_ANUENCIA_INSTITUCIONAL_SANTA_LUCIA.pdf	25/06/2020 09:10:25	Licia Maria Henriques da Mota	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMO_ANUENCIA_INSTITUCIONAL_HUB.pdf	25/06/2020 09:10:08	Licia Maria Henriques da Mota	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	25/06/2020	Licia Maria	Aceito

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

Página 05 de 06

UNB - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE BRASÍLIA



Continuação do Parecer: 4.181.216

Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	09:08:21	Henrique da Mota	Aceito
----------------	--------------------	----------	------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 29 de Julho de 2020

Assinado por:

Antônio Carlos Rodrigues da Cunha
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina
Bairro: Asa Norte **Município:** BRASILIA **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** cepfm@unb.br

Página 06 de 06

Anexo 2 – Termo de Anuência Institucional



MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Projeto de Pesquisa: PREDITORES CLÍNICOS E BIOMARCADORES ASSOCIADOS A DESFECHOS INTRA HOSPITALARES RELACIONADOS ÀS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS EM PACIENTES COM COVID - 19: ESTUDO DE COORTES, PROSPECTIVO			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 126			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: Licia Maria Henrique da Mota			
6. CPF: 819.774.921-34		7. Endereço (Rua, n.º): SHIS QI 23 CONJUNTO 2 SETOR DE HABITACOES INDIVIDUAIS SUL casa 09 LAGO SUL DISTRITO FEDERAL 71660020	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone: (61) 3208-5568	10. Outro Telefone:
		11. Email: liciamhota@gmail.com	
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: 19 / 05 / 2020		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVICOS HOSPITALARES - EBSERH		13. CNPJ: 15.126.437/0003-05	14. Unidade/Orgão:
15. Telefone: (61) 3255-8900		16. Outro Telefone:	
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: Elza Ferreira Noronha		CPF: 400.535.041-00	
Cargo/Função: Superintendente			
Data: / /		 Assinatura: Elza Ferreira Noronha Superintendente HUB-UnB Matrícula Steps 2007100	
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

TERMO DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL

O Sr **SÉRGIO BASTOS**, diretor do Hospital São Francisco e o Sra **LIDIA MARQUES MACHADO**, responsável pelo Serviço de Hemodinâmica do Hospital São Francisco, estão de acordo com a realização da pesquisa **'PREDITORES CLÍNICOS E BIOMARCADORES ASSOCIADOS A DESFECHOS INTRA HOSPITALARES RELACIONADOS ÀS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS EM PACIENTES COM COVID - 19: ESTUDO DE COORTES, PROSPECTIVO** de responsabilidade do pesquisador Dr Wenderval Borges Carvalho Jr, com a finalidade de avaliar a concomitância de eventos e desfechos intrahospitalares agudos e tardios em pacientes que apresentem com síndrome coronariana aguda durante a pandemia de COVID-19, que serão submetidos a intervenção cardiovasculares terapêuticas percutâneas. O seguimento será feito da internação até a alta hospitalar em pacientes que internarem no Hospital São Francisco e que sejam submetidos a intervenção cardiovascular. O início da pesquisa será iniciado após a apresentação de parecer consubstanciado de aprovação emitido pelo CEP ao responsável pela pesquisa nesta instituição.

O estudo envolve:

- (x) realização de entrevista e questionário () administração de medicamentos
() procedimento clínicos e cirúrgicos (x) realização de exames laboratoriais ou de imagem
(x) pesquisa de prontuários (x) outros avaliação de exames laboratoriais e imagem

O pesquisador responsável informa que o projeto de pesquisa se encontra em análise do CEP do Hospital Universitário de Brasília (HUB) e está ciente que as etapas do estudo somente poderão ser iniciadas após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa e executados conforme aprovado no projeto

Brasília, 27 de maio de 2020

Responsável pela direção do Hospital São Francisco

Sérgio Bastos de Oliveira
Administrador
CRA 10.359

Chefia responsável pelo Setor

Lidia M. Machado
ADM SFH
23045600/0001-71

Pesquisador responsável

Wenderval Borges C. Jr
Cardiologia Intervencionista
CRM-DF 11579

QNN 28 Módulo C - Área Especial - Ceilândia Sul - DF
Tel.: (61) 3378-9190 / 3377-0521
hemodinamica@saofranciscodf.med.br



TERMO DE CONCORDÂNCIA INSTITUCIONAL

O Superintendente do hospital universitário de Brasília está de acordo com a realização da pesquisa **“Preditores clínicos e biomarcadores associados a desfechos relacionados às Síndromes Coronarianas Agudas em pacientes com COVID-19; estudo de Coortes, prospectivo”**, de responsabilidade do pesquisador **LICIA MARIA HENRIQUE DA MOTA**, após aprovação da mesma pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos **da Faculdade de Medicina da UnB**.

O estudo envolve realização de exames laboratoriais em pacientes ou servidores e terá duração de 4 meses, com previsão de início para junho/2020.

Brasília, 14 de maio de 2020.

Superintendente do HUB:

Assinatura/carimbo

Dr. Fernando Araújo R. de Oliveira
Superintendente
14.05.2020
Matrícula: 61660261

Chefe do Setor de Pesquisa e Inovação Tecnológica:

Assinatura/carimbo

Fernando Araújo R. de Oliveira
Chefe do Setor de Pesquisa e Inovação
GEP HUB UnB/Ebserh
SIAPE 2658839

Chefia do Setor onde a pesquisa será conduzida:

Assinatura/carimbo

Pesquisador Responsável:

Assinatura

Dr. Licia Maria Henrique da Mota
Faculdade de Medicina
CRM 17240

Anexo 3 – Negative impact of SARS-CoV-2 infection in acute coronary syndrome mortality in a Latin American cohort study

Junior WBC, Ferreira NN, Santos LM, Borges PBA, Albuquerque CPd, Espindola LS, Nóbrega OT, Gomes CM, Mota LMH and Soares AASM (2022) Negative impact of SARS-CoV-2 infection in acute coronary syndrome mortality in a Latin American cohort study.: Impacto negativo da infecção por SARS-CoV-2 na mortalidade por síndrome coronariana aguda em um estudo de coorte latino-americano. *Citation*: Front. Med. 9:959769. doi: 10.3389/fmed.2022.959769. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2022.959769/full>. Acesso em: 02 de setembro de 2024.



OPEN ACCESS

EDITED BY
Victor Sarli Issa,
University of Antwerp, Belgium

REVIEWED BY
Fabiana Marcondes-Braga,
University of São Paulo, Brazil
Livia Goldraich,
Hospital de Clinicas de Porto
Alegre, Brazil
Rafael Rafaini Lloret,
Universidade Nove de Julho, Brazil
Sílvia Marinho Marins Alves,
Universidade de Pernambuco, Brazil

*CORRESPONDENCE
Alexandre Anderson de Sousa Munhoz
Soares
Sousasousares.aa@gmail.com

SPECIALTY SECTION
This article was submitted to
Intensive Care Medicine and
Anesthesiology,
a section of the journal
Frontiers in Medicine

RECEIVED 02 June 2022
ACCEPTED 24 August 2022
PUBLISHED 21 September 2022

CITATION
Junior WBC, Ferreira NN, Santos LM,
Borges PBA, Albuquerque CPd,
Espindola LS, Nóbrega OT, Gomes CM,
Mota LMH and Soares AASM (2022)
Negative impact of SARS-CoV-2
infection in acute coronary syndrome
mortality in a Latin American cohort
study. *Front. Med.* 9:959769.
doi: 10.3389/fmed.2022.959769

COPYRIGHT
© 2022 Junior, Ferreira, Santos, Borges,
Albuquerque, Espindola, Nóbrega,
Gomes, Mota and Soares. This is an
open-access article distributed under
the terms of the Creative Commons
Attribution License (CC BY). The use,
distribution or reproduction in other
forums is permitted, provided the
original author(s) and the copyright
owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is
cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution
or reproduction is permitted which
does not comply with these terms.

Negative impact of SARS-CoV-2 infection in acute coronary syndrome mortality in a Latin American cohort study

Wenderval Borges Carvalho Junior^{1,2}, Neila Nunes Ferreira¹, Luciano de Moura Santos¹, Patrícia Brito de Almeida Borges¹, Cleandro Pires de Albuquerque^{1,2}, Laila Salmen Espindola¹, Otávio de Toledo Nóbrega¹, Ciro Martins Gomes^{1,2}, Licia Maria Henrique da Mota^{1,2} and Alexandre Anderson de Sousa Munhoz Soares^{1*}

¹Graduate Program in Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Brasilia-UnB, Brasilia, Brazil, ²University Hospital of Brasilia, HUB-UnB-EBSERH, Brasilia, Brazil

Purpose: COVID-19 infection has been associated with a high risk of complications and death among patients with acute coronary syndrome (ACS). However, there is little information on the simultaneous involvement in Latin American countries.

Methods: In the period between May 2020 and February 2021, an observational, longitudinal, prospective cohort study with two parallel branches was conducted in private and public hospitals in Brasilia, Brazil, including patients with ACS with and without a positive SARS-CoV-2 test result during hospitalization.

Results: A total of 149 patients with ACS were included (75 with COVID-19 and 74 controls). Patients with COVID-19 exhibited an average of 62 years of age, 57% men, 40% diabetics, 67% hypertensive, 48% had an ACS with ST-segment elevation, Killip I was predominant, a low Syntax Score in 72%, with an average Grace Score of 117, and a length of hospitalization of 43 days in average. The control branch was similar in clinical characteristics, except for a lower proportion of ST-segment elevation ACS (16%, $p < 0.01$) and a higher incidence of arrhythmias (8 vs. 20%, $p = 0.03$). Using the Cox regression method of analysis of covariates collected in the study, it was identified that patients with COVID-19 had a risk of death 2.34 times higher than patients without COVID-19 ($p = 0.049$).

Conclusion: In this study conducted in a Latin American capital, SARS-CoV-2 infection predicted a higher chance of death in patients admitted with ACS, which is a finding that reinforces the need for greater care when diseases develop in overlapping ways.

KEYWORDS

SARS-CoV-2, COVID-19, acute coronary syndrome, myocardial infarction, Brazil

Introduction

SARS-CoV-2 is the causative agent of a global pandemic, affecting more than 180 countries worldwide, with the epicenter in Wuhan, China. It can cause a plethora of symptoms ranging from dry cough, fever, and myalgia to acute respiratory failure, all of which characterize COVID-19 (1, 2).

The effect of COVID-19 on the cardiovascular system occurs via the ACE-2 receptor, which is not as abundant as in the pulmonary system but exists in the cardiovascular system to a lesser extent, in addition to the intestinal epithelium, vascular endothelium, and kidneys, which ultimately explains the diffuse nature of compromise caused by the virus (3, 4).

Myocardial injury, presenting as increased cardiac biomarkers, is correlated with clinical severity. As reported in a previous study (1), elevated troponin I above the reference limit was observed in 46% of patients who did not survive and in only 1% of those who survived. There are two troponin elevation patterns: a stabilized increase and a persistent increase in the days following hospitalization (5). The persistent increase in troponins implies a worse prognosis, explained by the associated increase in other inflammatory biomarkers, such as D-dimer, ferritin, interleukin-6, and lactate dehydrogenase, and occurs secondary to the hemophagocytic process rather than directly from an isolated myocardial injury.

There are also other forms of presentation of COVID-19 in the cardiovascular system in addition to the myocardial injury of ischemic etiology: acute viral myocarditis, stress cardiomyopathy, disseminated intravascular coagulation, inflammatory cytokine release, arrhythmias, and deep vein thrombosis. In addition to these cited forms, Ruan et al. (6) demonstrated that among 68 deaths among a series of 150 patients, 33% were due to fulminant myocarditis.

Age is another risk factor that impacts COVID-19 mortality. Yang et al. (7) reported that the impact of age with regard to COVID-19 manifests in the mortality rate of patients older than 80 years (14.8%) and younger than 70 years (4%). Possible explanations are that elderly individuals have more advanced cardiovascular diseases, have a faulty immune system, and have high levels of ACE-2 receptors leading to a greater predisposition to COVID-19.

Cardiovascular diseases are still the major cause of death in developing countries, such as Brazil, with acute coronary syndrome (ACS) representing a large proportion of the cases. In the context of the pandemic, most societies in the cardiovascular area established specific criteria for care and protocols to mitigate the impairment of care of patients with ACS, as well as to promote adequate conditions for health professionals to reduce the contagion of them and other hospitalized patients (8, 9).

With the unfolding of the COVID-19 pandemic, an additional challenge is imposed on the Brazilian and Latin

American population as a whole, as this is a part of the world notoriously known as an endemic region for other infectious diseases such as Chagas Disease, dengue, and malaria resulting in a triple burden to the cardiovascular health services. This trifecta of diseases posed not only diagnostic and therapeutic challenges, but also additional challenges of mobilizing emergency care, navigating patient influx through the cardiovascular care system, and training teams in minimizing the spread of the virus.

Objectives

The main objectives of this study were to evaluate mortality and length of hospital stay among patients who concomitantly exhibited two overlapping syndromes (ACS in patients known to have COVID-19) and to compare the results with those of the control group of patients with ACS without COVID-19 in the period from May 2020 to February 2021 during the first year of local dissemination of the COVID-19 pandemic in Latin America.

Methods

Study design

An observational, longitudinal, prospective study of cohorts with two parallel arms was conducted. The inclusion criteria were those who developed, during the COVID-19 pandemic period, episodes of ACS, with and without ST elevation on electrocardiography, in cardiology units, hemodynamic laboratories, and intensive care units of one public and two private hospitals in Brasília (the capital of Brazil). Patients were recruited between May 2020 and February 2021 to meet the eligibility criteria for the study on the first day of admission. Due to the special difficulty of differentiation between acute or chronic myocardial injury of ischemic or other etiology, cases were only included in the study after coronary angiography confirmed the presence of at least one severe obstructive lesion ($>$ or $=$ 70% in any epicardial vessel) to minimize, but not exclude other etiologies of myocardial injury and the diagnosis of ACS was confirmed by at least two different cardiologists considering the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction consensus (10). Patients were enrolled between May 2020 and February 2021, consecutively, in the proportion of 1 to 1 cases of COVID-19 positive and negative, which formed the control group. Patients were thoroughly informed and consensually agreed to take place in this study during their hospitalization period. This study received approval from the Ethics Committee of the Faculty of Medicine of the University of Brasília—UnB.

All participants underwent RT-PCR (part of all recruiting hospitals protocols at admission or in case of symptoms)

and serology for SARS-CoV-2 (specific test for the study conducted on the last day of hospitalization and/or 10th day of hospitalization, using serological kits approved and registered by local regulatory agencies) and were then allocated to the exposure (RT-PCR and/or IgM antibodies positive for SARS-CoV-2) or control (RT-PCR and IgM serology negative for SARS-CoV-2) groups.

First, the exposed group was established; subsequently, the control group was then identified and formed. When a control patient with ACS, though asymptomatic, tested positive for SARS-CoV-2 via a serology exam, the patient was then transferred to the exposed group, and a new case was sought to replace that patient in the control group. Other complications from the viral infection, such as secondary bacterial pneumonia or venous thromboembolism, were not considered exclusion criteria. The inclusion of all patients happened before the beginning of vaccination against COVID-19 started to take place in Brasilia, Brazil.

Demographic variables were collected from the medical records of the included patients: age; sex; clinical comorbidities such as hypertension, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, and previous cardiac arrhythmias or cardiac arrhythmias developed during hospitalization, defined by the absence of sinus rhythm. The data on cardiac arrhythmias were documented at admission and daily in a binary field in the medical record, so specific electrocardiograms were not acquired for the study. In addition, the following markers of severity of ACS were collected: the presence of ST-segment elevation, the Killip-Kimball clinical classification (11), clinical Grace Score (12), and Syntax score (13); the latter calculated a posteriori by an independent blinded examiner regarding the diagnosis of COVID-19.

After discharge, all patients were followed by the cardiology staff of the same hospital they were first admitted at least for one medical visit after discharge. The follow-up could be prolonged if the assisting physician judged that the patient still has complications or need further interventional treatment for the ACS. The vital status was collected until the last visit that the patient attended. Loss of follow-up was considered if the patient could not be reached to attend a medical visit ordered by the assisting cardiologist, but the researchers did not intervene in the decision to discharge each patient from the ambulatory follow-up.

Statistics

The sample size was based on a *t*-test for independent samples, with $\alpha = 0.05$ and $\beta = 0.2$, to detect a significant difference between the mean length of hospital stay between the groups (primary outcome), with a moderate effect size (Cohen's $d = 0.5$). The sample size was calculated as $N = 126$ patients. The data are presented as \pm SD for normally distributed

TABLE 1 Clinical and epidemiological characteristics of patients according to SARS-CoV-2 infection.

	SARS-CoV-2		<i>p</i>
	Positive (75)	Negative (74)	
Age, years	62 ± 13	65 ± 13	0,203
Male sex, <i>n</i>	52 (57)	40 (43)	0,055
Diabetes, <i>n</i>	30 (40)	26(35)	0,534
Hypertension, <i>n</i>	50 (67)	59 (80)	0,072
COPD, <i>n</i>	10 (13)	7 (9)	0,475
Cardiac arrhythmias, <i>n</i>	6 (8)	15 (20)	0,026
ST-segment elevation, <i>n</i>	36(48)	12 (16)	<0,001
Killip > 1, <i>n</i>	12 (16)	13(18)	0,768
Grace score, points	117 ± 39	114 ± 35	0,817
SYNTAX score of low severity, <i>n</i>	54 (72)	47(64)	0,757
Length of hospital stay, days	43 ± 60	34 ± 30	0,915

Continuous variables expressed as average \pm standard deviation. Categorical variables expressed as number (%). *n*, number; COPD, chronic obstructive pulmonary disease. Bold values are considered statistically significant.

data or median (interquartile range) for non-parametric data, in addition to absolute numbers (relative percentage in the group) for categorical variables. For the comparison of the groups, the Student, Mann-Whitney, and Fischer's exact *t*-tests were used, respectively, according to the type of variable to be compared. The mortality analysis consisted of fitting Cox regression models for the time in days until the death associated or not with COVID-19 adjusted for epidemiological and clinical covariates using the hazard ratio (HR) as an effective measure and the respective CI. The analysis was performed in two stages, bivariate and multiple, and both HRs and their respective 95% CIs were calculated. Initially, simple Cox regression models were fitted for each covariate. Those in which the *p*-value was less than 0.25 were included in the multiple Cox regression analysis. Subsequently, adjustments were made to these variables through a process of variable removal/inclusion. Only covariates with $p < 0.05$ remained in the final model. Subsequently, an independent variable of interest was included, whether or not COVID-19 was present, to verify the degree of association between COVID-19 and the time until death after adjustment for possible confounders. Finally, the hazard ratios (HRs) and their respective 95% CIs were calculated. Kaplan-Meier estimates of survival functions and log-rank test were subsequently applied to compare the two branches according to SARS-CoV-2 infection. A significant $p < 0.05$ was considered. The analyses were conducted by the SAS 9.4 software.

Results

A total of 149 consecutive patients with a clinical diagnosis of ACS who met the study eligibility criteria were included, 75

in the exposed group and 74 in the control. Table 1 provides the clinical and epidemiological characteristics. For the patients with COVID-19, the mean age was 62 years, 45 % were men, 40% had diabetes, 57% were hypertensive, 72% had low SYNTAX scores, and 16% were classified as Killip class > I, with a mean GRACE score of 117 and length of hospital stay on average of 43 days. In the comparison between the groups, no significant differences were observed except for a higher proportion of ACS patients with ST-segment elevation in SARS-CoV-2 exposed ($p = 0.001$) and a lower incidence of arrhythmias ($p = 0.03$).

The overall mortality was 17.4% during follow-up, 17 (22.7%) patients died in the exposed group, and 9 (12.2%) patients died among controls ($p = 0.091$). All deaths occurred during the first hospitalization period; although there were cases of programmed and urgent rehospitalization during the ambulatory follow-up, they did not result in deaths. Loss of follow-up occurred in 12% of patients with concomitant COVID-19 and ACS and 8% in patients who presented initially only with an ACS. In the bivariate analysis, the occurrence or absence of COVID-19 was non-significantly associated with time until death ($p = 0.0561$). The covariates age, Killip classification, GRACE score, and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) had a p -value < 0.25 and were also included in the multivariate model (Table 2). However, the final multivariate model showed that patients with COVID-19 had a 2.34 times higher risk of death than patients without COVID-19 ($p = 0.0498$). In addition, patients with a Killip classification between II and IV or with COPD had a higher risk of death than their counterparts: 3.02 ($p = 0.0095$) and 2.65 ($p = 0.0317$) times, respectively.

Survival functions for the follow-up time in days for patients with and without COVID-19 were estimated by Kaplan–Meier analysis (Figure 1). The survival functions were compared using the log-rank test, and patients with SARS-CoV-2 had a worse prognosis ($p = 0.0491$).

Discussion

In this sample of patients hospitalized for ACS in Latin American hospitals, exposure to SARS-CoV-2 was independently associated with lower survival, but it did not influence the length of stay in the hospital, which was heightened in both groups during the pandemic.

Viral infections, such as influenza, can be a triggering element of myocardial infarction. With COVID-19, this relationship is more significant. The analyses by Kwong et al. (14) showed that patients with acute respiratory infections have a higher risk of developing acute myocardial infarction (IR—incidence ratio 6.1, 95-CI: 3.9–9.5) after influenza infection than after non-influenza infections (IR = 2.8, 95% CI: 1.2–6.2). However, an intense inflammatory response and hemodynamic changes can make plaques more susceptible to rupture (15).

TABLE 2 Bivariate (gross HR) and multivariate (adjusted HR) Cox regression results to assess predictors of mortality in patients with acute coronary syndrome on hospital admission.

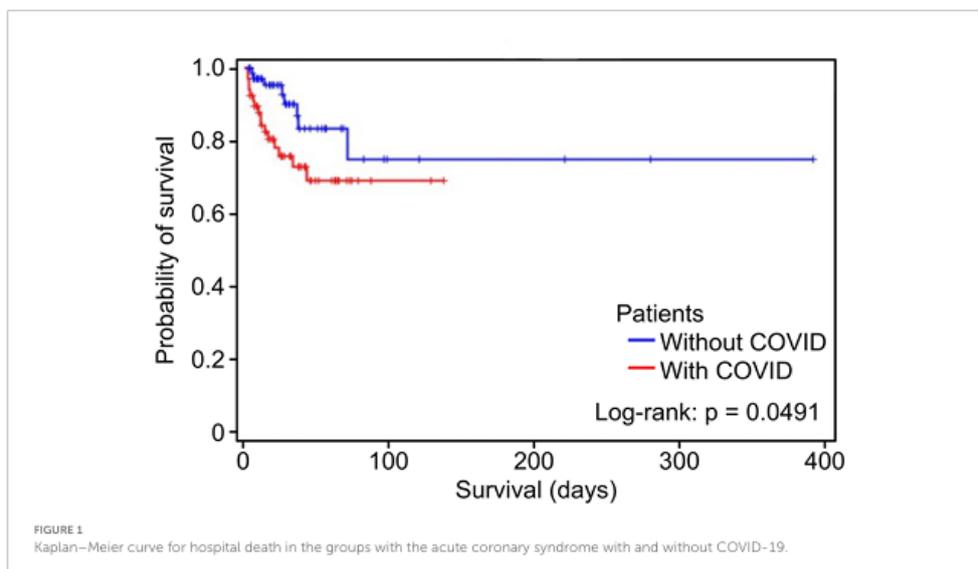
	Gross HR	Adjusted HR*
	HR (95%CI), <i>p</i> value	HR (95% CI), <i>p</i> value
Age \geq 60 years	3.79 (1.13–12.72) 0.030	
Male sex	1.47 (0.58–3.73) 0.411	
Diabetes	2.13 (0.84–5.39) 0.109	
Hypertension	1.35 (0.50–3.61) 0.5535	
COPD	2.94 (1.22–7.09) 0.017	2.65 (1.09–6.45) 0.0317
Cardiac arrhythmias	1.63 (0.61–4.37) 0.333	
Absence of ST-segment elevation	1.01 (0.43–2.36) 0.983	
Grace score \geq 140	3.47 (1.54–7.84) 0.003	
Killip > I	3.22 (1.41–7.38) 0.006	3.02 (1.31–6.96) 0.0095
COVID–19	2.29 (0.98–5.35) 0.056	2.34 (1.00 – 5.49) 0.0498

*Only the covariates that presented $p < 0.25$ in the bivariate analysis and remained with $p < 0.05$ in the multivariate model were included. HR, hazard ratio; COPD, chronic obstructive pulmonary disease. Bold values are considered statistically significant.

A previous study (16) indicated that having COVID-19 is an independent predictor of acute myocardial infarction and stroke in a given population in Europe. It is not known whether this is a direct effect of COVID-19 or a result of delayed treatment stemming from policies adopted to restrict movement, thus reducing access to hospitals dedicated to the care of cardiovascular problems (17).

One case series (18) included patients admitted with typical ECG abnormalities with ST-segment elevation, invasively stratified, but without evidence of atherosclerotic disease on coronary angiography. All patients tested positive for COVID-19. This indicates the enormous number of presentations of the disease and the difficulty of management and decision-making as the medical community was still scrambling to adjust to the restraint and complications of a global pandemic.

In the present study, the length of hospital stay for patients without and with COVID-19 in the context of ACS was not significantly different. Notably, our sample of patients was small compared to that in other studies (19). Importantly, during the initial stages of the pandemic, the differential diagnosis of ACS and COVID-19 was extremely challenging, and the fear of health professionals with regard to infection and the organizational logistics in decision-making within hospital services may have affected the length of stay. However, regarding the length of hospitalization, studies that report differences compared groups



with data that were collected outside the context of the COVID-19 pandemic, and therefore, there was no negative control group for COVID-19 (20). In our study, there was a negative control, and all data were collected during the pandemic.

The Strategy of Registry of Acute Coronary Syndrome (ERICO) cohort that was conducted in a university public hospital in Brazil during the pre-COVID period showed a shorter length of stay with a median of 8 days and a lower mortality of 30% than in the present study, although patients' baseline characteristics were similar with a median of 62 years, 59% male, 40% with diabetes, and 77% with hypertension (21). However, this length of stay and mortality of ACS in Brazil can reach double of other developed countries in the world (22). It must be mentioned that public recruiting hospital was not performing cardiac surgeries during the first 8 months of the local dissemination of SARS-CoV-2, and in the whole public Brasilia health system, only urgent cardiac surgeries were being performed in most of 2020 and the beginning of 2022 which affect greatly the length of hospital stay of some study patients. When considering patients with COVID-19, the catheterization labs of the recruiting hospitals also accepted only urgent cases, and elective angioplasties were deferred to minimize staff contamination. Besides the COVID-19 pandemic, another explanation for our findings of the long length of stay and high mortality is the important regional differences in treatment of ACS in Brazil, with less use of demonstrably effective therapies in the Midwest

region of Brazil, where Brasilia is situated, and in public hospitals (23).

In this study, mortality among those patients who exhibited the two concomitant syndromes was significant, corroborating the literature outside of Latin America (19, 20). The difficulty of diagnosis, atypical symptoms, the fear of infection in hospitals, and the delay in the diagnosis of ACS may also have contributed to worse outcomes for our patients. In addition, the direct and indirect actions of the virus through increased inflammatory activity are elements that may also have contributed to the worse clinical outcomes observed among our patients.

Limitations of the study

This study was affected by the reduced number of ACS events at the peak of the pandemic, an effect that was observed worldwide, with a significant reduction (17) of more than 50% resulting from isolation policies and fear of infection. This phenomenon is believed to be a result of social distancing policies, which confined patients to their homes, as well as fear of contagion. So, the current widespread vaccination against SARS-CoV-2 must have affected the present results not just from the biological viewpoint of the interaction between COVID-19 and ACS but also from the social perspective. The door-to-balloon time was not evaluated in the study, the course of action taken after patient stratification was not determined, and patient follow-up was not standardized among the institutions involved

in this study. As no data about COVID-19 and ACS interaction were available at the time of this study design to support sample size estimation and as we chose to evaluate a moderate effect size, this study is not able to discard the small effect size of COVID-19 in the length of stay. It also must be noted that our sample size calculation was based on the length of stay rather than mortality. Another possible cofounder in the survival analysis was the heterogeneous time of follow-up with outliers with a very long follow-up due to complications of surgeries and the need for repeated coronary interventions. Finally, as most deaths occurred after long hospitalization periods and several complications, the specific cause of each death lacked precision, so it is not reported in the present study.

Conclusion

The results from this study indicate increased mortality among patients with ACS and COVID-19, a finding that corroborates the severity of the two diseases when they occur concomitantly in Latin American patients. The length of hospital stay was high during the pandemic period, but it did not differ significantly between patients with ACS with or without COVID-19.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Comitê de Ética em Pesquisa

da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília (CEP/FM - UnB). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

WJ, CA, LM, and AS contributed to conception and design of the study. NF and WJ organized the database. AS performed the statistical analysis. WJ and AS wrote the first draft of the manuscript. WJ, NF, LS, PB, CA, LE, ON, CG, and LM wrote sections of the manuscript. All authors contributed to manuscript revision, read, and approved the submitted version.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- 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) 395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. (2020) 395:1054–62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. (2020) 581:221–4. doi: 10.1038/s41586-020-2179-y
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. (2020) 14:185–92. doi: 10.1007/s11684-020-0754-0
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*. (2020) 141:1648–55. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. (2020) 46:846–8. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. (2020) 94:91–5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol*. (2020) 75:2352–71. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
- Bittencourt MS, Generoso G, Melo P, Peixoto D, Miranda E, Mesquita ET, et al. Statement - protocol for the reconnection of cardiology services with patients during the COVID-19 pandemic - 2020. *Arq Bras Cardiol*. (2020) 115:776–99. doi: 10.36660/abc.20201004
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. (2018) 138:e618–51. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617

11. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol.* (1967) 20:457–64. doi: 10.1016/0002-9149(67)90023-9
12. Cakar MA, Sahinkus S, Aydin E, Vatan MB, Keser N, Akdemir R, et al. Relation between the GRACE score and severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome. *J Cardiol.* (2014) 63:24–8. doi: 10.1016/j.jcc.2013.06.017
13. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention.* (2005) 1:219–27.
14. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnachow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med.* (2018) 378:345–53. doi: 10.1056/NEJMoA1702090
15. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circ Res.* (2014) 114:1867–79. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302699
16. Katsoularis I, Fonseca-Rodriguez O, Farrington P, Lindmark K, Fors Connolly AM. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet.* (2021) 398:599–607. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00896-5
17. Rosa SDe, Spaccarotella C, Basso C, Calabro MP, Curcio A, Filardi PP, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J.* (2020) 41:2083–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa409
18. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. *N Engl J Med.* (2020) 382:2478–80. doi: 10.1056/NEJMc2009020
19. Kite TA, Ludman PE, Gale CP, Wu J, Caixeta A, Mansourati J, et al. International prospective registry of acute coronary syndromes in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* (2021) 77:2466–76. doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.309
20. Hamadeh A, Aldujeli A, Briedis K, Tecson KM, Sanz-Sanchez J, Al Dujeli M, et al. Characteristics and outcomes in patients presenting with COVID-19 and ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* (2020) 131:1–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.06.063
21. Santos IS, Goulart AC, Brandao RM, Santos RC, Bittencourt MS, Sitnik D, et al. One-year mortality after an acute coronary event and its clinical predictors: The ERICO study. *Arq Bras Cardiol.* (2015) 105:53–64. doi: 10.5935/abc.20150044
22. Andrikopoulos G, Tzeis S, Mantas I, Olympos C, Kitsiou A, Kartalis A, et al. Epidemiological characteristics and in-hospital management of acute coronary syndrome patients in Greece: results from the TARGET study. *Hellenic J Cardiol.* (2012) 53:33–40.
23. Nicolau JC, Franken M, Lotufo PA, Carvalho AC, Marin Neto JA, Lima FG, et al. Use of demonstrably effective therapies in the treatment of acute coronary syndromes: comparison between different Brazilian regions. Analysis of the Brazilian Registry on Acute Coronary Syndromes (BRACE). *Arq Bras Cardiol.* (2012) 98:282–9. doi: 10.1590/S0066-782X2012000400001

Anexo 4 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – Hospital São Francisco

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto “-PREDITORES CLÍNICOS E BIOMARCADORES ASSOCIADOS A DESFECHOS INTRA HOSPITALARES RELACIONADOS ÀS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS EM PACIENTES COM COVID - 19: ESTUDO DE COORTES, PROSPECTIVO ”, sob a responsabilidade do pesquisador **Dr. Wenderval Borges Carvalho Jr.**

Nosso objetivo é avaliar a interação entre COVID-19 e Síndrome Coronariana Aguda quanto a desfechos intra-hospitalares de relevância e particularidades na forma de apresentação clínica de ambas as doenças, quando sobrepostas.

Você receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não será divulgado, sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo.

Você está sendo consultado(a) no sentido de autorizar a utilização de seus dados médicos, laboratoriais, de seu caso clínico, documentação radiológica, ultrassonografia, fotos ou vídeos que se encontrem em sua ficha de prontuário médico, para apresentação deles como trabalho em congressos ou publicações em revistas científicas. Sua participação não trará qualquer benefício direto, mas proporcionará um melhor conhecimento aos médicos a respeito da interação entre as patologias, fundamentando melhor a preparação dos serviços de saúde para atendimento aos casos com tal sobreposição, tendo em vista a descrição de suas particularidades.

A sua autorização é voluntária e a recusa em autorizar não acarretará qualquer penalidade. Seu nome ou o seu material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O Sr.(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação. Você pode se recusar a responder, ou participar de qualquer procedimento e de qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são com relação à sua exposição e identificação, que será minimizado pela atuação de um pesquisador devidamente treinado e capacitado, e pelo sigilo absoluto dos dados coletados em seu prontuário eletrônico.

Não existirão despesas ou compensações pessoais para você, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação, que será voluntária. Se existir qualquer despesa adicional, será de responsabilidade do pesquisador.

É garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento, sem qualquer prejuízo. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida a você.

Os resultados da pesquisa serão divulgados no Hospital São Francisco podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador.

Se você tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor, telefone para: Wenderval Borges Carvalho Jr, no telefone (61) 99681-0796, no horário de 08-18h, disponível inclusive para ligação a cobrar, ou no e-mail juniorwbc@hotmail.com.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário de Brasília - HuB. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o Senhor (a).

Nome do Participante / assinatura

Pesquisador Responsável
Nome e assinatura

Brasília-DF, 01 / 06 / 2020.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE SANTA LÚCIA

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto “**“PREDITORES CLÍNICOS E BIOMARCADORES ASSOCIADOS A DESFECHOS INTRA HOSPITALARES RELACIONADOS ÀS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS EM PACIENTES COM COVID - 19: ESTUDO DE COORTES, PROSPECTIVO ”**, sob a responsabilidade do pesquisador **Dr. Wenderval Borges Carvalho Jr.**

Nosso objetivo é avaliar a interação entre COVID-19 e Síndrome Coronariana Aguda quanto a desfechos intra-hospitalares de relevância e particularidade na forma de apresentação clínica de ambas as doenças, quando sobrepostas.

Você receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não será divulgado, sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo.

Você está sendo consultado(a) no sentido de autorizar a utilização de seus dados médicos, laboratoriais, de seu caso clínico, documentação radiológica, ultrassonografia, fotos ou vídeos que se encontrem em sua ficha de prontuário médico, para apresentação deles como trabalho em congressos ou publicações em revistas científicas. Sua participação não trará qualquer benefício direto, mas proporcionará um melhor conhecimento aos médicos a respeito da interação entre as patologias, fundamentando melhor a preparação dos serviços de saúde para atendimento aos casos com tal sobreposição, tendo em vista a descrição de suas particularidades.

A sua autorização é voluntária e a recusa em autorizar não acarretará qualquer penalidade. Seu nome ou o seu material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O Sr.(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação. Você pode se recusar a responder, ou participar de qualquer procedimento e de qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são com relação à sua exposição e identificação, que será minimizado pela atuação de um pesquisador devidamente treinado e capacitado, e pelo sigilo absoluto dos dados coletados em seu prontuário eletrônico.

Não existirão despesas ou compensações pessoais para você, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação, que será voluntária. Se existir qualquer despesa adicional, será de responsabilidade do pesquisador.

É garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento, sem qualquer prejuízo. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida a você.

Os resultados da pesquisa serão divulgados no Hospital Santa Lúcia podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador.

Se você tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor, telefone para: Wenderval Borges Carvalho Jr, no telefone (61) 99681-0796, no horário de 08-18h, disponível inclusive para ligação a cobrar, ou no e-mail juniorwbc@hotmail.com

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário de Brasília. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o Senhor (a).

Nome do Participante / assinatura

Pesquisador Responsável
Nome e assinatura

Brasília-DF, 01 / 06 / 2020.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto **“EVOLUÇÃO CLÍNICA, ANGIOGRÁFICA E ECOCARDIOGRÁFICA DE PACIENTES SUBMETIDOS A INTERVENÇÕES CARDIOVASCULARES PERCUTÂNEAS EM UM HOSPITAL PRIVADO DO DISTRITO FEDERAL”**, sob a responsabilidade do pesquisador **Dr. Luciano de Moura Santos**.

Nosso objetivo é avaliar a ocorrência de algum evento adverso após a realização do seu procedimento no setor de hemodinâmica do Hospital Santa Lúcia, tanto durante a sua internação no hospital quanto após a sua alta hospitalar por um período de seguimento de um ano.

Você receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não será divulgado, sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo.

Você está sendo consultado(a) no sentido de autorizar a utilização de seus dados médicos, laboratoriais, de seu caso clínico, documentação radiológica, ultrassonografia, fotos ou vídeos que se encontrem em sua ficha de prontuário médico, para apresentação deles como trabalho em congressos ou publicações em revistas científicas. Sua participação não trará qualquer benefício direto, mas proporcionará um melhor conhecimento aos médicos a respeito da evolução clínica dos procedimentos realizados no setor de hemodinâmica do Hospital Santa Lúcia.

A sua autorização é voluntária e a recusa em autorizar não acarretará qualquer penalidade. Seu nome ou o seu material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O Sr.(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação. Você pode se recusar a responder, ou participar de qualquer procedimento e de qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são com relação à sua exposição e identificação, que será minimizado pela atuação de um pesquisador devidamente treinado e capacitado, e pelo sigilo absoluto dos dados coletados em seu prontuário eletrônico.

Não existirão despesas ou compensações pessoais para você, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação, que será voluntária. Se existir qualquer despesa adicional, será de responsabilidade do pesquisador.

É garantida a liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento, sem qualquer prejuízo. Este termo de consentimento encontra-se

impresso em duas vias, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida a você.

Os resultados da pesquisa serão divulgados no Hospital Santa Lúcia podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sob a guarda do pesquisador.

Se você tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor, telefone para: Luciano de Moura Santos, no telefone (61) 99207-0846, no horário de 08-18h, disponível inclusive para ligação a cobrar, ou no e-mail lucianomoura2005@gmail.com.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário do Distrito Federal - UDF. O CEP é composto por profissionais de diferentes áreas cuja função é defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3704-8851 ou e-mail: cep@udf.edu.br.

Caso concorde em participar, pedimos que assine este documento que foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o Senhor (a).

Nome do Participante / assinatura

Pesquisador Responsável
Nome e assinatura

Brasília-DF, / / 2020.

Anexo 5 – Formulário para coleta de dados – Tabela para Covid

02/09/2024, 19:24

Tabela para Covid

Tabela para Covid

1. Nome:

2. Sexo

Marcar apenas uma oval.

masculino

feminino

3. Idade:

4. DN:

5. Covid

Marcar apenas uma oval.

caso: RT - PCR positivo ou IgM positivo

controle: IgM/Igg negativos E RT PCR negativo

6. SCA

Marcar apenas uma oval.

IAM sem supra ST/Angina Instável

IAM com supra ST

<https://docs.google.com/forms/d/1u16G3KRmT1dQ0zrCk3KJ-B-GQ0Y08wj7U0mweqd4XQB/edit>

1/11

7. Killip

Marcar apenas uma oval.

- I
- II
- III
- IV

8. Grace Score

9. Syntaxe score

Marcar apenas uma oval.

- baixo
- intermediário
- elevado
- não consta

10. DM

Marcar apenas uma oval.

- sim
- não

11. HAS

Marcar apenas uma oval.

- sim
- não

12. DPOC

Marcar apenas uma oval.

sim

não

13. Doenças oncológicas/hematológicas

Marcar apenas uma oval.

sim

não

14. ICP

Marcar apenas uma oval.

sim

não

15. Revascularização cirúrgica

Marcar apenas uma oval.

sim

não

16. Data da admissão hospitalar

Exemplo: 7 de janeiro de 2019

17. Data da alta hospitalar

Exemplo: 7 de janeiro de 2019

18. Óbito hospitalar

Marcar apenas uma oval.

sim

não

19. Data do óbito

Exemplo: 7 de janeiro de 2019

20. Data da solicitação do exame covid

Exemplo: 7 de janeiro de 2019

21. Data da realização do exame covid

Exemplo: 7 de janeiro de 2019

22. Data do resultado do exame covid

Exemplo: 7 de janeiro de 2019

23. Data do início dos sintomas de covid

Exemplo: 7 de janeiro de 2019

24. Febre

Marcar apenas uma oval.

sim

não

25. Sintomas respiratórios

Marcar apenas uma oval.

sim

não

26. Anticoagulação prévia

Marcar apenas uma oval.

sim

não

27. Trombose prévia

Marcar apenas uma oval.

membros inferiores

pulmonar

avc

trombose arterial

não consta

28. IOT

Marcar apenas uma oval.

sim

não

29. Tempo de ventilação mecânica

30. Tabagismo

Marcar apenas uma oval.

sim

não

31. Custos de internação hospitalar

32. ECG

Marcar apenas uma oval.

normal

alterado compatível com SCA

alterado sem relação com SCA

não consta

33. Arritmias cardíacas

Marcar apenas uma oval.

sim

não

34. Ecocardiograma com doppler

Marcar apenas uma oval.

normal

alterado

não consta

35. Uréia (conforme referência do lab)

Marcar apenas uma oval.

- normal
- alterado
- não consta

36. Creatinina

Marcar apenas uma oval.

- normal
- alterado
- não consta

37. Ldh

Marcar apenas uma oval.

- normal
- alterado
- não consta

38. Hemoglobina glicada

Marcar apenas uma oval.

- normal
- alterado
- não consta

39. D - dímero

Marcar apenas uma oval.

- normal
- alterado
- não consta

40. PCR

Marcar apenas uma oval.

- normal
- alterado
- não consta

41. VHS

Marcar apenas uma oval.

- normal
- alterado
- não consta

42. Hemograma

Marcar apenas uma oval.

- normal
- alterado
- não consta

43. Colesterol total

Marcar apenas uma oval.

- normal
- alterado
- não consta

44. Triglicerídeos

Marcar apenas uma oval.

- normal
- alterado
- não consta

45. Procalcitonina

Marcar apenas uma oval.

- normal
- alterado
- não consta

46. BNP

Marcar apenas uma oval.

- normal
- alterado
- não consta

47. CK total

Marcar apenas uma oval.

- normal
- alterado
- não consta

48. Ferritina

Marcar apenas uma oval.

- normal
- alterado
- não consta

49. TP

Marcar apenas uma oval.

- normal
- alterado
- não consta

50. TTPA

Marcar apenas uma oval.

- normal
- alterado
- não consta

Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google.