



II Congresso Brasileiro Multidisciplinar em Urgência e Emergência On-line

VIGÊNCIA DA MORTE SÚBITA EM PACIENTES PÓS- COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

VANESSA GAUCHI PUC CETTI; ISLENE VICTOR BARBOSA; GILZEP CAMPOS
LEITE DA SILVA

RESUMO

Introdução: O vírus COVID-19, também conhecido como SARS CoV-2 ou Coronavírus, é caracterizado como uma síndrome gripal e a morte súbita surge como uma grande consequência dessa infecção nos indivíduos. Complicações cardiovasculares são observadas em 8 a 25% da população geral infectada por COVID -19 e mais prevalentes naqueles que evoluem para malignidade e óbito. **Objetivo:** analisar, nas evidências científicas, as implicações e os mecanismos influenciadores de morte súbita pós COVID-19. **Metodologia:** Revisão Integrativa a partir da questão norteadora: *Quais os fatores intervenientes da incidência de morte súbita em pessoas infectados pelo vírus da COVID-19?* A busca foi realizada julho a setembro de 2021, utilizando as bases de dados LILACS, MEDLINE, CINAHL e COCHRANE LIBRARY com os termos: *Coronavirus Infections AND Complication AND Sudden Death AND Cardiovascular AND Morte Súbita*. Foram encontrados 42 artigos, sendo 13 elegíveis após aplicação dos critérios de exclusão. **Resultados:** Acometimentos cardiovasculares estão presentes em 8-25% da população geral infectada com COVID-19 sendo identificado resposta inflamatória, tempestades de citocinas e a ativação da cascata de coagulação decorrentes da infecção viral, gerando alterações eletrofisiológicas no miocárdio que predispõem a fibrilação atrial e arritmias ventriculares graves e fatal. Ligação do COVID-19 a proteína transmembrana cardioprotetora ACE2 reguladora do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Farmacoterapia antiviral precursora de prolongamento do intervalo QT como fator deletério para arritmias e morte súbita. **Considerações Finais:** O reconhecimento imediato com intervenção no quadro infeccioso e monitoramento dos indivíduos em recuperação a longo prazo são primordiais para garantir um tratamento oportuno minimizando sequelas cardiovasculares.

Palavras-chave: Infecções por Coronavirus; Cardiovascular; Complicações; Parada Cardiorrespiratória; Assistência Terminal.

1 INTRODUÇÃO

Os efeitos descritos da contaminação do SARSCoV-2, responsável pela doença coronavírus 2019 (COVID-19), variam desde assintomáticos ou leves a múltiplos eventos e letalidade, incluindo insuficiência respiratória grave, a lesão miocárdica, insuficiência cardíaca, arritmias, acidentes vasculares cerebrais, tromboembolismo, vasculite e pôr fim a morte súbita cardíaca (DHAKAL et al., 2020). A morte súbita surge, neste contexto, como uma temerosa e inquietante consequência da infecção por COVID-19 nos indivíduos (YADAV et al., 2020).

Para entender melhor os efeitos deletérios deste vírus, é preciso decifrar muitos dados

ainda incipientes em relação as sequelas cardiovasculares ou disritmias que ocorrem na fase de convalescença.

Segundo Dhakal *et al.*, (2020), os acometimentos cardiovasculares (CV) estão presentes em 8-25% da população geral infectada com COVID-19 e em uma proporção maior naqueles que evoluem para a óbito.

Um estudo desenvolvido na região da Lombardia, Itália, com um total de 362 pacientes dos quais 103 destes tiveram parada cardíaca fora de Hospitais - “*Out - Hospital Cardiac Arrest (OHCA)*” foram suspeitos ou com diagnóstico confirmado de Covid-19. O vírus também fora o responsável pelo aumento de 77,4% do número de casos dessas OHCA na região em comparação com 229 casos identificados no mesmo período do ano de 2019 da data deste estudo (aumento de 58%) (BALDI, 2020).

Com base em registros de *Sudden Cardiac Death Center - PARIS (SDEC)*, o estudo de Marijon (2020) evidenciou, a partir da comparação de anos anteriores com o início do ano de 2020, o aumento na incidência de parada cardíaca fora de Hospitais - (OHCA) e morte súbita a datar da décima segunda semana de 2020. Caracterizaram 61 pacientes (n=25) com o diagnóstico confirmado de COVID-19 e presumiram 42 (n=17) pacientes suspeitos acometidos pelo vírus. Esse quantitativo representou um terço do aumento dos casos das OHCA ou morte súbita observados em Paris e subúrbios durante o período de pandemia (MARIJON, 2020).

Na China, dados hospitalares revelaram que 27,8% dos pacientes internados com COVID-19 tiveram lesão miocárdica. Pacientes com níveis elevados de troponina tiveram arritmias malignas mais frequentes (11,5% vs 5,2%) com o aumento da mortalidade na vigência de níveis elevados dessa troponina (59,6% vs 8,9%) (GUO, 2020).

O pesquisador Shi *et al.* (2020), analisando 146 pacientes com COVID-19 hospitalizados na China, relatou uma incidência de 20% de parada cardíaca com uma taxa de mortalidade superior a 51,2% em comparação com 4,5% para pacientes com parada cardíaca sem acometimento do vírus.

Destaca-se que as respostas inflamatórias, tempestades de citocinas e a ativação da cascata de coagulação decorrentes da infecção viral pelo COVID-19 levam ao comprometimento cardiovascular, gerando alterações eletrofisiológicas no miocárdio que predispõem a fibrilação atrial e arritmias ventriculares, incluindo a morte súbita (MITRANI, 2020; DHAKAL, 2020).

Adicionalmente, foi identificado que o vírus SARSCoV-2 se liga ao receptor ACE2, que é uma proteína transmembrana cardioprotetora, reguladora do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), encontrada no tecido alveolar e no tecido miocárdico e cuja expressão é regulada negativamente pela infecção por SARS-CoV-2 (GROB *et al.*, 2020).

Os regimes de terapia farmacológica de recuperação aguda da doença são constantemente discutidos, algumas novas, outras ainda experimentais e podem também afetar futuras anormalidades cardiovasculares (MITRANI *et al.*, 2020).

Diante desse contexto, objetivou-se analisar através da literatura, fundamentações acerca da ocorrência da complicação cardíaca seguida de morte súbita pós COVID-19 na certeza de oferecer subsídios oriundos de evidências acerca de sequelas cardiovasculares.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, recurso metodológico que usa estratégias sistematizadas, cujo foco é reunir e sintetizar resultados das produções científicas sobre a temática escolhida acerca da relação morte súbita e infecção por coronavírus. É a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, pois permite a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa do fenômeno analisado (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Elaborou-se a seguinte questão norteadora: *Quais os fatores intervenientes da incidência de morte súbita em pessoas infectados pelo vírus da COVID-19?* A busca pelos artigos foi realizada no período de julho a setembro de 2021, nas bases de dados do *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), ambos via portal EBSCOhost; Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Portal Regional da BVS e Cochrane Library. Os termos utilizados nas buscas foram identificados previamente no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e Mesh (*Medical Subject Headings*): *Coronavirus Infections AND Complication AND Sudden Death*.

Na base de dados LILACS foi necessária a alteração de um descritor para que fosse identificado artigos referentes à temática pesquisada: *Infecções por Coronavirus AND Cardiovascular AND Morte Súbita*.

Foram incluídos estudos em português, inglês e espanhol cujos textos estavam disponíveis eletronicamente na íntegra, que retratassem a temática de morte súbita e contaminação por COVID-19 e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados. Foram excluídos os editoriais, cartas ao leitor e ao editor, estudos reflexivos, teses, artigos que não contemplavam a morte súbita e artigos duplicados. Os artigos que abordaram a contaminação pelo Coronavírus não especificando se tratar de COVID-19 também foram excluídos.

Foram encontrados 42 artigos, dos quais 8 foram removidos por serem duplicados. Trinta e quatro artigos foram selecionados para uma análise de título e resumo, sendo excluídos 21 por não atenderem aos critérios de inclusão, não responderem à pergunta da pesquisa e não conterem dados suficientes em relação aos objetivos da pesquisa, resultando assim em **13 artigos elegíveis**.

Respeitou-se os princípios éticos e legais da Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde que envolvem pesquisas com informações de domínio público.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Obteve-se uma amostra final de 13 artigos, publicados entre 2020 (85%) e 2021 (15%). Quanto à origem dos mesmos, 3 (54%) foram produzidos nos Estados Unidos, 1 (7,7%) fora produzido na Argentina, 1 (7,7%) no Canadá, 1 (7,7%) na Arábia Saudita, 1 (7,7%) na Indonésia, 1 (7,7%) na Inglaterra e 1 (7,7%) na Índia.

Foi evidenciado que os pacientes com função cardíaca aparentemente recuperada após acometimento por COVID 19 ainda apresentam risco de doença arterial coronariana, fibrilação atrial ou arritmias ventriculares (DHAKAL *et al.*, 2020).

A miocardite viral pode ser relevante para pacientes com COVID-19 e/ou fibrose, devido a inflamação (regional ou local) associada à doença aguda. Em 502 pacientes com biópsia comprovada de endocardite inflamatória pós contaminação pelo vírus SARS-CoV-2, até 6,6% dos pacientes tiveram morte cardíaca súbita (MITRANI *et al.*, 2020).

A miocardite como uma causa óbvia de morte súbita em jovens e em atletas durante o exercício é notável e relevante para sobreviventes de COVID-19. As recomendações de registros de eletrocardiograma de 12 derivações, ecocardiograma, coleta de troponina ultrasensível (cTn-US) monitoramento cardíaco de 2-6 meses após a recuperação e exames de imagens avançadas com anormalidades identificadas são fundamentais (KIM *et al.*, 2021).

A síncope de mecanismo causativo obscuro, ou seja, a presença de síncope cardiogênica pode identificar indivíduos que foram acometidos pela contaminação viral do COVID-19, e portanto, com alto risco para evolução de morte súbita, o que requer testes cardiovasculares avançados, incluindo imagens de ressonância magnética cardíaca, teste de esforço, monitoramento de ritmo estendido e o seguimento às diretrizes atuais (KIM *et al.*, 2021).

Segundo Grob *et al.*, (2020), partir da identificação de que o que o SARS-CoV-2 sequestra o receptor proteico ACE2 (responsável pela degradação da angiotensina II) para a sua entrada na célula, uma conclusão confiável obtida é de que o rhACE2 é considerado uma importante estratégia terapêutica para limitar a infecção viral pelo COVID 19 prevenindo complicações e riscos de morte.

O ACE2 também é expresso no tecido adiposo, apontando para uma ligação fisiopatológica entre COVID-19 e obesidade podendo também contribuir para desfechos deletérios (GROB *et al.*, 2020).

A síndrome de ativação macrofágica (SAM) com a ativação da cascata de coagulação extrínseca levando ao acúmulo de fibrina, membranas hialinas no pulmão e trombos na árvore arterial criada pela resposta à infecção por COVID-19 pode ser um importante fator de danos a múltiplos órgãos, incluindo as lesões no coração e risco de morte súbita cardíaca (SHAH *et al.*, 2021).

Uma variante comum potencialmente pró-arritmica, a *p. Ser1103TyrSCN5A*, presente em 1 de 13 indivíduos de ascendência africana, tem o potencial de aumentar o risco de arritmias ventriculares induzidas por drogas e hipóxia evoluindo para a morte cardíaca súbita e contribuir para as disparidades de saúde racial observadas na pandemia de COVID-19 (GIUDICISSI *et al.*, 2020)

Os pacientes acometidos com COVID 19 necessitam de recomendações e uso restrito das medicações Cloroquina, Hidroxicloroquina e Azitromicina pelas evidências de prolongamento do intervalo QT e alterações nos canais de sódio. Se o QT for prolongado com qualquer dose entre 20-25%, a partir de uma linha de base normal, o tratamento deve ser suspenso bem como manter os níveis séricos de potássio e magnésio acima de 4,0 mEq/ L e 2,0 mEq / L. O uso de uma dose maior de HCQ isolada (800 mg od, seguido por 600 mg em 6 e 8 h, então 600 mg por 4 dias adicionais), nenhuma arritmia ou morte foi observada (YADAV *et al.*, 2020).

A incidência de prolongamento do QT em pacientes com COVID-19 tratados com HCQ/CQ varia de 7% a até 36%, dependendo das doses. Azitromicina e lopinavir / ritonavir, conferem maior risco de morte súbita cardíaca, quando usados sozinhos ou em combinação, com maior prevalência de ECG anormal (27,1%) e parada cardíaca (15,5%) em pacientes que receberam a combinação HCQ+Azitromicina (AZ) vs aqueles em HCQ sozinho (27,3 e 13,7%), AZ sozinho (16,1% e 6,2%) ou nenhuma droga (14% e 6,8%) (YADAV *et al.*, 2020).

Os indivíduos com doença cardiovascular preexistente, como Síndrome de Brugada, podem ter um prognóstico pior do que outros, por apresentarem risco aumentado de arritmias ventriculares durante a febre, uma vez que esta febre pode agravar a elevação do segmento ST do tipo coberto nas derivações V1 e V2, que frequentemente precede as arritmias na síndrome de Brugada. Portanto, é necessário o tratamento antipirético agressivo para reduzir a febre em pacientes acometidos pelo COVID-19, acompanhado de monitoramento e pontuação de ECG principalmente se tratados com os medicamentos antivirais (YAMIN; DEMILE, 2020).

O Remdesivir®, um agente medicamentoso muito utilizado no tratamento do vírus do Ebola, apresentou atividade promissora contra o RNA do vírus SAR-CoV-2 e melhora clínica geral dos pacientes infectados, com a diminuição dos efeitos deletérios em 15 dias, bem como a diminuição do tempo de internação. Com base nesses dados, o remdesivir recebeu a aprovação do *Federal Drug Administration* (FDA- EUA) para uso no tratamento em pacientes com COVID-19 leve a moderado (SHAH *et al.*, 2021).

4 CONCLUSÃO

Concluiu-se através da literatura que indivíduos infectados com o vírus SARS-CoV-2 correm o risco de uma ampla gama de complicações cardiovasculares no curso da doença com

possíveis envolvimento cardíaco residual na fase de convalescença, dentre elas o risco arritmico. Embora as terapias farmacológicas enfoquem na doença aguda e na sua recuperação, ações integradas de monitoramento dos indivíduos em recuperação se fazem necessárias pelas preocupações com sequelas cardiovasculares em potencial a longo prazo.

À medida que os estudos progredirem e o acompanhamento prolongado dos pacientes é adquirido, obteremos mais avanços diagnósticos e terapêuticos significativos assim como o aprimorado entendimento das consequências da doença a longo prazo. Consequentemente, haverá uma melhor condução de fatores residuais da infecção pelo COVID-19 bem como na incidência de morte súbita cardíaca pós contaminação viral.

REFERÊNCIAS

BALDI, E.; SECHI, G.M.; MARE, C.; CANEVARI, F.; BRANCAGILONE, A. Parada cardíaca fora do hospital durante o surto de Covid-19 na Itália. *N Engl J Med*. 383: 496e4. 2020.

DHAKAL, B. *et al.* SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. *Heart, lung & circulation*, v. 29, n. 7, p. 973–987, 2020.

GALVÃO, TF, Pansani. TSA. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 335 Brasília, 24(2): abr-jun 2015.

GIUDICESSI, *et al.* Suscetibilidade genética para morte cardíaca súbita associada a COVID-19 em afro-americanos. *Ritmo cardíaco*, v. 17, n. 9, pág. 1487-1492, 2020.

GROß, S. *et al.* SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. *Journal of molecular and cellular cardiology*, Inglaterra, v. 144, p. 47–53, 2020.

GUO, T. *et al.* Implicações cardiovasculares de desfechos fatais de pacientes com doença por coronavírus 2019 (COVID-19). *Jama Cardiol*. 2020; 5 (7): 811e818.

MARIJON, E. *et al.* Parada cardíaca fora do hospital durante a pandemia de COVID-19 em Paris, França: um estudo observacional de base populacional. *Lancet Publ Health*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30117-1](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30117-1). S2468-2667 (20) 30117-1.

MITRANI, D. *et al.* Lesão cardíaca COVID-19: Implicações para vigilância de longo prazo e resultados em sobreviventes. *Heart Rythm Journal*, 26 de junho de 2020.

SHAH, *et al.* SARS-CoV-2 as an inflammatory cardiovascular disease: current knowledge and future challenges. *Future Cardiology*, v. 17, n. 7, p. 1277-1291, 2021.

SHI, S. *et al.* Associação de lesão cardíaca com mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19 em Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020; 5: 802e810.

SOUZA, MT, Silva. MD, Carvalho. Revisão integrativa: o que é e como fazer, São Paulo, *Einstein*. 2010; 8(1 Pt 1):102-6. 2010.

WHITTEMORE R, Knafl K. The integrative review: update methodology. *J Adv Nurs*.

2005;52(5):546-53.-53.

YADAV, R. *et al.* COVID-19 and sudden cardiac death: A new potential risk. **Indian heart journal**, Índia, v. 72, n. 5, p. 333–336, 2020.

YAMIN, Muhammad; DEMILI, Amanda Ulfah. Prevention of Ventricular Arrhythmia and Sudden Cardiac Death in COVID-19 Patients. **Acta Medica Indonesiana**, v. 52, n. 3, p. 290-296, 2020.