

Complicações em pacientes internados por COVID-19 com insuficiência cardíaca descompensada

Complications in hospitalized COVID-19 patients with decompensated heart failure

Complicaciones en pacientes hospitalizados por COVID-19 con insuficiencia cardiaca descompensada

Recebido: 12/07/2022 | Revisado: 27/07/2022 | Aceito: 28/07/2022 | Publicado: 06/08/2022

Gabriela Silva Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9508-2074>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: gabrielas.santos2909@gmail.com

Gabriel Barbosa Figueira dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1977-3308>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: g.barbosafs14@gmail.com

Laura Dayane Gois Bispo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1628-520X>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: lauradayane2010@hotmail.com

Debora Santana Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4875-0746>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: deborass0499@gmail.com

Gilberto Andrade Tavares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4609-9520>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: gilberto.tavares@academico.ufs.br

Rafael Alexandre Meneguz-Moreno

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8274-1547>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: rafael.meneguz@yahoo.com.br

Viviane Correia Campos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3053-4647>
Universidade Federal de Sergipe, Brasil
E-mail: vivilaser@academico.ufs.br

Resumo

Objetivo: Analisar o desenvolvimento de complicações durante a internação de pacientes com COVID-19 e IC. **Método:** Trata-se de um estudo observacional, quantitativo, a partir da revisão dos prontuários dos pacientes internados na Unidade de Doenças Respiratórias (UDR) de um Hospital Universitário do nordeste brasileiro, com RT-PCR reagente para SARS-COV2 e diagnóstico de IC. **Resultados:** Dos 77 pacientes, 51 (66,2%) apresentavam uma insuficiência cardíaca crônica agudizada (ICCa) enquanto os demais (n = 26; 33,8%) não tinham história de cardiopatia prévia e estavam apresentando o primeiro episódio de insuficiência cardíaca aguda (ICA). Aqueles com a classificação NYHA IV tiveram maior risco de desenvolver choque (p = 0,001), parada cardiorrespiratória (PCR) (p = 0,01), síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (p < 0,0001), bacteremia (p = 0,008), hemorragia e dano hepático (p = 0,04) como complicações. A taxa de mortalidade intra-hospitalar foi de 39% (n= 30). Ao analisar a relação entre o tipo de complicação desenvolvida com o desfecho óbito, choque, PCR, SDRA (p < 0,0001), pneumonia (p = 0,009), bacteremia (p = 0,0003), hemorragia, anemia (p = 0,02), arritmia cardíaca (p = 0,03) e dano hepático (p = 0,04) tiveram associação significativa. **Conclusão:** A associação entre IC e COVID-19 na internação leva a uma alta taxa de mortalidade intra-hospitalar. Pacientes com a classe funcional NYHA IV possuem maior risco de desenvolver complicações e óbito durante internação. Além disso, os pacientes com IC e COVID-19 que desenvolvem pneumonia, SDRA, choque, PCR, anemia, hemorragia, arritmia, dano hepático e/ou bacteremia possuem maior taxa de mortalidade.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca; COVID-19; hospitalização.

Abstract

Objective: To analyze the development of complications during hospitalization of patients with COVID-19 and HF. **Method:** This is an observational, quantitative study, based on the review of medical records of patients admitted to

the Respiratory Diseases Unit (RDU) of a University Hospital in northeastern Brazil, with RT-PCR reagent for SARS-COV2 and diagnosis of HF. **Results:** Of the 77 patients, 51 (66.2%) had an acute chronic heart failure (CHF) while the others (n = 26; 33.8%) had no history of previous heart disease and were having their first episode of heart failure. acute (ICA). Those with the NYHA IV classification had a higher risk of developing shock (p = 0.001), cardiopulmonary arrest (CPA) (p = 0.01), acute respiratory distress syndrome (ARDS) (p < 0.0001), bacteremia (p = 0.008), hemorrhage and liver damage (p = 0.04) as complications. The in-hospital mortality rate was 39% (n=30). When analyzing the relationship between the type of complication developed and the outcome death, shock, CPA, ARDS (p < 0.0001), pneumonia (p = 0.009), bacteremia (p = 0.0003), hemorrhage, anemia (p = 0.02), cardiac arrhythmia (p = 0.03) and liver damage (p = 0.04) were significantly associated. **Conclusion:** The association between HF and COVID-19 on admission leads to a high in-hospital mortality rate. Patients with NYHA functional class IV have a higher risk of developing complications and death during hospitalization. In addition, patients with HF and COVID-19 who develop pneumonia, ARDS, shock, CA, anemia, hemorrhage, arrhythmia, liver damage, and/or bacteremia have a higher mortality rate.

Keywords: Heart failure; COVID-19; Hospitalization.

Resumen

Objetivo: Analizar el desarrollo de complicaciones durante la hospitalización de pacientes con COVID-19 e IC. **Método:** Se trata de un estudio observacional, cuantitativo, basado en la revisión de historias clínicas de pacientes ingresados en la Unidad de Enfermedades Respiratorias (URD) de un Hospital Universitario del nordeste de Brasil, con reactivo RT-PCR para SARS-COV2 y diagnóstico de IC. **Resultados:** De los 77 pacientes, 51 (66,2%) tenían insuficiencia cardíaca crónica aguda (ICC) mientras que los demás (n = 26; 33,8%) no tenían antecedentes de enfermedad cardíaca previa y estaban teniendo su primer episodio de insuficiencia cardíaca aguda. (ICA). Aquellos con la clasificación NYHA IV tenían mayor riesgo de desarrollar shock (p = 0,001), paro cardíaco (CPA) (p = 0,01), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (p < 0,0001), bacteriemia (p = 0,008), hemorragia y daño hepático (p = 0,04) como complicaciones. La tasa de mortalidad hospitalaria fue del 39% (n=30). Al analizar la relación entre el tipo de complicación desarrollada y el desenlace muerte, shock, PCA, SDRA (p < 0,0001), neumonía (p = 0,009), bacteriemia (p = 0,0003), hemorragia, anemia (p = 0,02), cardiopatía la arritmia (p = 0,03) y el daño hepático (p = 0,04) se asociaron significativamente. **Conclusión:** La asociación entre IC y COVID-19 al ingreso conduce a una alta tasa de mortalidad hospitalaria. Los pacientes con clase funcional IV de la NYHA tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones y muerte durante la hospitalización. Además, los pacientes con IC y COVID-19 que desarrollan neumonía, SDRA, shock, AC, anemia, hemorragia, arritmia, daño hepático y/o bacteriemia tienen una mayor tasa de mortalidad.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca; COVID-19; Hospitalización.

1. Introdução

A pandemia causada pelo novo coronavírus trouxe mudanças drásticas no mundo desde o seu surgimento, em dezembro de 2019. Até meados de 2022, já se somam mais de 572 milhões de casos de COVID-19 no mundo, com um total de mais de seis milhões de mortes (Johns Hopkins University, 2022). A infecção por SARS-CoV-2 pode ser tanto assintomática, como pode causar um amplo espectro de sintomas, desde quadros leves de infecção do trato respiratório superior até graves complicações, tais como o aumento da mortalidade por sepse (Wiersinga *et al.* 2020). A COVID-19 tende a ser mais grave em pacientes com idade avançada e comorbidades, de modo a resultar em doenças respiratórias graves e até fatais, como a síndrome da angústia respiratória aguda (Chen *et al.* 2020). O SARS-COV-2 compromete principalmente o sistema respiratório, porém sua infecção também pode ser de caráter multissistêmico, envolvendo danos cardíacos, hepáticos, renais e afins. Dessa forma, o comprometimento multissistêmico provocado pela COVID-19 pode levar à descompensação de doenças pré-existentes, aumentando a chance de complicações durante a internação e, conseqüentemente, piorar o prognóstico (Yao *et al.* 2020).

Ao avaliar as características clínicas de pacientes hospitalizados com pneumonia, infectados pelo SARS-CoV-2 em Wuhan, na China, Wang *et al.* 2020 viram como complicações frequentes o choque, a insuficiência cardíaca aguda (ICA), arritmia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e a lesão renal aguda (LRA) (Wang *et al.* 2020). A ICA é uma complicação importante em pacientes criticamente doentes com COVID-19, ocorrendo em, aproximadamente, 1 em cada 11 pacientes, havendo casos de ICA em pacientes com insuficiência cardíaca (IC) prévia, além do surgimento da IC pós infecção viral (Berg *et al.* 2022). Um estudo realizado em pacientes internados por COVID-19 em 169 hospitais da Ásia, Europa e

América do Norte demonstrou um risco aumentado de evolução para o óbito de 15,3% naqueles que apresentaram IC versus 5,6% entre aqueles sem esta condição (Mehra *et al.* 2020). Pacientes com IC apresentam risco especialmente aumentado devido à imunidade reduzida, fragilidade geral e capacidade hemodinâmica diminuída para lidar com infecções mais graves (Bader *et al.* 2021).

Mediante a gravidade da infecção por COVID-19 associada à IC, o presente estudo tem o objetivo de analisar o desenvolvimento de complicações durante a internação de pacientes com COVID-19 e IC. A relevância deste estudo consiste na análise de um dos principais motivos de internação no Brasil e no mundo: a IC descompensada, associada à crise de saúde global ocasionada pela pandemia do coronavírus. O desenvolvimento de estudos que aprofundem o conhecimento sobre a interação dessas patologias durante uma internação, os aspectos clínicos relacionados às complicações e o prognóstico desses indivíduos cardiopatas, considerando que os mesmos possuem alto risco de evolução para quadros graves e piores desfechos ao serem internados, é essencial para o aprimoramento da qualidade da assistência e saúde.

2. Metodologia

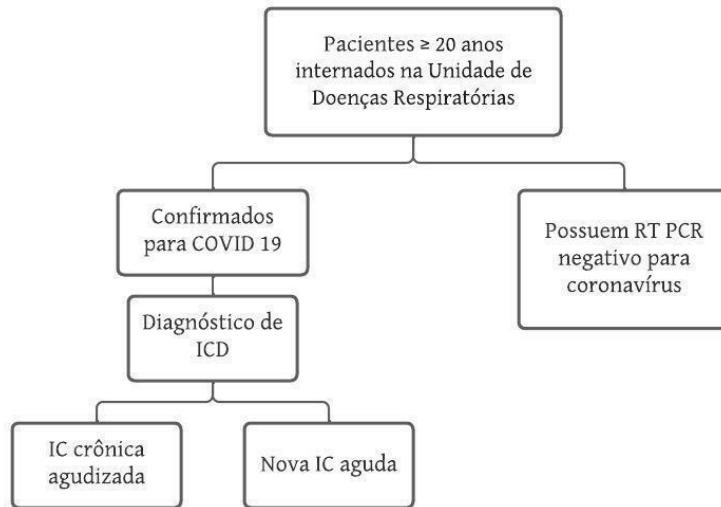
Trata-se de um estudo transversal, de abordagem quantitativa, conforme Pereira *et al.* 2018, seguindo as orientações da iniciativa *STROBE* (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*). O estudo foi operacionalizado a partir da revisão de prontuários dos indivíduos hospitalizados com COVID-19, através de confirmação laboratorial (RT-PCR positivo) e diagnosticados com IC (Malta *et al.* 2010).

A presente pesquisa ocorreu através da coleta de dados em prontuários eletrônicos de todos os indivíduos com diagnóstico de IC descompensada e COVID-19 na Unidade de doenças respiratórias (UDR) de um Hospital Universitário na região centro-sul de Sergipe, um dos serviços de referência para internamento dos casos graves de COVID-19 do estado, entre o período de 18 de abril de 2020 a 22 de julho de 2021. A UDR foi criada no mês de abril de 2020, mediante a necessidade de reorganização e realocação das alas do hospital por causa da situação pandêmica. Ela possui 46 leitos de enfermaria e 20 leitos de unidade de terapia intensiva.

Foram incluídos no estudo todos os participantes que tiveram diagnóstico clínico de IC e/ou possuíam critérios suficientes para tal; possuíam RT-PCR positivo para SARS-COV2, diagnóstico de COVID-19 e tinham idade maior ou igual a 20 anos no momento da admissão hospitalar. Foram excluídos do estudo todos os participantes cujos prontuários não continham informações suficientes para fechar o diagnóstico de COVID-19 e IC descompensada, como descrição da história sem dados ou exames clínicos confiáveis para diagnóstico de IC; pacientes que apresentassem, na admissão, condições que mimetizavam IC descompensada (TEP, exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica, trauma torácico, crise asmática e síndrome coronariana) e que foram transferidos de hospital.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: um com insuficiência cardíaca aguda (ICA) e o outro com insuficiência cardíaca crônica agudizada (ICCa). Para serem incluídos no grupo de ICCa, os pacientes deveriam já possuir na admissão uma história de cardiopatia e/ou IC, além dos critérios diagnósticos de Framingham. Já os do grupo da ICA não poderiam apresentar histórico de cardiopatia e/ou IC, mas deveriam fechar os critérios diagnósticos de Framingham na admissão ou desenvolverem sintomas e critérios diagnósticos durante o período de internamento. A aplicação destes critérios está descrita na Figura 1.

Figura 1 – Diagrama da população do estudo.



Fonte: Autores. (2022).

O perfil clínico-hemodinâmico dos pacientes com IC descompensada foi classificado de acordo com a presença ou ausência de sinais e/ou sintomas de congestão (ortopneia, distensão jugular, edema e estertores) e de hipoperfusão (hipotensão, pulso fino, sonolência e extremidades frias). Os pacientes foram classificados como “A” na ausência de sinais de congestão e hipoperfusão; “B” quando havia boa perfusão, porém, presença de sinais de congestão; “C” na presença de sinais de congestão e hipoperfusão e “L” na ausência sinais de congestão e com hipoperfusão (Ali & Banerjee, 2017; Nohria *et al.* 2003).

Nos pacientes em que foi realizado ecocardiograma durante a internação, foi quantificada a fração de ejeção. De acordo com a mesma, eles foram classificados em três grupos: IC com fração de ejeção reduzida (ICFEr) quando o resultado era menor ou igual a 40%; IC com fração de ejeção levemente reduzida (ICFElr) quando estava entre 40 e 49% e denominada IC com fração de ejeção preservada (ICFEp) quando era igual ou maior que 50% (Mcdonagh *et al.* 2021). O grupo que não realizou o ecocardiograma foi alocado na categoria “não informado”.

A classe funcional foi avaliada através do escore de *New York Heart Association* (NYHA). Essa classificação foi coletada de forma direta no prontuário ou, quando não estava presente, o pesquisador classificou de acordo com a história clínica que era relatada na admissão. Foi definido como NYHA I, a ausência de sintomas; NYHA II, limitação leve; NYHA III, limitação importante, porém confortável no repouso e NYHA IV, sintomas no repouso (Dolgin, 1994).

Quanto às variáveis analisadas, as comorbidades foram a hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melitus (DM), doença pulmonar crônica, tabagismo atual e doença hepática crônica. Tais dados foram coletados através do registro do relato do paciente/familiares durante a admissão.

Também, foram avaliadas as complicações: pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque, lesão renal aguda (LRA), anemia, hemorragia, arritmia, edema agudo de pulmão (EAP), convulsões, endocardite, tromboembolismo pulmonar (TEP), meningite/encefalite, miocardite/pericardite, parada cardiorrespiratória (PCR), dano hepático, bacteremia e pancreatite. Elas foram identificadas como presentes quando não existia o relato da sua presença na admissão ou houve o registro do seu diagnóstico durante o período de internamento. No caso da PCR, ela foi identificada como uma complicação presente apenas se o paciente conseguisse ser reanimado. Caso contrário, o caso seria identificado como óbito.

Inicialmente, os dados coletados foram transportados para uma planilha de dados no programa Excel 2010, em que foi

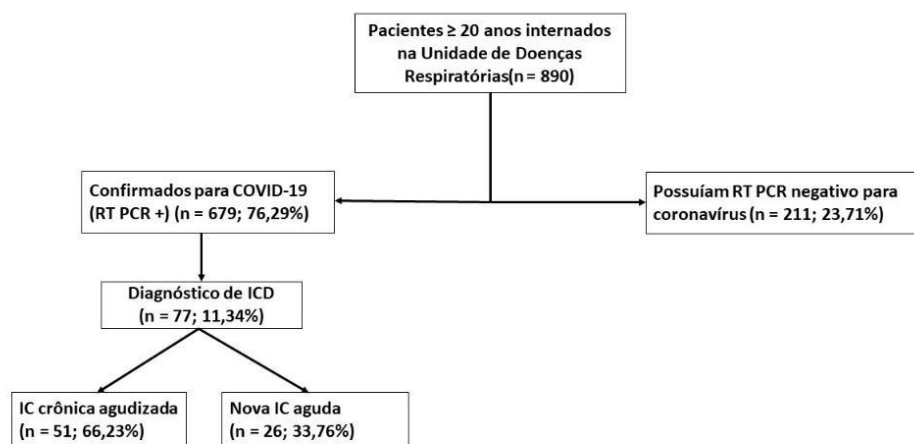
realizada a estatística descritiva, com as medidas de posição (média), de dispersão (desvio padrão), frequência absoluta (n) e relativa (%). Posteriormente, foram feitas análises no programa *GraphPad Prism 6*. Todas as variáveis foram testadas quanto à normalidade através do teste de Shapiro-Wilk. Para associação de variáveis foi utilizado o teste de qui-quadrado ou de Fisher. Para comparação entre as variáveis foi utilizado o teste t independente e o teste de Mann-Whitney, para amostras paramétricas e não-paramétricas, respectivamente. O nível de significância foi fixado em $p < 0,05$.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Sergipe, mediante nº 4.859.538 (CAAE 46268721.9.0000.5546), no dia 19 de junho de 2021.

3. Resultados

Durante os 15 meses do estudo, foram hospitalizados na UDR do hospital de estudo um total de 960 pacientes com suspeita de COVID-19. Destes, 890 (92,7%) possuíam idade maior ou igual a 20 anos e entre eles, 679 (76,3%) tiveram confirmação laboratorial através de RT-PCR positivos para a doença. Setenta e sete (11,3%) tiveram diagnóstico de IC descompensada, compondo a amostra desse estudo. A maior parte do grupo possuía uma cardiopatia conhecida (n = 51; 66,2%), enquanto 26 deles estavam apresentando a descompensação pela primeira vez (n = 26; 33,8) (Figura 2).

Figura 2 – População do estudo.



Fonte: Autores. (2022).

Dos pacientes, 46 (59,7%) eram do sexo masculino. Quanto a idade, a média era de $67,1 \pm 16,4$ anos, variando de 22 a 103. Em relação às características da IC, 56 (72,7%) possuíam o perfil B e 53 (68,8%) foram classificados como NYHA IV. Quanto a fração de ejeção da IC, 7 (9,1%), 15 (19,5%) e 18 (23,4%) apresentavam ICFEp, ICFElr e ICFEr, respectivamente, e 37 (48,1%) não tinham essa informação no prontuário. Trinta pacientes tiveram como desfecho o óbito, sendo a taxa de mortalidade de 39%. Os demais dados sobre as características da população do estudo estão sumarizados na Tabela 1.

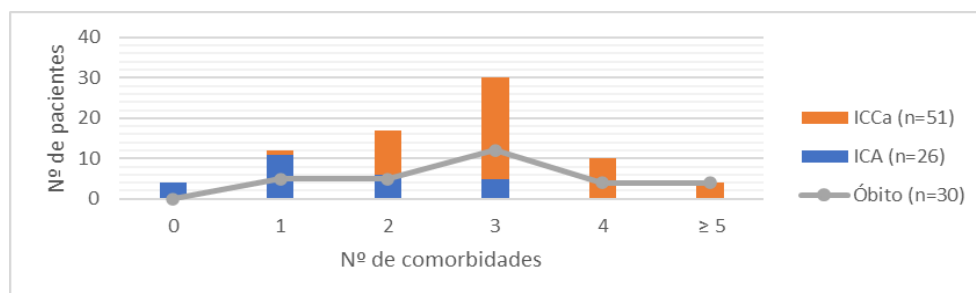
Tabela 1 - Tipo de complicação desenvolvida entre os indivíduos com Insuficiência Cardíaca aguda (ICA) e crônica agudizada (ICCa).

| | N | ICA n=26(37,8%) | ICCa n = 51(66,2%) | P |
|-------------------------|------------|-----------------|-----------------------|------|
| Pneumonia | 44 (57,1%) | 16 (20,8%) | 28 (36,4%) | 0,63 |
| SDRA | 34 (44,2%) | 8 (10,4%) | 26 (33,8%) | 0,15 |
| Choque | 27 (35,1%) | 7 (9,1%) | 20 (26%) | 0,32 |
| Lesão renal aguda | 24 (31,2%) | 11 (14,3%) | 13 (16,9%) | 0,19 |
| Parada cardíaca | 19 (24,7%) | 3 (3,9%) | 16 (20,8%) | 0,09 |
| Anemia | 15 (19,5%) | 6 (7,8%) | 9 (11,7%) | 0,56 |
| Hemorragia | 15 (19,5%) | 8 (10,4%) | 7 (9,1%) | 0,13 |
| Arritmia cardíaca | 13 (16,9%) | 1 (1,3%) | 12 (15,6%) | 0,05 |
| EAP | 13 (16,9%) | 5 (6,5%) | 8 (10,4%) | 0,75 |
| Dano hepático | 10 (13%) | 3 (3,9%) | 7 (9,1%) | 1,00 |
| Bacteremia | 8 (10,4%) | 3 (3,9%) | 5 (6,5%) | 1,00 |
| Convulsões | 3 (3,9%) | 0 | 3 (3,9%) | 0,55 |
| Endocardite | 3 (3,9%) | 2 (2,6%) | 1 (1,3%) | 0,26 |
| TEP | 3 (3,9%) | 0 | 3 (3,9%) | 0,55 |
| Meningite/ encefalite | 1 (1,3%) | 0 | 1 (1,3%) | 1,00 |
| Miocardite/ pericardite | 1 (1,3%) | 1 (1,3%) | 0 | 0,34 |
| Pancreatite | 1 (1,3%) | 0 | 1 (1,3%) | 1,00 |

Valores apresentados em frequência absoluta (n) e relativa (%). As variáveis foram comparadas pelo teste exato de Fisher; $p < 0,05$. EAP: edema agudo de pulmão; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; TEP: tromboembolismo pulmonar. Fonte: Autores. (2022).

Ao analisar a quantidade de óbitos de acordo com o sexo e a idade, foi verificado que 22 (73,3%) casos foram em homens e que a faixa etária mais predominante foi entre os 65-79 anos, ocorrendo 13 (43,3%) casos. As comorbidades mais frequentes foram HAS, que estava presente em 62 (80,5%) pacientes, DM em 22 (28,6%) e doença pulmonar crônica em 12 (15,6%). Ao analisar a presença de comorbidades de acordo com o grupo ICA e ICCa, verificou-se que a DM atingiu 12 (15,58%) pacientes do grupo ICA ($p=0,019$) e a doença pulmonar crônica, 8 (10,38%) pacientes do grupo ICA ($p=0,017$). Quanto à relação da presença de comorbidade na admissão com o desfecho óbito, nenhuma doença prévia apresentou sozinha uma relação significativa. Ao verificar a relação entre o número de comorbidades na admissão com a forma de apresentação da IC e o desfecho óbito, apenas quatro pacientes não possuíam nenhum tipo de comorbidade e todos estes sobreviveram, já todos que possuíam cinco comorbidades ou mais morreram (Figura 3).

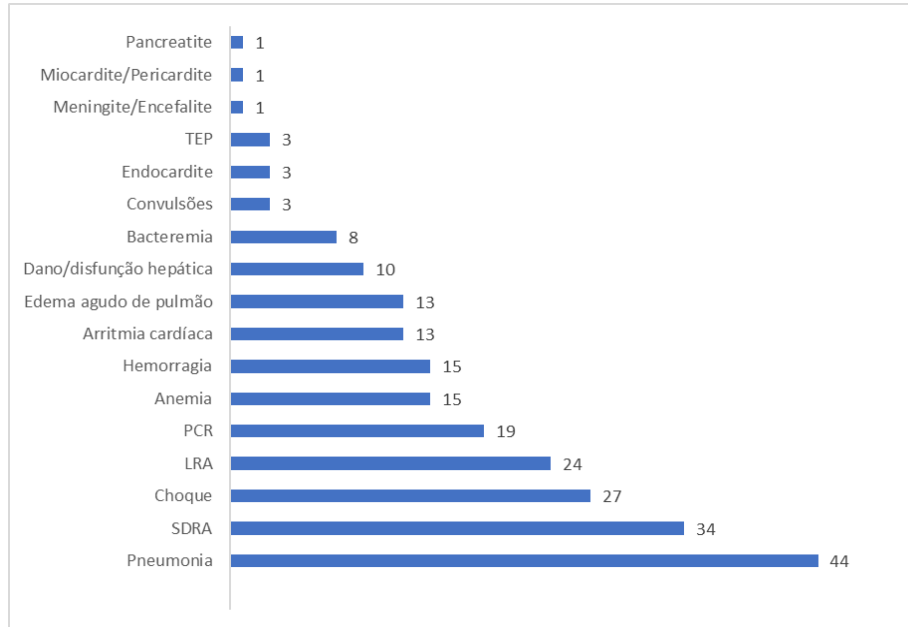
Figura 3 - Relação entre o número de comorbidades e desfecho óbito entre os indivíduos com Insuficiência Cardíaca desenvolvida de forma aguda (ICA) e crônica agudizada (ICCa).



Fonte: Autores. (2022).

Dos 77 pacientes, 73 (94,79%) desenvolveram algum tipo de complicação durante a internação hospitalar. As complicações presentes nesses indivíduos estão ilustradas na Figura 4.

Figura 4 - Complicações ocorridas nos indivíduos internados com COVID-19 e insuficiência cardíaca.



TEP: tromboembolismo pulmonar; PCR: parada cardiorrespiratória; LRA: Lesão renal aguda; SDRA: Síndrome do desconforto respiratório aguda. Fonte: Autores. (2022).

Quanto às complicações durante a internação, 28 (36,4%) pacientes desenvolveram cinco ou mais. Apenas quatro (5,2%) não desenvolveram nenhum tipo de complicação. Dos pacientes que desenvolveram cinco complicações ou mais, 22 (28,6%) foram a óbito. Ao associar a apresentação da IC, nova ICA versus ICCa, com o desenvolvimento de cada complicação, não houve resultados estatisticamente significantes, dados apresentados na Tabela 1.

Ao analisar a relação entre o desenvolvimento de complicações durante a internação com a classe funcional da IC, dentre os 53 (68,8%) pacientes classificados com NYHA IV, 49 desenvolveram algum tipo de complicação ($p=0,001$). Ao analisar a classificação NYHA dos pacientes e relacionar com o desenvolvimento de complicações, eram NYHA IV: 25 de 27 pacientes que tiveram choque ($p = 0,001$); 17 de 19 com parada cardíaca ($p = 0,01$); 32 de 34 com SDRA ($p < 0,0001$); sete de oito com bacteremia ($p = 0,008$) e 13 de 15 que tiveram hemorragia ($p = 0,04$). Esses dados estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Associação entre o tipo de complicação desenvolvida com a classe funcional.

| Complicações (n) | NYHA | | | | P |
|----------------------------|----------|-----------|------------|----------|-------------------|
| | II | III | IV | ND | |
| | 4 (5,2%) | 19(24,7%) | 53(68,8%) | 1(1,3%) | |
| Pneumonia (44) | 3 (3,9%) | 7 (9,1%) | 33 (42,9%) | 1 (1,3%) | 0,17 |
| SDRA (34) | 0 | 1 (1,3%) | 32 (41,6%) | 1 (1,3%) | <0,0001 |
| Choque (27) | 1 (1,3%) | 0 | 25 (32,5%) | 1 (1,3%) | 0,001 |
| LRA (24) | 1 (1,3%) | 2 (2,6%) | 20 (26%) | 1 (1,3%) | 0,07 |
| Parada cardíaca (19) | 1 (1,3%) | 0 | 17 (22,1%) | 1 (1,3%) | 0,01 |
| Anemia (15) | 0 | 2 (2,6%) | 13 (16,9%) | 0 | 0,39 |
| Hemorragia (15) | 0 | 1 (1,3%) | 13 (16,9%) | 1 (1,3%) | 0,04 |
| Arritmia (13) | 1 (1,3%) | 2 (2,6%) | 10 (13%) | 0 | 0,78 |
| EAP (13) | 0 | 2 (2,6%) | 11 (14,3%) | 0 | 0,55 |
| Dano hepático (10) | 0 | 1 (1,3%) | 8 (10,4%) | 1 (1,3%) | 0,04 |
| Bacteremia (8) | 0 | 0 | 7 (9,1%) | 1 (1,3%) | 0,008 |
| Convulsões (3) | 1 (1,3%) | 0 | 2 (2,6%) | 0 | 0,13 |
| Endocardite (3) | 0 | 0 | 3 (3,9%) | 0 | 0,70 |
| TEP (3) | 0 | 0 | 3 (3,9%) | 0 | 0,70 |
| Meningite/encefalite (1) | 0 | 0 | 1 (1,3%) | 0 | 0,93 |
| Miocardite/pericardite (1) | 0 | 0 | 1 (1,3%) | 0 | 0,93 |
| Pancreatite (1) | 0 | 0 | 1 (1,3%) | 0 | 0,93 |

Valores apresentados em frequência absoluta (n) e relativa (%). As variáveis foram comparadas pelo teste exato de Fisher; $p < 0,05$. SDRA: síndrome do desconforto respiratório aguda; LRA: Lesão Renal Aguda; EAP: Edema Agudo de Pulmão; TEP: tromboembolismo pulmonar; NYHA: New York Heart Association. Fonte: Autores. (2022).

Ao analisar a relação entre os tipos de complicações desenvolvidas durante a internação com o desfecho óbito, dos 27 pacientes que desenvolveram choque, 21 foram a óbito ($p < 0,0001$); dos 15 pacientes que desenvolveram anemia, 10 foram a óbito ($p = 0,02$); dos 13 que desenvolveram arritmia cardíaca, 9 foram a óbito ($p = 0,03$); dos 19 pacientes que tiveram parada cardíaca, 18 foram a óbito ($p < 0,0001$); dos 44 pacientes que desenvolveram pneumonia, 23 foram a óbito ($p = 0,009$) e dos 34 pacientes que desenvolveram SDRA, 23 foram a óbito ($p < 0,0001$). Todos os oito pacientes que apresentaram bacteremia foram a óbito ($p=0,0003$). De 15 pacientes que desenvolveram hemorragia, dez foram a óbito ($p=0,02$); de dez pacientes que tiveram dano hepático, sete foram a óbito ($p=0,04$). Os tipos de complicações desenvolvidas durante a internação e sua relação com o desfecho óbito estão presentes na Tabela 3.

Tabela 3 - Associação entre o tipo de complicação desenvolvida e o desfecho óbito.

| Complicações | N | Óbito <i>n</i> = 30 (39%) | P |
|-------------------------|----|---------------------------|--------------------|
| Pneumonia | 44 | 23 (29,9%) | 0,009 |
| SDRA | 34 | 23 (29,9%) | < 0,0001 |
| Choque | 27 | 21 (27,3%) | < 0,0001 |
| Lesão renal aguda | 24 | 12 (15,6%) | 0,21 |
| Parada cardíaca | 19 | 18 (23,4%) | < 0,0001 |
| Anemia | 15 | 10 (13%) | 0,02 |
| Hemorragia | 15 | 10 (13%) | 0,02 |
| Arritmia cardíaca | 13 | 9 (11,7%) | 0,03 |
| EAP | 13 | 6 (7,8%) | 0,76 |
| Dano hepático | 10 | 7 (9,1%) | 0,04 |
| Bacteremia | 8 | 8 (10,4%) | 0,0003 |
| Convulsões | 3 | 2 (2,6%) | 0,56 |
| Meningite/encefalite | 1 | 0 | 1,00 |
| Endocardite | 3 | 3 (3,9%) | 0,06 |
| TEP | 3 | 3 (3,9%) | 0,06 |
| Miocardite/ pericardite | 1 | 0 | 1,00 |
| Pancreatite | 1 | 0 | 1,000 |

Valores apresentados em frequência absoluta (*n*) e relativa (%). As variáveis foram comparadas pelo teste exato de Fisher; $p < 0,05$. SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; EAP: Edema agudo de pulmão; TEP: tromboembolismo pulmonar. Fonte: Autores (2022).

4. Discussão

A pandemia do COVID-19 provocou impactos negativos nos sistemas de saúde. Como uma doença nova, a importância desse estudo advém da necessidade de conhecer a realidade, a nível Sergipe, de pacientes hospitalizados com IC e COVID-19, suas complicações e o impacto das mesmas na mortalidade, considerando as frequentes internações de pacientes com IC.

Neste estudo, 11,3% dos pacientes adultos internados com COVID-19 tiveram o diagnóstico de IC descompensada no período avaliado. Não houve diferença entre os sexos, sendo a média de idade desses pacientes de $67,1 \pm 16,4$ anos. Outros estudos também tiveram frequência semelhante de pacientes internados por COVID-19 e IC e estes pacientes também eram mais idosos, mas havia uma predominância no sexo masculino (Berg *et al.* 2022; Sokolski *et al.* 2022). Já, em outros, a IC esteve presente em 23% dos pacientes adultos internados com COVID-19 (Zhou *et al.* 2020). A frequência de pacientes hospitalizados com IC e COVID se justifica pelo fato de muitos pacientes com IC apresentarem idade avançada e comorbidades associadas, o que os tornam mais vulneráveis à infecção. Além disso, o próprio fator infeccioso é um fator predisponente à descompensação cardíaca com maior necessidade de internação e chance de desfechos desfavoráveis (Kytomaa *et al.* 2019). No período em que o estudo foi realizado, a pandemia estava em um dos seus picos e muitos pacientes com doenças crônicas, incluindo cardiopatas, ficaram sem assistência, tanto pelo isolamento a que se submeteram como pelo cancelamento de atendimentos ambulatoriais em diversas unidades de saúde, o que pode ter contribuído para uma maior chance de descompensação cardíaca e de outras comorbidades. A IC também é uma das principais causas de internação e, no período da pandemia, com hospitais lotados por pacientes com COVID-19, a própria internação predispôs à infecção viral (Reis *et al.* 2016).

Sessenta e seis por cento dos pacientes já apresentavam IC prévia e tiveram seu quadro agudizado pelo processo infeccioso, enquanto 33,8% desenvolveram um quadro novo de IC de forma aguda. Outros estudos encontraram frequência

semelhante entre ICCa e ICA (Berg *et al.* 2022; Tomasoni *et al.* 2020). Pacientes com histórico de IC crônica são propensos a desenvolver descompensação aguda após o diagnóstico de COVID-19 (Rey *et al.* 2020). Embora o risco de IC aguda seja maior em pacientes com IC prévia, mais de 50% das síndromes de IC aguda em pacientes criticamente doentes com COVID-19 foram apresentações de uma nova IC aguda (Berg *et al.* 2022).

A forma como o SARS-CoV-2 pode levar ao desencadeamento de uma IC aguda ainda não é totalmente compreendida. Um mecanismo pode ser pela infecção direta do SARS-CoV-2 no tecido miocárdico, através da ligação das glicoproteínas espiculadas do SARS-CoV-2 ao receptor da enzima conversora de angiotensina (ACE 2) (Sokolski *et al.* 2020), que está presente na superfície externa de células pulmonares, gástricas e cardíacas (Tikellis & Thomas, 2012), e posterior penetração nas mesmas (Hoffmann *et al.* 2020).

Quanto às comorbidades na admissão, a HAS e o DM estiverem presentes em, respectivamente, 80,5% e 28,6% dos pacientes. Zhou *et al.* 2020 também tiveram a HAS seguido do DM e da doença coronariana como as comorbidades mais comuns no seu estudo. Já, Siddiqi *et al.* 2022 encontraram o DM seguido da HAS como as comorbidades mais comuns nos seus pacientes. Verificou-se que o DM ($p=0,019$) e a doença pulmonar crônica ($p=0,017$) foram mais frequentes no grupo ICA, o que divergiu dos resultados de Berg *et al.* 2022, onde essas comorbidades foram mais comuns na ICCa. Como um estudo retrospectivo, há a possibilidade de alguns desses pacientes do grupo ICA já apresentarem alguma alteração cardíaca, e não terem conhecimento, sendo apenas diagnosticados durante a internação pela infecção.

Trinta e nove por cento dos pacientes tinham três comorbidades na admissão. Observou-se que apenas quatro pacientes não tinham nenhuma das comorbidades analisadas e todos estes sobreviveram, já os que possuíam cinco ou mais comorbidades, morreram. Siddiqi *et al.* 2022 afirmaram que mais de 90% dos seus pacientes com múltiplas comorbidades internados em UTI não sobreviveram. Ao analisarmos a mortalidade, 39% dos pacientes incluídos evoluíram para óbito, outros estudos também encontraram um risco aumentado de morte em pacientes com diagnóstico de SARS-CoV-2 e doenças cardiovasculares (Ruan *et al.* 2020; Sokolski *et al.* 2022; Tomasoni *et al.* 2020). A mortalidade hospitalar na UTI foi maior nos pacientes com IC em comparação com pacientes sem IC (Saleh *et al.* 2021; Sokolski *et al.* 2021). Apesar da maioria masculina entre os pacientes que faleceram, não houve diferença entre os sexos no número de óbitos. Sokolski *et al.* 2022 também não encontraram diferença na proporção de óbitos entre mulheres e homens.

A faixa etária onde ocorreu a maior quantidade de óbitos foi entre 65-79 anos. Elhadi *et al.* 2021 observaram que o aumento da idade foi associado a uma maior probabilidade de mortalidade entre os pacientes críticos, e aqueles com idade acima de 70 anos apresentaram a maior taxa de mortalidade em comparação com as outras faixas etárias.

A maior parte dos nossos pacientes desenvolveu cinco ou mais complicações durante a internação e apenas quatro (5,2%) não desenvolveram nenhum tipo de complicação, quanto maior a classe funcional da IC, maior a chance de desenvolver pelo menos uma complicação e de evoluir para óbito. Dos 28 pacientes que desenvolveram cinco complicações ou mais, 22 (28,6%) foram a óbito. Alvarez-Garcia *et al.* 2020 descreveram um risco de mortalidade intra-hospitalar de 1,53 vezes maior para os indivíduos com IC NYHA III/IV e COVID-19.

A pneumonia foi a complicação mais frequente nesses pacientes e mais da metade deles evoluíram para óbito ($p=0,009$). Outros estudos também tiveram a pneumonia como uma complicação frequente durante a internação hospitalar de pacientes com IC com diagnóstico de COVID-19 (Guan *et al.* 2020) e que levou a uma maior mortalidade (Arrigo *et al.* 2016). Shen *et al.* 2021 descreveram que, após um primeiro episódio de pneumonia, a mortalidade de pacientes com IC é quatro vezes maior. Uma limitação importante do presente estudo é que não foi especificada, na coleta de dados, a etiologia da pneumonia, se por SARS-CoV-2, outros vírus respiratórios ou mesmo coinfeção bacteriana.

A SDRA foi a segunda complicação mais frequente em nossos pacientes e, junto com a pneumonia, estava frequentemente associada ao desfecho óbito ($p < 0,0001$). Dos 34 pacientes que desenvolveram essa complicação, 32 foram

classificados como NYHA IV ($p < 0,0001$). Shi *et al.* 2020 compararam quais complicações foram mais comuns em pacientes com e sem lesão cardíaca. Eles observaram que a SDRA foi mais frequente em pacientes com lesão cardíaca, dado que justifica a alta incidência de SDRA no presente estudo. Em outros estudos, a frequência de SDRA em pacientes internados por COVID-19, sem analisar associação com doenças cardíacas, foi consideravelmente menor (Guan *et al.* 2020; Wang *et al.* 2020).

Neste estudo, 27 (35,1%) pacientes tiveram o diagnóstico de choque e a maioria deles foi a óbito ($p < 0,0001$), sendo a maioria classe funcional NYHA IV ($p = 0,001$). Outros estudos encontraram uma incidência menor dessa complicação em pacientes gerais com COVID-19, sendo essa frequência elevada em nossa amostra provavelmente relacionada ao fato de estudarmos pacientes internados com IC e COVID-19 (Guan *et al.* 2020; Wang *et al.* 2020). Uma limitação importante do presente estudo é que ele não especifica o tipo de choque e, tanto o séptico como o cardiogênico, seriam altamente prováveis nesses pacientes tanto pela infecção quanto pelo comprometimento da função cardíaca.

Em nossa população de estudo, 24 (31,2%) pacientes desenvolveram LRA, porém não houve uma relação dessa complicação com o desfecho óbito nem com a classe funcional. Outros estudos verificaram que a LRA foi mais comum em pacientes com COVID-19 e IC (Saleh *et al.* 2021; Shi *et al.* 2020) e que houve um maior risco de mortalidade em indivíduos criticamente doentes com COVID-19 e LRA (Elhadi *et al.* 2021), especialmente quando a terapia de substituição renal foi necessária (Gabarre *et al.* 2020).

Neste estudo, 19 (24,7%) pacientes tiveram parada cardiorrespiratória (PCR), sendo a maioria (17 pacientes) classe funcional NYHA IV ($p=0,01$) e apenas um deles sobreviveu ($p<0,0001$). A parada cardíaca é uma complicação comum no paciente crítico com COVID-19 e que está associada a baixíssima sobrevida (Shao *et al.* 2020). Em estudo de coorte multicêntrico realizado por Hayek *et al.* 2020, entre 5.019 pacientes críticos com COVID-19, 14% (701/5019) tiveram parada cardíaca intra-hospitalar, 57,1% (400/701) deles receberam ressuscitação cardiopulmonar, e 48 dos 400 pacientes (12%) sobreviveram, com alta hospitalar.

Complicações hemorrágicas foram presentes em 15 pacientes (19,5%) e estavam associadas a uma pior classe funcional. A replicação viral descontrolada do SARS-CoV-2 induz uma resposta exuberante do hospedeiro, caracterizada pela desregulação da resposta à inflamação e à coagulação, produzindo uma coagulopatia associada à hipercoagulabilidade, evidenciada por trombose venosa e arterial e disfunção de múltiplos órgãos (Chan & Weitz, 2020). Devido a isso, a terapia anticoagulante foi incluída em grande parte das prescrições para pacientes com COVID-19. Outra indicação de uso de anticoagulantes seria a presença de alguma arritmia, como a fibrilação atrial. O uso dessa terapia foi significativamente associado ao aumento do risco de sangramento e este, por sua vez, contribuiu para maior mortalidade hospitalar entre pacientes com COVID-19 (Musoke *et al.* 2020). Distúrbios de coagulação foram mais comuns em pacientes com lesão cardíaca e COVID-19 (Shi *et al.* 2020).

A frequência de anemia foi semelhante à da hemorragia e mais pacientes com essa complicação evoluíram para o óbito ($p = 0,02$). Outro estudo também verificou que a anemia é um fator de risco independente associado à doença grave do COVID-19 (Tao *et al.* 2021). Já Bergamaschi *et al.* 2021, apesar de terem descrito que a anemia é uma manifestação comum na COVID-19, não a associaram diretamente à mortalidade. Não foi encontrado uma associação da classe funcional, com a presença de anemia nos pacientes do presente estudo.

Arritmia cardíaca foi uma complicação presente em 13 (16,9%) pacientes, sendo que 9 foram a óbito ($p=0,026$), não houve associação dessa complicação com a classe funcional de NYHA. Em outros estudos, a arritmia cardíaca foi uma complicação comum (Linschoten *et al.* 2020; Wang *et al.* 2020) e frequentemente associada a fibrilação atrial (Linschoten *et al.* 2020). A arritmia cardíaca pode ter vários mecanismos subjacentes, incluindo alterações eletrofisiológicas ou estruturais causadas pela infecção viral (Babapoor-Farrokhran *et al.* 2020).

No presente estudo, 13 (16,9%) pacientes tiveram edema agudo de pulmão (EAP), mas não houve associação dessa complicação com o desfecho óbito nem com a classe NYHA, apesar de 11 deles serem classificados como NYHA IV. Cui *et al.* 2021 explicaram que o EAP é uma consequência direta da infecção pelo SARS-CoV-2, havendo vários mecanismos potenciais para sua ocorrência em pacientes graves com COVID-19, dentre eles: a expressão diminuída de Na-K-ATPase alveolar, desregulação dos canais de sódio e potássio, aquaporinas e sistema renina-angiotensina e o metabolismo anormal de bradicinina e ácido hialurônico, bem como a tempestade inflamatória de citocinas (Babapoor-Farrokhran *et al.* 2020).

Neste estudo, dez (13%) pacientes tiveram dano hepático, sendo que oito foram classificados como NYHA IV ($p=0,04$) e sete foram a óbito ($p=0,04$). É incerto relacionar o dano hepático à infecção viral ou às demais condições coexistentes, como o uso de drogas potencialmente hepatotóxicas e a coexistência de resposta inflamatória sistêmica, síndrome do desconforto respiratório, hipóxia induzida e disfunção de múltiplos órgãos. Saleh *et al.* (2021) observaram uma maior incidência de lesão hepática aguda entre pacientes com COVID 19 e IC.

Nos pacientes do estudo, oito (10,4%) tiveram bacteremia, sete foram classificados como NYHA IV ($p=0,008$) e nenhum sobreviveu ($p=0,0003$). Pakzad *et al.* 2022 identificaram um maior nível de coinfeção de microorganismos patogênicos entre os pacientes com COVID-19. Metade dos pacientes com COVID-19, não sobreviventes, apresentaram infecção secundária (Zhou *et al.* 2020).

Este estudo é um relatório observacional, retrospectivo e possui algumas limitações, como o fato de incluir um único centro, com apenas 77 pacientes compondo a amostra e sem grupo controle. Há a possibilidade de vieses, tanto de seleção como de informação, com chance de captura incompleta de dados e de pacientes elegíveis. Além disso, poderia ser feita uma análise de regressão, risco e prevalência para a estimativa da razão da alta taxa de mortalidade.

Nossos achados sugerem que pacientes com IC descompensada e COVID 19 possuem alto risco de desenvolverem complicações durante a internação hospitalar e que essas complicações possivelmente atuam de maneira sinérgica, levando a uma maior gravidade do quadro e conseqüentemente a um maior risco de óbito.

5. Conclusão

Este estudo indica uma alta frequência de complicações nos pacientes internados com COVID-19 e IC. Pacientes com IC com pior Classe Funcional (NYHA IV) e SARS-CoV-2 tendem a desenvolver uma maior quantidade de complicações durante a internação e a apresentar mais casos de SDRA, choque, PCR, hemorragia, disfunção hepática, hemorragia e bacteremia. Houve também uma alta taxa de mortalidade entre esses pacientes, sobretudo quando estes desenvolveram as complicações: pneumonia, SDRA, choque, PCR, anemia, hemorragia, arritmia, disfunção hepática e/ou bacteremia.

Entre os pacientes com IC e COVID-19, houve um maior número de casos com diagnóstico prévio de IC que agudizaram com o processo infeccioso, mas não houve diferença entre os pacientes com ICCa e ICA com relação a frequência e tipo de complicações, classe funcional de IC e tipo de complicação desenvolvida e morte entre os grupos. A única diferença encontrada foi que pacientes com ICA tinham como comorbidades prévias a diabetes e doença pulmonar.

Analisar o desenvolvimento de complicações durante a internação de pacientes com COVID-19 e IC é crucial para a melhoria assistencial e gerencial dos sistemas de saúde, de modo a reduzir a mortalidade e melhor gerir os custos, a nível de SUS. Considerando as muitas complicações e desfechos desfavoráveis nesse grupo de pacientes, estratégias futuras com busca ativa desses pacientes para atendimento ambulatorial ou de forma remota em um momento de pandemia fazem-se necessário, buscando manter o tratamento dos mesmos otimizados e reduzir o risco de complicações em um evento infeccioso agudo. Como um trabalho retrospectivo, há limitações na coleta de alguns dados dos prontuários. Porém, como um estudo futuro, buscar analisar se há algum marcador de injúria cardíaca ou inflamatório ou nível do mesmo (como troponina, fragmento N-

terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-ProBNP) ou proteína-C reativa), que esteja mais associado às complicações e ao desfecho óbito é uma perspectiva. Além disso, estudos em outros centros, de forma que seja possível analisar as distintas realidades dos pacientes a nível nacional, podem avaliar possíveis disparidades na mortalidade entre as diferentes regiões e entre os pacientes da assistência pública e privada.

Referências

- Ali, D., & Banerjee, P. (2017). Monitoração hospitalar de insuficiência cardíaca descompensada: o que é necessário?. *Curr Heart Fail Rep*, 14, 393–397.
- Arrigo, M., Tolppanem, H., Sadoune, M., Feliot, H., Teixeira, A., & Laribi, D. (2016). Effect of precipitating factors of acute heart failure on readmission and long-term mortality. *ESC heart failure*, 3 (2), 115-121.
- Bader, F., Manla, Y., Attalah, B., & Starling, R.C. (2021). Heart failure and COVID-19. *Heart Fail Rev.*, 26 (1), 1-10.
- Babapoor-Farrokhran, S., Rasekhi, R. T., Gill, D., Babapoor, S., & Amanullah, A. (2020). Arrhythmia in COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2 (9), 1430-1435.
- Berg, D., Alviar, C. L., Bhatt, A. S., Baird-Zars, V. M., Barnet, C. F., & Daniels, L. B. (2022). Epidemiology of Acute Heart Failure in Critically Ill Patients with COVID-19: An Analysis from the Critical Care Cardiology Trials Network. *Journal of Cardiac Failure*, 28 (4), 675-681.
- Bergamaschi, G., Andreis, F. B., Aronico, N., Lenti, M. V., Barteseli, C., & Merli, S. (2021). Anemia in patients with Covid-19: pathogenesis and clinical significance. *Clin. Exp. Med*, 21 (2), 239–246.
- Chan, N. C., & Weitz, J. I. (2020). COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. *Blood*, 136 (4), 381-383.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., & Han, Y. (2020). Características epidemiológicas e clínicas de 99 casos de novos casos de pneumonia por coronavírus em Wuhan, China: um estudo descritivo. *Lancet*, 395 (10223), 507–513.
- Cui, X., Chen, W., Zhou, H., Gong, Y., Zhu, B., & Lv, X. (2021). Pulmonary edema in COVID-19 patients: Mechanisms and treatment potential. *Frontiers in pharmacology*, 12, 1444.
- Dolgin, M. (1994). *New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*. Brown.
- Elhadi, M., Alsoufi, A., Abusalama, A., Alkaseek, A., Abdeewi, S., & Yahya, M. (2021). Epidemiology, outcomes, and utilization of intensive care unit resources for critically ill COVID-19 patients in Libya: A prospective multi-center cohort study. *PLoS One*, 16 (4), 1-25.
- Guan, W., Ni, Z., & Hu, Y. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382 (18), 1708-1720.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Kruger, N., Herrler, T., & Erichsen, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181 (2), 271-280.
- Johansson, N., Kalin, M., & Hedlund, M. (2011). Clinical impact of combined viral and bacterial infection in patients with community-acquired pneumonia. *Scand J Infect Dis*, 42 (8), 609-915.
- Johns Hopkins University. Repositório de dados COVID-19 pelo Center for Systems Science and Engineering (CSSE) na Universidade Johns Hopkins (2022). GitHub - CSSEGISandData/COVID-19: Novos Casos de Coronavírus (COVID-19), fornecidos pela JHU CSSE.
- Kytömaa, S., Hedge, S., Claggett, B., Udell, J.A., Rosamond, W., & Temte, J. (2019). Association of Influenza-like Illness Activity With Hospitalizations for Heart Failure: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Cardiol.*, 4 (4), 363-369.
- Linschoten, M., Peters, S., Smeden, M. V., Jewbali, L. S., Schaap, J., & Tieleman, R. G. (2020). Cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 9 (8), 817-823.
- Mehra, M. R., Desai, S. S., Kuy, S., Henrique, T., & Patel, A. M. (2020). Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 308 (102), 1-7.
- Musoke, N., Lo, K. B., Albano, J., Peterson, E., Bhargav, R., & Gul, F. (2020). Anticoagulation and bleeding risk in patients with COVID-19. *Thrombosis research*, 196, 227-230.
- Nohria, A., Tsang, S. W., Fang, J. C., Lewis, E. F., Jarcho, J. A., & Mudge, G. H. (2003). Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 41 (10), 1797-804.
- Pazad, R., Maleifer P., Shateri, Z., Zandi, M., Rezayat, S. A., Soleymani, M., et al. (2022). Worldwide prevalence of microbial agents' coinfection among COVID-19 patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36, (1).
- Pereira, A. S., Shitzuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitzuka, R. (2018). *Metodologia da Pesquisa Científica*. Universidade Federal de Santa Maria.
- Reis, A. P. M., Ferreira, G. C. O., Oliveira, J. M. R., Venancio, J. C., Fernandes, T. M., & Machado, V. C. S. (2016). Prevalência de internações hospitalares por insuficiência cardíaca no Brasil: um problema de saúde pública. *Rev. Educ. Saúde*, 4 (2), 24-30.
- Rey, J. R., Caro-codon, J., Rosillo, S. O., Iniesta, A. M., Castrejón, S., & Marco-Clemente, I. (2020). Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *European journal of heart failure*, 22 (12), 2205-2215.

- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L. & Jiaxin, C. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*, 46 (5), 846-848.
- Saleh, K. B., Hafiz, A., Alsulaiman, A., Aljuhani, O., Alharbi, S., & Alharbi, A. (2021). Clinical characteristics and outcomes of patients with heart failure admitted to the intensive care unit with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter cohort study. *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*, 7, 100033.
- Shao, F., Xu, S., Xu, Z., Lyu, J., Ng, M., & Cui, H. (2020). In-hospital cardiac arrest outcomes among patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Resuscitation*, 151, 18-23.
- Shen, L., Jhund, P., Anand, I. S., Bhatt, A. S., Desai, A. S., & Maggioni, A. P. (2021). Incidence and Outcomes of Pneumonia in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*, 77 (16), 1961-1973.
- Shi, S., Quin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., & Gong, W. (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*, 5 (7), 802-810.
- Siddiqi, Z., Fatima, J., Bhatt, D., Shukla, V., Mali, M., & Ashfaq, A. (2022). Prevalence of Comorbidities in Survivors and Non-Survivors of Severe COVID-19 at a Dedicated COVID Care Centre. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 70 (1), 11-12.
- Sokolski, M., Soolska, S. M., Zymlinski, R., Biegus, J., & Banasiak, W. (2020). Cardiac emergencies during the coronavirus disease 2019 pandemic in the light of the current evidence. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 78 (8), 818-824.
- Sokolski, M., Trenson, S., Sokolska, J., D'amario, D., Meyer, P., & Poku, N. (2021). Heart failure in COVID-19: the multicentre, multinational PCHF-COVICAV registry. *ESC heart failure*, 8 (6), 4955-4967.
- Sokolski, M., Reszka, K., Suchocki, T., Adamick, B., Dorosko, A., & Drobic, J. (2022). History of Heart Failure in Patients Hospitalized Due to COVID-19: Relevant Factor of In-Hospital Complications and All-Cause Mortality up to Six Months. *Journal of Clinical Medicine*, 11 (1), 241.
- Tao, Z., Xu, J., Chen, W., Yang, Z., Xu, X., & Liu, L. (2021). Anemia is associated with severe illness in COVID-19: a retrospective cohort study. *Journal of medical virology*, 93 (3), 1478-1488.
- Tikellis, C., & Thomas, M. C. (2022). Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept.*, 2012.
- Tomasoni, D., Inciardi, R. M., Lombardi, L. M., Tedino, C., Agostoni, P., & Ameri, P. (2020). Impacto da insuficiência cardíaca no curso clínico e resultados de pacientes hospitalizados por COVID-19: resultados do estudo multicêntrico Cardio-COVID-Itália. *Eur J Heart Fail*, 22, 2238-2247.
- Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G., & Gao, G. F. (2020). Um novo surto de coronavírus de preocupação global para a saúde. *Lancet*, 395 (10223), 470-473.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Guohui, F., Liu, Y., Liu, Z., et al. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*, 395 (10229), 1054-1062.