



## ANÁLISE DO PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM EVENTOS VASCULARES DECORRENTES DA COVID-19 NO HOSPITAL REGIONAL DE PRESIDENTE PRUDENTE

Fernanda Maria Bottino Vizzotto Toreto, Matheus de Souza Camargo, Hector Taveira Martins, Deborah Heloisa Cezar Dourado, Bertholina Rosa Lopes Guimaraes, Maria Laura Sanches Portuguez, Thiago Pepeliascov Gimenes, João Gabriel Meirelles Trevisan, Caue Domingues Do Vale, Suelen Umbelino Da Silva

Universidade do Oeste Paulista – UNOESTE, Presidente Prudente, SP. E-mail: [matheusdesouzacamargo@gmail.com](mailto:matheusdesouzacamargo@gmail.com)

### RESUMO

A pandemia de COVID-19 trouxe à tona fragilidades de sistemas de saúde mundo afora. Diversos autores, no início do período pandêmico, observaram complicações não respiratórias em pacientes de diferentes idades e raças, o que chamou atenção para a natureza da infecção pelo novo coronavírus, que era pouco restrita ao trato respiratório. Evidências mostraram que a fisiopatologia do vírus está intimamente relacionada com distúrbios de coagulação, o que favorece surgimento de eventos trombóticos. O objetivo deste artigo é evidenciar a experiência epidemiológica de um hospital público terciário durante o primeiro ano da pandemia e as complicações vasculares observadas. O estudo constatou que as complicações foram mais frequentes em pacientes mais velhos, mas não houve diferença significativa entre raças ou sexo. Concluímos que compreender o comportamento da COVID-19, não apenas o respiratório, é fundamental, pois as complicações vasculares são reais e precisam ser compreendidas, através de novos e amplos estudos.

**Palavras-chave:** Pandemias, COVID-19, Vascular; Complicações;

### ANALYSIS OF THE CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF PATIENTS WITH VASCULAR EVENTS RESULTING FROM COVID-19 AT THE REGIONAL HOSPITAL OF PRESIDENTE PRUDENTE

### ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has highlighted weaknesses in health systems around the world. At the beginning of the pandemic, several authors observed non-respiratory complications in patients of different ages and races, which drew attention to the nature of the novel coronavirus infection, which was hardly restricted to the respiratory tract. Evidence has shown that the pathophysiology of the virus is closely related to coagulation disorders, which favors the emergence of thrombotic events. The aim of this article is to highlight the epidemiological experience of a tertiary public hospital during the first year of the pandemic and the vascular complications observed. The study found that complications were more frequent in older patients, but there was no significant difference between race or gender. We conclude that understanding the behavior of COVID-19, not just the respiratory behavior, is fundamental, as vascular complications are real and need to be understood through new and extensive studies.

**Keywords:** Pandemics, COVID-19, Vascular, Complications;

### INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença respiratória e infectocontagiosa causada por um vírus da ordem dos *Nidovirales*, da família *Coronaviridae*. O

coronavírus foi isolado primariamente em 1937, e recebeu esse nome na década de 1960, quando sua análise microscópica revelou um aspecto de "coroa". Desde sua descoberta, essa família de

vírus está intimamente relacionada a infecções virais. O nome "coronavírus" se tornou difuso pela primeira vez entre os anos 2002 e 2003, quando foi isolado como agente etiológico de uma pandemia de SARS (*severe acute respiratory syndrome*), que se desenrolava como uma afecção grave do sistema respiratório inferior, podendo evoluir para insuficiência respiratória e morte. Essa pandemia foi controlada com certa facilidade, e apenas alguns países do hemisfério norte tiveram repercussões piores<sup>1,2</sup>.

Houve ainda uma segunda pandemia associada aos coronavírus: em 2012, foi reportado na Arábia Saudita o primeiro caso de uma infecção de trato respiratório misteriosa, que futuramente teria por agente etiológico isolado um representante da família Coronaviridae, um vírus que foi batizado de MERS-CoV (*Middle east respiratory syndrome Coronavirus*). A epidemia de MERS se manteve contida ao oriente médio, e embora tenha preocupado autoridades de saúde de outros países, poucos casos foram notificados fora da região inicialmente afetada<sup>3</sup>.

No final de 2019, foram descritos na cidade chinesa de Wuhan os primeiros casos de uma pneumonia comunitária cujo agente etiológico era desconhecido. Pouco tempo depois, foi determinado que era uma infecção respiratória causada por um novo coronavírus, batizado de SARS-CoV-2, que surgiu apenas 18 anos após o SARS-CoV ter alarmado as principais agências de saúde do mundo. Menos letal que seus dois antecessores, o novo coronavírus veio, no entanto, com uma habilidade pouco desenvolvida pelos anteriores: uma alta capacidade de contágio. Entre a detecção dos primeiros casos da doença na China, ainda em 2019, até abril de 2020, mais de 210 países já haviam registrado casos dessa nova doença viral, que foi batizada de COVID-19<sup>2,4</sup>.

Em fevereiro de 2020, os primeiros casos apareceram no Brasil, importados da Europa. Em 3 de fevereiro o país declarou Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional. No dia 16 de maio desse mesmo ano, o país já registrava mais de 230 mil casos da doença. Diversas medidas de contenção já haviam sido tomadas, mas a alta capacidade de contágio do vírus fez impossível seu controle. Todas as regiões do país notificaram casos num intervalo de poucas semanas<sup>4</sup>.

Embora seja uma pandemia que ainda está em curso, a forma exponencial com a qual os

casos aumentaram fez com que estudos clínicos e epidemiológicos surgissem rapidamente, na tentativa de entender o máximo possível sobre a doença e seu patógeno. O que se estima até o momento, ainda sem consenso científico, é que de 70 a 80% dos contaminados e não vacinados não apresentarão sintomas, ou, se tiverem, os mesmos sejam bastante leves. A alta susceptibilidade de toda a população ao vírus e com ele sendo altamente transmissível aliados ao fato de que a maioria dos novos doentes não teria sintomas de alerta, fez com que os casos aumentassem rapidamente<sup>5</sup>.

Ainda considerando o cenário onde não havia disponibilidade de vacinas, dos novos infectados, esperava-se que 20% apresentassem formas mais graves da doença, dependendo de cuidados hospitalares, sendo que de 5 a 10% precisariam de terapia intensiva (internação de leitos de UTI). Dentre os fatores de risco destacados para desenvolvimento de formas mais graves da doença, estão a idade avançada (superior a 60 anos), diabetes, hipertensão, doenças pulmonares, cerebrovasculares, câncer e doenças cardiovasculares<sup>5,6</sup>.

Em relação às complicações vasculares, é importante frisar uma das características mais marcantes do SARS-CoV-2: a alta afinidade pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2). Essa enzima é abundante no sistema respiratório inferior. Pesquisas recentes demonstram que essa afinidade pode aumentar a capacidade do vírus de causar comprometimentos sistêmicos, uma vez que a ECA 2 não se limita aos sistema respiratório. O vírus entra na célula que expressa ECA 2, usando-a como um receptor<sup>7,8,9</sup>.

Pacientes que desenvolvem quadros muito severos de COVID-19 parecem ter dois processos patológicos básicos que são importantes para as manifestações clínicas; lesão endotelial direta, em pulmões e possivelmente em mais órgãos, com formação de trombos microvasculares e angiopatia; hipercoagulabilidade e hiperfibrinogenemia, na circulação sistêmica, com potencial de trombose em vasos calibrosos, incluindo desenvolvimento de TEP (tromboembolismo pulmonar). Os distúrbios de hemostasia presentes nas manifestações mais graves da doença aumentam, de forma geral, os índices de morbimortalidade dos pacientes acometidos<sup>10,11</sup>.

Embora a literatura ainda esteja carente de dados, é notório que pacientes internados com COVID-19 apresentam alterações

hematológicas importantes, que podem ser identificadas por exames laboratoriais. Um estudo conduzido na China, epicentro da doença, usou um grupo controle para rastrear as alterações mais proeminentes dos exames hematológicos em pacientes com COVID-19. Esse foi o resultado: em pacientes infectados, a antitrombina foi menor, enquanto dímero D (DD), produtos de degradação de fibrina/fibrinogênio (PDF) e fibrinogênio (FIB) foram consideravelmente maiores. Além disso, quando mais grave o caso, maiores eram os níveis de DD e PDF.<sup>12,13</sup>

Estudos como o de Han et al. mostram que as implicações vasculares da COVID-19 são uma realidade comprovável, e não apenas fruto de especulações. Embora os mecanismos não estejam totalmente elucidados, é importante que os centros de saúde tenham ciência dos riscos aos quais esses pacientes estarão expostos durante o curso da infecção e mesmo após a resolução do quadro agudo.

Ainda há poucos textos na literatura que mostrem com clareza qual era o perfil epidemiológico dos pacientes que mais desenvolveram complicação vascular. O que se tem sedimentado até então é que pacientes com idade mais avançada, obesos, portadores de outras comorbidades como hipertensão, diabetes e doenças vasculares prévias tem chances maiores, num panorama geral, de desenrolar quadros mais severos da infecção<sup>5</sup>.

O objetivo deste artigo é rastrear e determinar o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos por eventos vasculares decorrentes de COVID-19 e identificar o tipo e posteriormente a incidência desses eventos, além de lucidar quais complicações vasculares (trombóticas, isquêmicas e afins) foram mais comuns nos pacientes internados por COVID-19 num hospital público terciário no interior do Estado de São Paulo e determinar o perfil de pacientes mais suscetível a essas complicações futuramente.

## MÉTODOS

Este é um estudo de coorte, do tipo retrospectivo. Foram analisados dados de pacientes hospitalizados por COVID-19 num hospital de alta complexidade, com mais de 550 leitos instalados, integralmente operados via Sistema Único de Saúde (SUS), localizado no interior do Estado de São Paulo. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, sob o protocolo CAAE

55043621.9.0000.5515, e pelo Comitê de Ética do Hospital Regional de Presidente Prudente, e seguiu as orientações do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Foram coletados dados de prontuários que estiverem atrelados ao CID-10 B 34.2 (infecção por coronavírus de localização não especificada). Vale ressaltar que pacientes que entraram neste serviço de saúde com quadro suspeito de infecção pelo SARS-CoV-2 foram designados com esse CID-10, e posteriormente foram isolados e testados. Portanto, pacientes que tiveram os resultados negativos foram excluídos da pesquisa.

Consideramos como casos de COVID-19 somente aqueles que apresentarem algum teste sorológico positivo, no período de março de 2020 a março de 2021, visto que a doença se apresenta prevalentemente assintomática e por vezes com sintomas inespecíficos. Os prontuários foram analisados um a um, pelos membros dessa pesquisa, e aplicados os critérios de exclusão e inclusão.

Dos pacientes que apresentaram resultado positivo para SARS-CoV-2, foram analisadas as variáveis idade, sexo e raça. Usamos essas variáveis para efeito de comparação entre os pacientes com desfechos vasculares decorrentes da infecção pelo Coronavírus, de modo a nortear uma definição de quais foram os principais fatores de risco para tais eventos.

Os dados foram tabulados e organizados no Microsoft Excel. Para a descrição das variáveis levantadas dos participantes foram utilizadas medidas-resumo e distribuições de frequências. E para avaliar possível associação entre as características dos participantes e a ocorrência de eventos vasculares na internação, bem como o desfecho de óbito, utilizamos um modelo de regressão logística. O nível de significância adotado nos testes foi de 5%, e o software que auxiliou as análises foi o RStudio.

## RESULTADOS

Foram avaliados 3490 prontuários, dos quais n=915 foram incluídos no estudo, em virtude de apresentarem o teste para COVID-19 positivo. A idade média dos participantes foi de  $49,4 \pm 20$  anos, sendo que o mais jovem possuía apenas 1 mês de vida, ao passo que o mais velho possuía 95 anos. O sexo feminino representou 53,2% dos participantes, e a raça branca foi predominante (66,2%), seguida pela parda (28,1%), negra (5,4%), e amarela (0,3%) (Tabela

1). A prevalência de evento vascular na internação foi de 1,4%, sendo que, destes, 9 (69,2%) foi tromboembolismo pulmonar, 2 (15,4%) trombose arterial e 2 (15,4%) trombose venosa profunda.

**Tabela 1.** Características dos participantes (n=915).

Variável	Opções	N (%)
Idade (anos) (n=910)	Média ± DP	49,4 ± 20
	Mínimo	0.1 (1 mês)
	Máximo	95
Sexo (n=908)	Masculino	425 (46,8%)
	Feminino	483 (53,2%)
Raça (n=890)	Amarela	3 (0,3%)
	Branca	589 (66,2%)
	Negra	48 (5,4%)
	Parda	250 (28,1%)
Evento vascular na internação (n=905)	Sim	13 (1,4%)
	Não	892 (98,6%)
Tipo de evento vascular (n=13)	Tromboembolismo pulmonar	9 (69,2%)
	Trombose arterial	2 (15,4%)
	Trombose venosa profunda	2 (15,4%)
Óbito (n=905)	Sim	128 (14,1%)
	Não	777 (85,9%)

As odds ratio (OR) para os desfechos de evento vascular e de óbito foram calculadas, considerando como co-variáveis para o ajuste do modelo a idade, o sexo e a raça dos participantes (Tabela 2). Nenhuma dessas variáveis se mostrou significativa para a ocorrência de eventos vasculares na internação. Já para o desfecho de

óbito, apenas a idade se mostrou significativa (OR = 1,047 (1,035; 1,060); p<0,001). Esse valor de OR indica que, a cada ano que se aumenta na idade dos participantes, a chance de óbito aumenta em 4,7%.

**Tabela 2.** Razões de chances e intervalos de 95% de confiança para óbito e desfecho vascular (tromboembolismo).

Co-variável	Evento vascular		Óbito	
	OR (IC 95%)	P-valor	OR (IC 95%)	P-valor
Idade	1,004 (0,977; 1,032)	0,783	1,047 (1,035; 1,060)	<0,001*
Sexo (masculino)	1,668 (0,368; 7,571)	0,507	1,303 (0,799; 2,126)	0,289
Raça (Branca)	3,203 (0,706; 14,537)	0,131	0,910 (0,464; 1,787)	0,784

## DISCUSSÃO

No dia 05 de maio de 2023, a Organização Mundial da Saúde declarou o fim da emergência sanitária global referente a COVID-19, o que não significa o fim da pandemia, mas sim o encerramento do período mais crítico, quando os óbitos pela infecção respiratória continuavam em ascensão<sup>14</sup>.

Embora o Brasil, e quase todos os países do mundo ainda registrem casos diários, estes são em menor quantidade e os índices de mortalidade caíram expressivamente em todo o mundo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2023), entretanto, as marcas deixadas por essa pandemia dificilmente serão esquecidas, dada sua magnitude, sua mortalidade e os impactos socioeconômicos pelo mundo.

No período escolhido para conduzir este estudo retrospectivo, o Brasil acumulou mais de 12 milhões de casos, com cerca de 310 mil óbitos decorrentes da COVID-19. Somente no Estado de São Paulo, foram mais de 2,4 milhões de infectados até o final do mês de março de 2021, com mais de 71 mil óbitos acumulados ao final do mesmo período<sup>15</sup>.

Em relação às complicações vasculares observadas relacionadas à COVID-19, os estudos disponíveis na literatura ainda são escassos; ainda se caminha na penumbra em relação aos desfechos, sobretudo no período pós-infecção pelo coronavírus, haja visto que pouco tempo se passou desde o início da pandemia. O que se sabe até agora é que uma boa parte dos pacientes apresentam sintomas meses após a resolução do quadro infeccioso, mas complicações vasculares não estão entre as mais prevalentemente observadas<sup>16</sup>.

Nos dados obtidos de 905 dos 915 pacientes confirmados por exames laboratoriais com COVID-19, apenas 13 desenvolveram, concomitante a infecção viral, algum evento vascular, sendo o tromboembolismo pulmonar o mais frequente, presente em 9 pacientes, o que representa mais de 69% das complicações vasculares observadas.

Uma justificativa plausível para esse número expressivo frente as demais complicações seriam os mecanismos utilizados pelo coronavírus para entrar nas células de seus hospedeiros; a predileção pelos receptores de angiotensina-2, abundantemente presentes em células do trato respiratório, favorece a instalação do vírus nessa região, onde põe em

atividade seus mecanismos de lesão endotelial e hipercoagulabilidade<sup>7,8,9</sup>.

As outras únicas duas complicações observadas foram trombose venosa profunda e trombose arterial, que juntas corresponderam a cerca de 31% das complicações vasculares observadas. Freitas et al., 2020, menciona as alterações na cascata de coagulação e as perturbações em componentes sensíveis pró-coagulantes que vão ao encontro das complicações observadas, visto que em ambas a fisiopatologia envolve o aumento da atividade pró-coagulante, seja pela atividade do vírus, ou pela imobilização prolongada decorrente da internação.

Os demais dados obtidos, referentes a demografia, como sexo e raça, correspondem à realidade da região em que se encontra o hospital terciário alvo do estudo; no Estado de São Paulo, há população branca corresponde a cerca de 63,9% dos habitantes, e dos casos confirmados no período selecionado, 66,2% eram brancos<sup>17</sup>.

De acordo com as análises estatísticas realizadas, a chance de desenvolver complicações vasculares independe da raça, sexo ou outras variáveis analisadas neste estudo. Contudo, como esperado, e observado em outros estudos, a chance de mortalidade sobre expressivamente com a idade.

As análises estatísticas não deixam margem para dúvida; neste estudo, além de raras, as complicações vasculares não mostraram maior incidência em homens ou mulheres, e não houve diferença significativa entre raças e faixas etárias, portanto, um perfil epidemiológico que tenha se mostrado mais propenso a desenvolver tais complicações não se evidenciou claramente. Embora esta coorte tenha analisado mais de 3 mil pacientes, um número considerável, seria necessário fazer um estudo mais ampliado, para que mais pacientes com complicações vasculares fossem identificados; isso poderia auxiliar na melhor identificação de um perfil de paciente mais predisposto às complicações vasculares de acordo com as variáveis escolhidas.

Concluimos que há poucos estudos amplos na literatura recente sobre os desfechos vasculares observados em pacientes com complicações da COVID-19, e parte disso se deve ao curto período que se transcorreu entre o início dos casos e o momento atual; sobretudo no Brasil, as informações desses pacientes foram,

em grande parte, registradas em prontuários manuais, o que dificulta a captação de informações e onera tempo e recursos. Contudo, obtivemos resultados positivos, que reforçam a necessidade de compreender melhor essa doença tão nova e já com um impacto tão grande em nossa sociedade, e com a qual possivelmente iremos conviver por longos anos, o que torna indispensável sua compreensão integral.

### CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver qualquer potencial conflito de interesse que possa interferir na imparcialidade deste trabalho científico.

### REFERÊNCIAS

1. Lima CMAO. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). *Radiologia Brasileira*. 2020;53(2):5-7. doi: <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1>
2. Brito SBP, Braga IO, Cunha CC, Palácio, MAV, Takenami, I. Pandemia da COVID-19: o maior desafio do século XXI. *Revista Visa em Debate*. 2020;8(2):54-63. doi: <https://doi.org/10.22239/2317-269x.01531>
3. Boston Public Health Commission (Boston). Mers (Middle East Respiratory Syndrome) [Internet]. Boston, Ma; 2015 [updated 2022 may 03].
4. Cavalcante JR, Cardoso-Dos-Santos AC, Bremm JM, Lobo AP, Macário EM, Oliveira WK, et al. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2020;29(4):e2020376. doi: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000400010>
5. Campos MR, Schramm JMA, Emmerick ICM, Rodrigues JM, Avelar FG. Carga de doença da COVID-19 e suas complicações agudas e crônicas: reflexões sobre a mensuração (DALY) e perspectivas no Sistema Único de Saúde. *Cadernos de Saúde Pública*. 2020;36(11):e00148920. doi: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00148920>
6. Galvão MHR, Roncalli AG. Fatores associados a maior risco de ocorrência de óbito por COVID-19: análise de sobrevivência com base em casos confirmados. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2020;23:e200106. doi: <https://doi.org/10.1590/1980-549720200106>
7. Freitas ALGC, Santos MS, Santos JAB. Complicações vasculares pós COVID-19. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021;4(3):13090-13105. doi: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n3-262>
8. Peña JA, González NY, Cruz FC, Pinzón-Flórez C, Barrero-Garzón L, De-La-Hoz-Siegler I, et al. Colombian consensus for the prevention, diagnosis and treatment of thrombotic conditions in adult patients with COVID-19: applying GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks. *Acta Medica Colombiana*. 2021;46(1).
9. Scholz JR, Lopes MAC, Saraiva JFK, Colombo FC. COVID-19, sistema renina-angiotensina, enzima conversora de angiotensina 2 e nicotina: qual a inter-relação? *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2020;115(4):708-711. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20200653>
10. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Critical Care Medicine Journal*. 2020;20(30). doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000004458>
11. Bílková S, Hirmerová J. Koagulopatie asociované s onemocněním COVID-19. *Vnitřní lékařství*. 2020;66(7):402-408. doi: <https://doi.org/10.36290/vnl.2020.118>
12. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-I, Li J, et al. Proeminent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020;58(7):1116-1120. doi: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>
13. Barros BC, Maia AB, Marques MA, Prette-Junior PR, Fiorelli SKA, Cerqueira FC. A atuação da angiologia e da cirurgia vascular na pandemia de COVID-19. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. 2020;47:e20202595. doi: <https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20202595>
14. OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. OMS declara fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à COVID-19. Washington: OPAS; 2023 mai. 05. Disponível

em: <https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente>.

15. Ministério da Saúde (Brasil). Covid-19 Casos e Óbitos. [atualizado 2023 nov.]. Disponível em: [https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19\\_html/covid-19\\_html.html](https://infoms.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html)

16. Hachul D, Almeida T, Scanavacca M. Post-COVID Dysautonomias: The Importance of Early Recognition and Implementation of Recovery Programs. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2023;120:e20230110. doi: <https://doi.org/10.36660/abc.20230110>

17. SEADE. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. Retratos de São Paulo. São Paulo: Fundação Seade. Disponível em: <http://produtos.seade.gov.br/produtos/retratosd esp/view/index.php?indId=5&temald=1&loclId=1000>.