

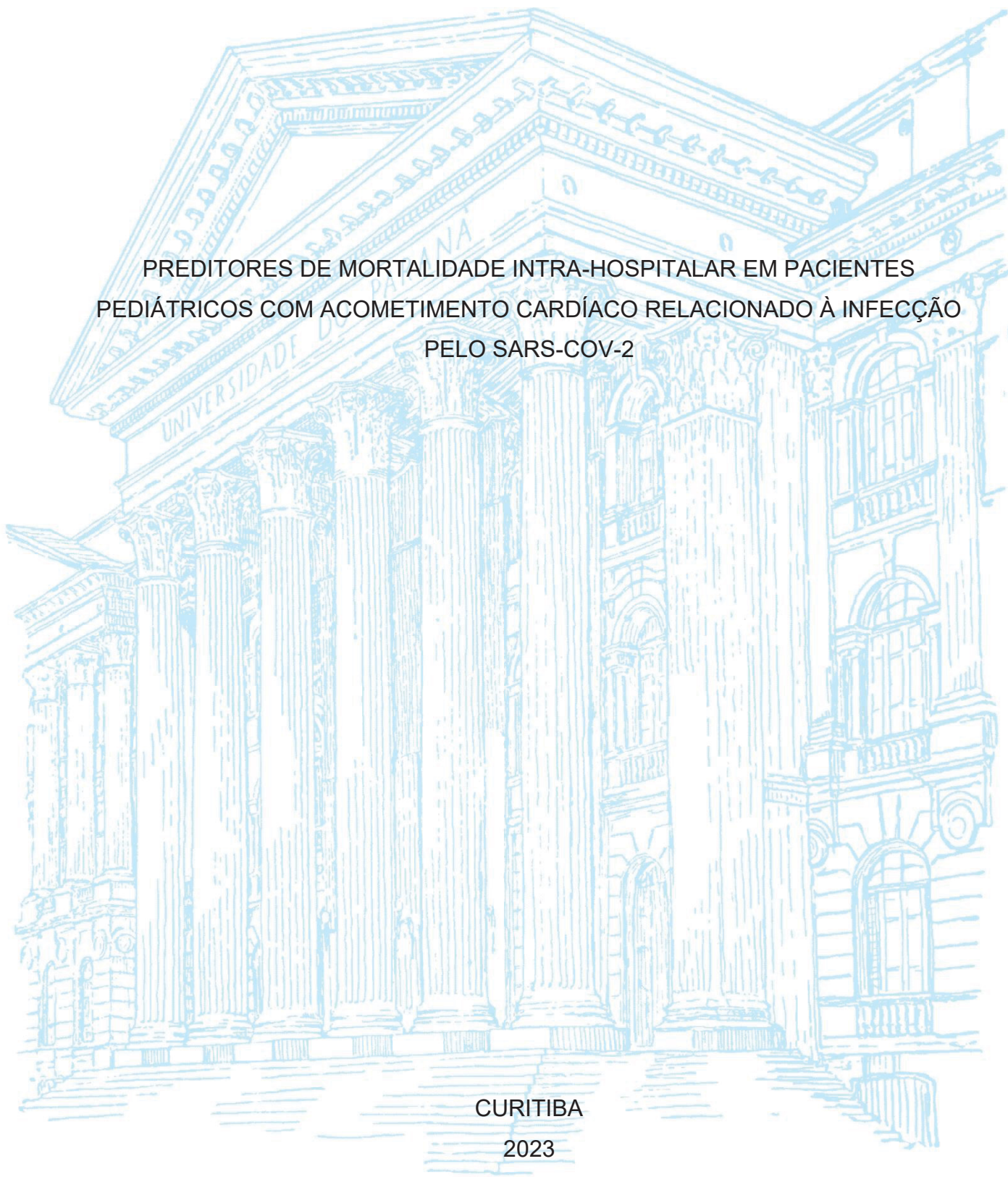
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CÉSAR AUGUSTO DE OLIVEIRA SOUZA FILHO

PREDITORES DE MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS COM ACOMETIMENTO CARDÍACO RELACIONADO À INFECÇÃO
PELO SARS-COV-2

CURITIBA

2023



CÉSAR AUGUSTO DE OLIVEIRA SOUZA FILHO

PREDITORES DE MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS COM ACOMETIMENTO CARDÍACO RELACIONADO À INFECÇÃO
PELO SARS-COV-2

Dissertação apresentada ao curso de Mestrado em Medicina Interna e Ciências da Saúde, no setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Emilton Lima Júnior

CURITIBA - PR

2023

S729 Souza Filho, César Augusto de Oliveira
Preditores de mortalidade intra-hospitalar em pacientes
pediátricos com acometimento cardíaco relacionado à infecção pelo
Sars-cov-2 [recurso eletrônico] / César Augusto de Oliveira Souza
Filho. – Curitiba, 2023.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em
Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade
Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Emilton Lima Júnior

1. Cardiopatias – Crianças. 2. Covid-19. 3. SARS-CoV-2.
4. Mortalidade da criança. I. Lima Júnior, Emilton. II. Programa de
Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde.
Universidade Federal do Paraná. III. Título.

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **CÉSAR AUGUSTO DE OLIVEIRA SOUZA FILHO** intitulada: "**PREDITORES DE MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ACOMETIMENTO CARDÍACO RELACIONADO À INFECÇÃO PELO SARS-COV-2.**", sob orientação do Prof. Dr. EMILTON LIMA JUNIOR, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 05 de Abril de 2023.

Assinatura Eletrônica

05/04/2023 16:09:10.0

EMILTON LIMA JUNIOR

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

09/04/2023 15:47:32.0

VICTOR HORACIO DE SOUZA COSTA JUNIOR

Avaliador Externo (PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

06/04/2023 10:57:28.0

GUSTAVO LENCI MARQUES

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico esta dissertação à minha esposa Jéssica pelo apoio incondicional e constante incentivo. Sem seu amor, paciência e companheirismo nada faria sentido.

RESUMO

O acometimento cardíaco relacionado à infecção pelo COVID-19 está associado a uma maior mortalidade em todas as idades. Esses pacientes apresentam um quadro clínico mais grave, com maior necessidade de internamento em Unidades de Terapia Intensiva, maior necessidade de drogas vasoativas, mais alterações em marcadores inflamatórios e marcadores de injúria miocárdica. No entanto, como existem poucos trabalhos publicados sobre a população pediátrica, ainda pouco se sabe sobre os fatores de risco para mortalidade. Este estudo tem como objetivo identificar os preditores de mortalidade intra-hospitalar entre os pacientes pediátricos hospitalizados com acometimento cardíaco secundário à infecção pelo COVID-19. Foi realizado um estudo observacional, longitudinal e prospectivo mediante uma avaliação cardíaca em todos os pacientes internados entre março de 2020 e junho de 2021 em um hospital terciário exclusivamente pediátrico de referência. Um total de 1103 pacientes pediátricos consecutivos testaram positivo para COVID-19 e, desses, 232 necessitaram de internamento. Todos os internados passaram por avaliação cardíaca com eletrocardiograma, ecocardiograma e dosagem de marcadores de injúria miocárdica. Dos pacientes internados, 88 foram diagnosticados com acometimento cardíaco, porém um paciente se recusou a participar do estudo e, portanto, 87 pacientes foram incluídos. A mediana de idade foi de dois anos (zero a 18 anos), 50 pacientes eram do sexo masculino (57%), 38% apresentavam alguma comorbidade no momento do diagnóstico, 45 pacientes necessitaram de internamento em UTI (53%) e a mortalidade foi de 12% (n=11). Durante avaliação cardíaca, 63% apresentaram elevação de troponina, 65% elevação de CKMB, 81% apresentaram alterações eletrocardiográficas e 22% apresentaram alterações no ecocardiograma. Pacientes com altos níveis séricos de marcadores inflamatórios apresentaram maior mortalidade, mas não foram preditores de mortalidade significativos em análise multivariada. Pacientes sem comorbidades prévias no momento do internamento tiveram menos chance de óbito tanto na análise univariada quanto na análise multivariada. Os achados no presente estudo indicam que a presença de comorbidades pré-existentes no momento do diagnóstico são um preditor independente de mortalidade intra-hospitalar. Estes achados podem contribuir para um melhor entendimento da importância do sistema cardiovascular e suas complicações na fisiopatologia da infecção pelo COVID-19 e indicam uma necessidade de avaliação cardíaca de todos os pacientes que necessitam de internamento.

Palavras-chave: comprometimento cardíaco; COVID-19; SARS-CoV-2; preditores de mortalidade

ABSTRACT

Myocardial injury due to COVID-19 infection is associated with higher mortality rates at all ages. These patients have a more severe clinical presentation, higher intensive care unit admissions and use of vasoactive drugs, in addition to greater levels of inflammatory and cardiac markers. However, given the smaller number of papers regarding pediatric patients, there is still scarce data about mortality predictors in this population. This study aims to identify independent predictors of in-hospital death among pediatric patients hospitalized with myocardial injury related to COVID-19. This is an observational, prospective and longitudinal study of pediatric patients that were hospitalized between March 2020 and June 2021 in a tertiary pediatric hospital. A total of 1103 consecutive pediatric patients tested positive for COVID-19, and 232 were admitted. All patients underwent cardiac evaluation with electrocardiogram, echocardiogram, and cardiac markers. Of these patients, 88 were diagnosed with myocardial injury but 1 patient refused to participate, therefore 87 patients were included in the study. The median age at the time of diagnosis was 2 years (0-18), 50 patients were male (57%), 38% had pre-existing comorbidities, 45 patients were admitted to the intensive care unit (53%), and the mortality was 12% (n=11). Cardiac evaluation has revealed high levels of troponin I in 63%, CK-MB above reference levels in 65%, electrocardiogram and echocardiogram abnormalities in 81% and 22% respectively. We found that high levels of inflammatory markers had higher mortality, but they haven't emerged as significant predictors of mortality when adjusted for other variables. Patients without pre-existing comorbidities were less likely to die in both univariate and multivariate analysis. Our findings may help healthcare providers better understand the cardiac implications of COVID-19 and define the necessity of cardiac surveillance amongst hospitalized pediatric patients.

Keywords: Myocardial injury; COVID-19; SARS-CoV-2; Death predictors

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO.....	24
GRÁFICO 1 - PACIENTES INTERNADOS, COM ACOMETIMENTO CARDÍACO E ÓBITOS POR MESES DE ESTUDO.....	26
GRÁFICO 2 - NÚMERO DE NOVOS CASOS DE COVID-19 EM TODO O TERRITÓRIO NACIONAL PELO TEMPO ENTRE OS MESES DE MARÇO DE 2020 E AGOSTO DE 2021.....	26
FIGURA 2 - COMPARAÇÃO ENTRE NÍVEL SÉRICO DE D-DÍMERO ENTRE PACIENTES VIVOS E PACIENTES QUE FORAM A ÓBITO.....	30
FIGURA 3 - COMPARAÇÃO ENTRE NÍVEL SÉRICO DE PROTEÍNA C REATIVA ENTRE PACIENTES VIVOS E PACIENTES QUE FORAM A ÓBITO...	31

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA.....	25
TABELA 2 - COMORBIDADES PRESENTES AO DIAGNÓSTICO.....	27
TABELA 3 - CARACTERÍSTICAS DOS EXAMES LABORATORIAIS.....	28
TABELA 4 - EXAMES COMPLEMENTARES REALIZADOS DURANTE AVALIAÇÃO CARDÍACA.....	29
TABELA 5 - COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES QUE FORAM A ÓBITO E PACIENTES QUE RECEBERAM ALTA HOSPITALAR.....	30
TABELA 6 - MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA PARA ANÁLISE DE VARIÁVEIS QUANTO AO DESFECHO ÓBITO.....	32

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
3	OBJETIVOS	20
3.1	OBJETIVO GERAL	20
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
4	MATERIAIS E MÉTODOS	21
4.1	TIPO DE PESQUISA	21
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	21
4.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	21
4.4	IDENTIFICAÇÃO VIRAL	21
4.5	DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DE TROPONINA	21
4.6	METODOLOGIA PROPOSTA.....	22
4.7	VARIÁVEIS ANALISADAS.....	22
4.8	ÉTICA.....	23
4.9	ANÁLISE DE DADOS.....	23
5	RESULTADOS	24
6	DISCUSSÃO	33
6.1	MORTALIDADE	33
6.2	COMORBIDADES	34
6.3	MARCADORES INFLAMATÓRIOS E MARCADORES DE INJÚRIA MIOCÁRDICA .	35
6.4	ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS E ECOCARDIOGRÁFICAS.....	37
7	LIMITAÇÕES	38
8	CONCLUSÕES	39
	REFERÊNCIAS	40
	APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	43
	APÊNDICE 2 – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CRIANÇAS ACIMA DE 6 ANOS E MENORES DE 12 ANOS	48
	APÊNDICE 3 – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CRIANÇAS ACIMA DE 12 ANOS	54
	APÊNDICE 4 – ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO.....	58

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome Respiratória Aguda causada pelo vírus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) foi descrita inicialmente na cidade de Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China (1). Esse quadro infeccioso foi considerado inicialmente uma pneumonia simples, porém altamente contagiosa, posteriormente ganhou status de pandemia e segundo dados oficiais da Organização Mundial de Saúde é responsável por mais de 36 milhões de casos confirmados e de quase 690 mil óbitos até dezembro de 2022 somente no Brasil (2,3).

Esse vírus é da mesma família e possui receptores semelhantes aos historicamente já descritos SARS-CoV (*severe acute respiratory syndrome coronavirus*) e MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*) (4,5). Conforme descrito nas epidemias anteriores, a epidemia por SARS-CoV já evidenciou casos de hipotensão, arritmias cardíacas e até morte súbita em 2002, com uma taxa de mortalidade em torno de 10%. Já a epidemia por MERS-CoV em 2012 teve uma taxa de mortalidade mais alta, chegando a 60% nos casos iniciais e permanecendo em torno de 35% durante todo o período de transmissibilidade. Nesta última epidemia foram relatados insuficiência renal em 40% dos pacientes, insuficiência hepática em 31% e arritmias cardíacas em 16% (4).

Apesar de geneticamente distinto, o vírus SARS-CoV-2 possui domínios de ligação (proteína spike) ao receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA-2) semelhantes aos SARS-CoV e MERS-CoV, utilizando essa ligação para invasão pulmonar devido à grande expressão de ECA-2 nos pneumócitos em todo o trato respiratório inferior. Esse achado tem grande impacto na fisiopatologia da infecção deste vírus, visto que a ECA-2 também possui grande expressão em outros lugares como coração, intestino curto, endotélio venoso e rins, podendo gerar acometimento nestes tecidos. Além disso, o vírus também ativa esse receptor ao se ligar e converte a angiotensina II em angiotensina 1-7, o que promove um efeito vasodilatador (5). Em crianças, acredita-se que o desenvolvimento, função e atividade dos receptores de ECA-2 são menores, o que levaria a uma apresentação clínica mais branda (6).

Além da ativação da ECA-2, o vírus causa uma intensa liberação de citocinas como a interleucina (IL) 1 e IL-6, modificando o endotélio e estimulando a liberação de agentes pró-inflamatórios locais, atraindo células do sistema imune, o que aumenta a permeabilidade endotelial e o potencial trombótico da camada íntima. Durante a

infecção pelo SARS-CoV-2, o endotélio também expressa mais fator inibidor de plasminogênio-I, mais fator tissular e mais fator de von Willebrand, criando um estado de pró-coagulação difusa (7).

A infecção causada pelo coronavírus-19 (COVID-19) apresenta sintomas inespecíficos similares a outros quadros infecciosos respiratórios como febre, tosse, mialgia e cansaço porém pode evoluir com complicações como insuficiência respiratória hipoxêmica, insuficiência renal, lesão miocárdica aguda e sepse por infecções secundárias (1,8). Em todas as idades, a maioria dos casos ocorre de maneira leve, sem necessidade de internamento ou aparecimento de complicações (8,9).

Na população pediátrica, o quadro clínico pode variar consideravelmente. Em abril de 2020, os primeiros relatos de uma doença Kawasaki-like foram descritos na população pediátrica do Reino Unido, quando foram caracterizadas como uma síndrome com resposta inflamatória grave, denominada Síndrome de Resposta Inflamatória Multissistêmica ou *Multisystem Inflammatory Syndrome in Children* (MIS-C). As crianças apresentaram febre, hipotensão, acometimento de múltiplos órgãos e marcadores inflamatórios notadamente elevados (10–12). Recentemente os critérios para o diagnóstico de MIS-C foram atualizados pelo órgão americano Center for Disease Control (CDC) com o objetivo de reduzir os falsos diagnósticos de outras síndromes inflamatórias e de reduzir a complexidade do diagnóstico para facilitar o uso dos critérios pelos profissionais de saúde (13).

A apresentação dessa síndrome ocorre normalmente duas a quatro semanas após a infecção pelo vírus SARS-CoV2 e o quadro clínico pode variar, sendo as manifestações gastrointestinais as mais comuns (87% das crianças), seguidas por manifestações muco-cutâneas (71%), respiratórias (47%) e neurológicas (22%). Alguns pacientes apresentam quadros clínicos compatíveis com abdome agudo como apendicite, obstrução intestinal ou adenite mesentérica. Nesses pacientes, as manifestações respiratórias graves são incomuns (12,14).

As alterações laboratoriais mais frequentes causadas pelo COVID-19 são linfopenia, leucocitose, aumento nos níveis de D-dímero, proteína C reativa e Desidrogenase Láctica, além de níveis reduzidos de albumina sérica e hemoglobina (15). Crianças mais graves apresentam alterações mais evidentes de disfunção de órgãos como aumento de transaminases hepáticas, creatinina e redução de plaquetas

ou de inflamação como aumento de proteína C reativa, D-dímero, ferritina e procalcitonina além de redução dos níveis séricos de albumina (8).

Tanto pacientes adultos como a população pediátrica podem manifestar lesões cardíacas decorrentes do COVID-19. Em pacientes adultos foi observada uma maior prevalência de injúria miocárdica nos pacientes que necessitaram de internamento, chegando a 62% dos pacientes internados, apresentando maiores níveis de marcadores séricos inflamatórios, maiores alterações eletrocardiográficas e maiores sinais de disfunção cardíaca ao ecocardiograma (16). Dentre as lesões cardíacas possíveis, já foram descritas insuficiência cardíaca, arritmias, miocardite e dilatação coronariana (17,18).

O mecanismo responsável pelo acometimento cardíaco envolve diversos fatores. A infecção respiratória aguda induz um estresse oxidativo sistêmico, que causa danos diretos aos cardiomiócitos, resultando em acidose intracelular. Além disso, a ativação viral do receptor da ECA-2 no coração leva à desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, resultando em aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio, remodelamento cardíaco e uma resposta inflamatória exacerbada, com infiltração direta de monócitos no miocárdio (5,16,19).

Os principais achados das biópsias pós-morte do miocárdio de pacientes com COVID-19 revelam edema intersticial miocárdico, acumulação de mastócitos e aumento de citocinas inflamatórias, apoptose e fibrose em comparação com os controles. A expressão aumentada de moléculas como ICAM-1 e IL-6 indica ativação inflamatória, o que, juntamente com a presença elevada de mastócitos, pode explicar o aumento da permeabilidade capilar, vazamento microvascular e o subsequente desenvolvimento de edema intersticial no miocárdio. A expressão elevada de MMP-9, CD163, IL-4 e IL-6 demonstra a presença de resposta inflamatória no tecido miocárdico. Observou-se também a apoptose das células endoteliais, sugerindo a ocorrência de pirólise, uma forma específica de apoptose inflamatória que ocorre frequentemente em infecções por patógenos intracelulares, como o SARS-CoV-2 (20).

A presença de partículas de SARS-CoV-2 nas células endoteliais e a alta concentração de caspase-1 nas proximidades dessas células confirmam a infecção endotelial, a pirólise e a lesão endotelial. A ativação endotelial e a resposta imune também são evidenciadas pelo aumento da expressão de IL-6 e ICAM-1, o que resulta no recrutamento e resposta das células imunes. A disfunção microvascular resultante

pode levar a complicações como trombose, arritmias cardíacas e fibrose miocárdica. (20).

Em adultos, 20 a 36% dos pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV2 que necessitaram de internamento evoluem com algum tipo de lesão em miocárdio e esses pacientes possuem maior mortalidade, maiores níveis séricos de marcadores inflamatórios mais alterações ecocardiográficas quando comparados com pacientes infectados pelo mesmo vírus sem elevação de troponina cardíaca (16,17). A presença de doença cardiovascular prévia como hipertensão ou aterosclerose foi fator de risco significativo para o aumento da troponina e para um pior prognóstico (5).

A prevalência de arritmias nesses pacientes está entre 6% e 17% dos casos, com maior prevalência naqueles que necessitam de cuidados intensivos, podendo apresentar arritmias graves como taquicardias ventriculares malignas. Esses distúrbios podem ser consequências diretas da infecção viral, dos efeitos deletérios causados pela doença sistêmica ou reações adversas causadas por medicações (17,21).

O acometimento cardíaco em crianças pode se manifestar com ou sem MIS-C. Normalmente, os pacientes com MIS-C apresentam quadro clínico mais grave, com acometimento de múltiplos órgãos e apresentam maior chance de mortalidade, porém a apresentação clínica da infecção pelo COVID-19 sem MIS-C também pode levar a quadros graves com internamento em UTI e ao óbito (6).

Dentre as alterações eletrocardiográficas observadas em pacientes com MIS-C, o aumento do intervalo PR foi observado em 20% dos pacientes pediátricos e quase a totalidade desses evoluiu com bloqueios atrioventriculares de segundo ou terceiro grau. Essa alteração também foi observada com maior frequência em pacientes que necessitaram de cuidados intensivos (18).

Além da investigação com eletrocardiograma, o ecocardiograma é uma excelente ferramenta diagnóstica que consegue quantificar a severidade do acometimento cardíaco com a avaliação da função cardíaca, além de caracterizar outros possíveis achados da MIS-C: alterações coronarianas (aumento de refringência ou dilatação), regurgitação mitral ou derrame pericárdico (22).

A investigação de pacientes com acometimento cardíaco também deve incluir a ressonância magnética cardíaca. Este exame consegue quantificar a função miocárdica além de caracterizar o tecido cardíaco sem a utilização de radiação e atualmente é o exame padrão-ouro para a investigação e acompanhamento de

pacientes com miocardite por qualquer etiologia (22). Sua disponibilidade, porém, ainda é limitada, principalmente para pacientes pediátricos que necessitam de sedação e pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde.

A presença de comorbidades já foi associada com uma manifestação mais grave da infecção pelo SARS-CoV2 tanto em adultos como em crianças, com maior risco de internamento em UTI e pior prognóstico (11,23). A presença de comorbidades como diabetes e obesidade já foram associadas a maior chance de mortalidade no Brasil (24,25).

2 REVISÃO DA LITERATURA

Oliveira *et al.* (2021) revisou o Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (SIVEP-Gripe), avaliando todos os pacientes menores de 20 anos com RT-PCR positivo para COVID-19 entre 16 de fevereiro de 2020 e 9 de janeiro de 2021. Este estudo evidenciou uma taxa de mortalidade de 7,6%, com uma chance de mortalidade aumentada em crianças abaixo de dois anos ou adolescentes acima de 12 anos, em crianças de origem indígena, em pacientes da região nordeste ou norte comparados à região sudeste. Pacientes com doenças prévias no momento do diagnóstico também tinham uma maior chance de mortalidade, apresentando uma razão de risco de 2,96 ($p < 0,0001$) para uma comorbidade, 4,96 ($p < 0,0001$) para duas comorbidades e 7,28 ($p < 0,0001$) para três ou mais comorbidades. Vale ressaltar que 23,8% dos casos necessitaram de internamento em UTI, com uma mediana de tempo de UTI de cinco dias e 10% necessitaram de ventilação mecânica invasiva (9).

Ao realizar um estudo ecológico sobre os óbitos causados por COVID-19 em pacientes abaixo de 19 anos no estado de Sergipe, Lopes *et al.* (2020) relatou que os 37 óbitos incluídos no estudo correspondem a uma taxa de mortalidade de 4,87 mortes a cada 100.000 habitantes naquela faixa etária. Em pacientes menores que um ano, a taxa de mortalidade foi a mais alta, correspondendo a 44,1 mortes a cada 100.000 habitantes. Neste estudo, 95% dos óbitos ocorreram em hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS), a mediana de tempo entre admissão e o óbito foi de três dias e 38% das crianças que foram a óbito não foram internadas em UTI (26).

Na Índia, Sharma *et al.* (2022) realizou uma revisão dos óbitos por COVID-19 em pacientes de zero a 12 anos entre abril de 2020 e junho de 2021, encontrando uma mortalidade de 9,9% dos pacientes internados. Este estudo também mostrou uma alta incidência de comorbidades entre os pacientes que foram a óbito, influenciando diretamente na causa da morte. Como a metodologia incluiu todos os pacientes internados que tiveram a detecção do vírus por RT-PCR, nem todos foram a óbito por sintomas associados ao vírus, o que pode ter superestimado a mortalidade deste estudo (27).

Em estudo realizado no Irã, Sedighi e colaboradores realizaram um estudo retrospectivo em 15 hospitais, incluindo pacientes entre zero e 15 anos de idade e encontraram uma mortalidade de 18%. Pacientes menores que um ano tiveram maior chance de internamento em UTI, enquanto a presença de comorbidades no momento

do diagnóstico foi o fator mais associado à necessidade de internamento em UTI, choque, arritmia, insuficiência renal, síndrome de angústia respiratória aguda, injúria miocárdica e morte (23).

Alguns trabalhos realizados em adultos também consideraram as mesmas variáveis como causas de óbitos. Uma revisão narrativa com foco em pacientes adultos realizada por Levett *et al.* (2021) discutiu o papel da ECA-2 na fisiopatologia da infecção pelo COVID-19 e relatou que a presença de comorbidades, principalmente comorbidades cardíacas, levam a apresentações clínicas mais graves, porém a idade é um importante fator de confusão, visto que pacientes mais velhos possuem maior tendência a ter hipertensão e doença arterial coronariana (5). Fang *et al.* (2020) propôs que a expressão aumentada de ECA-2 em pacientes com diabetes tipo I e II e o uso de medicamentos inibidores da ECA ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) em pacientes hipertensos facilitam a invasão viral e aumentam a gravidade da doença (28).

Ao tentar avaliar os preditores de mortalidade, Harmouch *et al.* (2021) realizou um estudo retrospectivo e avaliou adultos de um hospital terciário nos Estados Unidos, encontrando uma mortalidade de 14,4%, necessidade de internamento em UTI de 24,3% e de ventilação mecânica de 19,9%. Neste estudo, os autores compararam dados clínicos e laboratoriais para avaliar preditores de gravidade e de mortalidade, utilizando análise univariada e multivariada. Idade e injúria miocárdica foram os únicos preditores independentes de mortalidade em pacientes com ou sem comorbidades. Índice de massa corporal e marcadores inflamatórios como ferritina, d-dímero e procalcitonina foram preditores de necessidade de UTI e necessidade de ventilação mecânica invasiva (29).

Duerr *et al.* (2020) avaliou 19 pacientes adultos com COVID-19 em hospital na Alemanha para tentar descobrir preditores de injúria miocárdica ou de mortalidade. Foi realizada triagem cardíaca de todos os pacientes com ecocardiograma transtorácico, ressonância magnética cardíaca, coleta de marcadores inflamatórios e marcadores de injúria miocárdica. Este estudo evidenciou que a presença de derrame pericárdico foi preditor de injúria cardíaca e de mortalidade, aparecendo antes da elevação das marcadores de injúria miocárdica, sugerindo a realização de ecocardiograma na admissão de todos os pacientes com COVID-19 e necessidade de internamento. Também foi descrito que as células T CD8+ estavam elevadas em

detrimento das células T reguladoras e de monócitos no momento do diagnóstico, o que também poderia ser preditor de mortalidade (30).

Diversos estudos tentaram estabelecer o papel dos marcadores de injúria miocárdica e dos marcadores inflamatórios na investigação desses casos. Um estudo multicêntrico realizado por Garcia de Gadiana-Romualdo *et al.* (2021) angariou dados de 32 hospitais na Espanha e avaliou o papel da troponina cardíaca na infecção pelo COVID-19. Este estudo incluiu apenas pacientes acima de 14 anos e utilizou valores de corte acima do percentil 99 para cada sexo. Foi verificado que ambos os tipos de troponina, T e I, foram fatores preditores independentes para mortalidade em 30 dias (31). Em metanálise realizada por Lippi *et al.* (2020), o aumento do nível sérico de troponina cardíaca (I) foi associado a acometimento cardíaco e apresentação clínica mais graves (32).

Em revisão realizada por Bavishi *et al.* (2020) com foco em pacientes adultos, foi encontrada uma prevalência de injúria miocárdica de 20%, variando de 5% a 38% nos estudos incluídos. Os autores relatam que a elevação de marcadores cardíacos como troponina ou creatina fosfoquinase MB (CKMB) é comum e podem ser utilizados para estratificação de risco (33). Em estudo retrospectivo, Maio *et al.* (2022) analisou o papel da troponina I como preditor de gravidade e mortalidade em pacientes adultos internados por COVID-19. Foi descrito que a mortalidade intra-hospitalar foi consideravelmente menor nos pacientes que tinham valores basais de troponina normais no momento do internamento (34).

Hollenberg *et al.* (2022) realizou análise de pacientes adultos com instabilidade hemodinâmica secundária à infecção pelo COVID-19, comparando parâmetros ecocardiográficos e laboratoriais. Este estudo descreveu uma mortalidade de 77% e realizou coleta de troponina sete dias após a realização do primeiro ecocardiograma. Os pacientes com fração de ejeção reduzida no primeiro ecocardiograma possuíam troponina significativamente elevada após sete dias, porém não houve diferença significativa em relação ao índice cardíaco (35).

Grande parte dos artigos que discutem o papel das alterações laboratoriais na população pediátrica trazem o foco em pacientes com MIS-C. Em estudo retrospectivo realizado na Turquia com pacientes até 18 anos de idade, Güllü *et al.* (2021) avaliou os marcadores cardíacos quanto sua capacidade de predizer MIS-C. Este estudo incluiu 320 pacientes pediátricos e encontrou uma sensibilidade de 100% e especificidade de 93% para pro-BNP acima de 282ng/L, uma sensibilidade de 80% e

especificidade de 77% para CKMB acima de 2,97 µg/L, uma sensibilidade de 60% e uma especificidade de 99% para troponina I acima de 0,03 µg/L. Neste estudo, 80% dos pacientes com MIS-C tinham injúria miocárdica e apresentavam níveis de pro-BNP oito vezes mais altos do que os pacientes sem MIS-C. Também foram avaliados marcadores inflamatórios sem diferenças significativas entre o grupo com e sem MIS-C. Vale ressaltar que neste estudo, quatro dos cinco pacientes diagnosticados com MIS-C já tinham diagnóstico prévio de cardiopatias (36).

Ao comparar pacientes com o diagnóstico de MIS-C internados entre março e agosto de 2021 com pacientes internados anteriormente por Doença de Kawasaki ou por miocardites virais, Mohsin *et al.* (2021) evidenciou maior chance de acometimento de coronárias e de miocardite fulminante. Este estudo também descreveu maior prevalência de linfopenia, trombocitose e maiores níveis séricos de Proteína C Reativa nos pacientes com MIS-C (37).

Siripanthong *et al.* (2020) discute em seu artigo possíveis explicações para a fisiopatologia das arritmias cardíacas em vigência da infecção pelo COVID-19. Os autores citam que a lesão direta do miocárdio gera lesões na membrana plasmática e conseqüentemente na transmissão do impulso elétrico, além de fibrose e cicatrizes que podem predispor a taquicardias por reentrada e o estado pró-inflamatório aumenta a excitabilidade gerando arritmias por distúrbios no automatismo cardíaco. Porém, eles também relatam que existem diversas causas possíveis de arritmias na vigência de infecção grave, como secundárias a medicações, a distúrbios eletrolíticos e que os trabalhos publicados com ênfase nas arritmias causadas pelo COVID-19 não permitem uma afirmação concreta sobre os principais mecanismos (21).

Guo *et al.* (2020) avaliou 74 pacientes adultos admitidos em UTI em hospital de Wuhan, na China. Por se tratar de pacientes com manifestações muito graves, a mortalidade foi de 62%. Neste estudo, a presença de arritmias malignas foi de 59% e seu preditor independente foi o aumento de mioglobina, porém a pressão arterial média mais alta também foi associada a um aumento no risco de arritmias malignas (38).

Em estudo multicêntrico que incluiu 55 centros em 17 países na Europa, Valverde *et al.* (2020) descreve a avaliação cardiovascular de 286 pacientes menores de 18 anos com MIS-C. Este estudo relata que as principais alterações cardiovasculares foram choque, arritmias cardíacas, derrame pericárdico e dilatação coronariana. Marcadores inflamatórios como PCR, ferritina, procalcitonina e IL-6

estavam elevados em quase todos os pacientes e seus níveis estavam significativamente mais elevados naqueles pacientes que necessitaram de UTI. A troponina T estava alterada em 93% dos pacientes e pro-BNP em 94%, sem diferenças significativas entre as dosagens da admissão ou durante o internamento. Alterações eletrocardiográficas estavam presentes em 35% dos pacientes na admissão e, desses, 72% normalizaram ainda durante internamento. As principais alterações encontradas foram alterações de repolarização em 22% e bloqueio atrioventricular em 6% (39).

As principais alterações ecocardiográficas relatadas por Valverde *et al.* (2020) foram regurgitação tricúspide em 6%, regurgitação mitral em 38% e derrame pericárdico em 28% na admissão. A fração de ejeção estava reduzida em 34% dos pacientes na admissão e, desses, 80% recuperaram a função durante internamento. Os pacientes que necessitaram de UTI tiveram a função sistólica ventricular esquerda (fração de ejeção e encurtamento percentual) e direita (TAPSE) significativamente menores que os que não precisaram. A avaliação coronariana evidenciou dilatação (escore Z acima de +2) em 24% dos pacientes e quase a totalidade desses pacientes ainda apresentavam essa alteração no momento da alta (39).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar preditores de mortalidade intra-hospitalar entre pacientes com comprometimento cardíaco relacionado ao COVID-19.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar os pacientes que desenvolveram comprometimento cardíaco relacionado à infecção pelo COVID-19;
- Descrever as alterações laboratoriais com foco em marcadores inflamatórios e marcadores de injúria miocárdica;
- Caracterizar suas alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas;
- Análise de desfechos no período de permanência intra-hospitalar;

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 TIPO DE PESQUISA

Foi realizado um estudo observacional, longitudinal e prospectivo por meio da avaliação de pacientes durante internamento, consultas em ambulatório especializado e realização de exames complementares.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Todos os pacientes com diagnóstico de comprometimento cardíaco relacionado ao vírus SARS-CoV2 que receberam diagnóstico entre março de 2020 e junho de 2021 no Hospital Infantil Pequeno Príncipe, um hospital terciário, exclusivamente pediátrico, referência para todas as especialidades pediátricas.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os pacientes que não tiveram as informações necessárias para o estudo em seus prontuários ou que não aceitaram participar da pesquisa.

4.4 IDENTIFICAÇÃO VIRAL

A identificação do SARS-CoV-2 nos pacientes foi realizada por meio da reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) e/ou ensaio imunocromatográfico para detecção rápida de anticorpos conforme suspeição clínica e epidemiológica no momento do diagnóstico.

4.5 DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DE TROPONINA

A determinação quantitativa de troponina foi realizada utilizando o kit Ichroma Tn-I plus (*Boditech Med Incorporated*®), através de um imunoenensaio fluorescente em sangue total, soro ou plasma. Este kit determina a troponina do subtipo troponina-I através do método de imunodeteção sanduíche onde o anticorpo detector em tampão se liga a antígenos na amostra, formando complexos antígeno-anticorpo, que migram

pela matriz de nitrocelulose para serem capturados por outro anticorpo imobilizado na tira de teste. A faixa de medição do kit TN-I plus é entre 10 e 15000 pg/ml, sendo o percentil 99 equivalente a 40pg/ml e os valores de referência entre 5 e 42pg/ml.

4.6 METODOLOGIA PROPOSTA

O protocolo de abordagem de todos os pacientes com diagnóstico de infecção pelo SARS-CoV2 no Hospital Pequeno Príncipe com necessidade de internação inclui uma avaliação cardíaca inicial com a dosagem de marcadores de injúria miocárdica, marcadores inflamatórios, ecocardiograma e eletrocardiograma. Foi considerado acometimento cardíaco a elevação de marcadores de injúria miocárdica e/ou alterações eletrocardiográficas e/ou ecocardiográficas.

Após diagnóstico de acometimento cardíaco, os pacientes realizaram eletrocardiograma diariamente até a alta hospitalar pela alta especificidade e baixo custo de realização desse exame. Durante seu internamento hospitalar, além do eletrocardiograma, foram realizadas novas dosagens de marcadores inflamatórios e marcadores de injúria miocárdica, além da realização ecocardiograma e Holter com frequência dos exames definidas individualmente.

4.7 VARIÁVEIS ANALISADAS

Foram avaliados sexo, idade, tempo de internamento hospitalar, tempo de internamento em UTI, tempo de uso de drogas vasoativas (DVA), tempo de uso de ventilação mecânica invasiva, presença de comorbidades e óbito.

Em relação aos exames laboratoriais, foram avaliados os níveis séricos de troponina cardíaca I, creatina fosfoquinase MB (CKMB), creatinina, leucócitos, lactato, proteína C reativa, desidrogenase láctica (LDH), ferritina, creatinofosfoquinase (CPK), transaminase oxalacética (TGO) e transaminase pirúvica (TGP).

Durante avaliação cardíaca foram realizados eletrocardiogramas, avaliando a presença de taquicardia ou bradicardia sinusal, extrassístoles supraventriculares, taquicardia supraventricular, extrassístoles ventriculares, taquicardia ventricular, supra ou infradesnível do segmento ST, alterações inespecíficas da repolarização ventricular, alargamento do intervalo QT e bloqueio atrioventricular.

As variáveis obtidas com a realização do ecocardiograma foram a medida da menor fração de ejeção durante internamento, a presença de disfunção sistólica de ventrículo direito ou esquerdo, disfunção diastólica de ventrículo direito ou esquerdo, discinesia do ventrículo esquerdo, dilatação de coronárias, aumento da refringência de coronárias, aumento da refringência da parede ventricular e a presença de cardiopatia congênita.

4.8 ÉTICA

Esse projeto foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Pequeno Príncipe e possui parecer de número 4.435.624 (2020). A autorização do uso de dados de cada paciente ocorreu por meio da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – apêndice 1) e do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE – apêndices 2 e 3) para pacientes acima de 6 anos de idade no momento do diagnóstico ou na primeira consulta em ambulatório especializado após a alta hospitalar. Em caso de óbito, os dados dos pacientes foram coletados mediante revisão de prontuários sem a aplicação do TCLE ou do TALE. Todos os dados foram coletados utilizando instrumento para coleta de dados (apêndice 4).

4.9 ANÁLISE DE DADOS

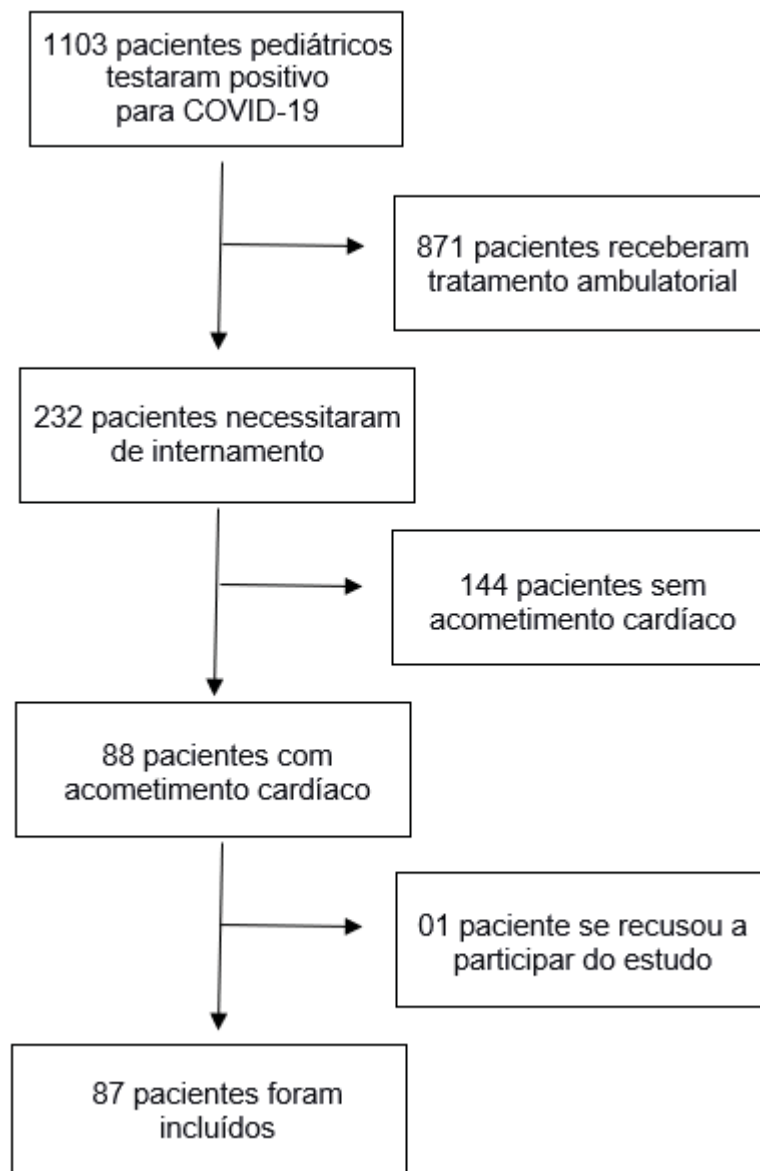
Os dados foram coletados e armazenados em planilhas no Microsoft Excel e sua análise foi realizada por meio do software R (Rstudio®). Foram calculadas medianas, médias e desvios padrões para variáveis contínuas, além de porcentagens e frequências para as variáveis categóricas. A distribuição normal das variáveis foi avaliada utilizando o teste de Shapiro-wilk, a comparação das variáveis em pacientes que foram a óbito ocorreu por meio do Teste Exato de Fisher para variáveis categóricas e do Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para variáveis contínuas com distribuição não-normal.

Um modelo de regressão logística foi construído para a avaliação de fatores de risco para mortalidade, sendo incluídas na análise multivariada as variáveis com menores valores de p , evitando overfitting. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de p abaixo de 0,05.

5 RESULTADOS

Entre março de 2020 e junho de 2021, 1103 crianças foram diagnosticadas com infecção pelo vírus SARS-CoV2 no Hospital Pequeno Príncipe, sendo necessário internamento hospitalar de 232 desses pacientes. Dentre os internados, 88 pacientes apresentaram acometimento cardíaco e desses pacientes 11 foram à óbito. Apenas um paciente se recusou a participar do exame, totalizando 87 pacientes incluídos no estudo, conforme visto na FIGURA 1.

FIGURA 1 – PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO



FONTE: O autor (2023)

Foram 50 pacientes do sexo masculino (57%), a mediana de idade foi de dois anos (intervalo interquartil IIQ 0 – 10 anos) e 33 pacientes eram menores que um ano no momento do diagnóstico (38%). 53% dos pacientes necessitaram de internamento em Unidade de Terapia Intensiva, sendo que a mediana de tempo de internamento neste setor foi de sete dias (IIQ 3 - 13 dias), enquanto a mediana de tempo de internamento hospitalar foi de 10 dias (IIQ 6 – 17 dias). Os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva tiveram uma mediana de tempo de sete dias (IIQ 3 – 13 dias) e a necessidade de suporte com drogas inotrópicas teve uma mediana de cinco dias (IIQ 3 – 8 dias). Dos 87 pacientes incluídos no estudo, 11 foram a óbito. As características da amostra estão descritas na TABELA 1.

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

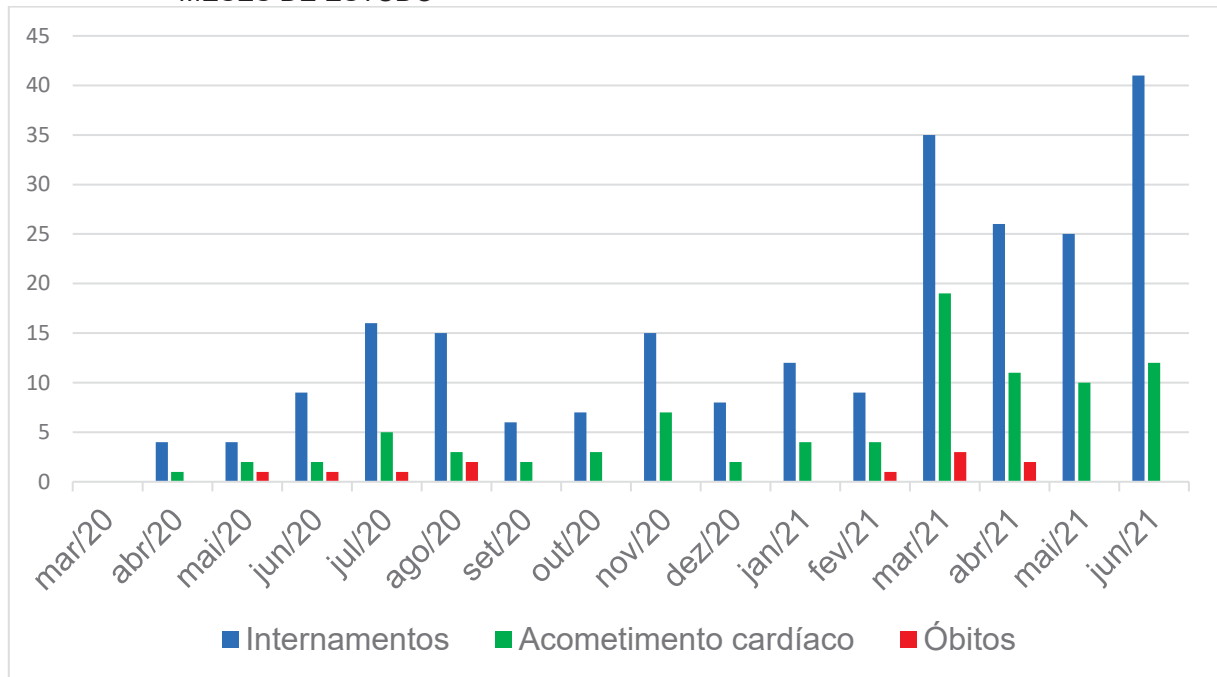
CARACTERÍSTICAS	
Sexo Masculino, n (%)	50 (57%)
Idade (anos), mediana (IIQ)	2 (0 – 10)
Pacientes menores que 1 ano, n (%)	33 (38%)
Necessidade de UTI, n (%)	45 (53%)
Tempo em UTI (dias), mediana (IIQ)	7 (3-13)
Necessidade de IOT, n (%)	24 (28%)
Tempo de IOT (dias), mediana (IIQ)	7 (3-13)
Necessidade de DVA, n (%)	25 (29%)
Tempo de DVA (dias), mediana (IIQ)	5 (3-8)
Tempo de internamento hospitalar (dias), mediana (IIQ)	10 (6-17)
Óbito, n (%)	11 (12%)

FONTE: O autor (2023)

LEGENDA: IIQ: Intervalo Interquartil, UTI: Unidade de Terapia Intensiva, IOT: intubação orotraqueal, DVA: droga vasoativa.

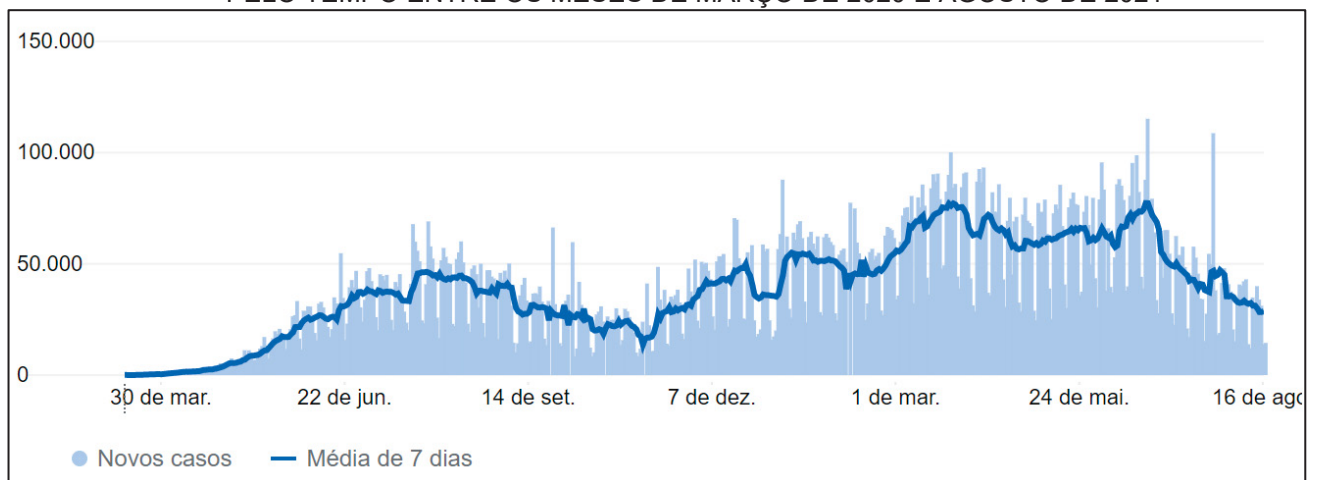
A quantidade de pacientes que teve acometimento cardíaco relacionado à infecção pelo SARS-CoV2 não foi uniforme ao longo dos meses, como podemos observar no GRÁFICO 1. Houve um aumento no número de internamentos nos meses de julho, agosto e novembro de 2020 e um aumento ainda maior após março de 2021, seguindo a tendência nacional de casos, conforme podemos observar no GRÁFICO 2. Os óbitos também não foram igualmente divididos ao longo dos meses, se concentrando nos maiores períodos de transmissibilidade em maio a agosto de 2020 e fevereiro a abril de 2021, porém mesmo com um maior número de pacientes internados e pacientes com acometimento cardíaco, os meses de maio e junho de 2021 não apresentaram óbitos.

GRÁFICO 1 – PACIENTES INTERNADOS, COM ACOMETIMENTO CARDÍACO E ÓBITOS POR MESES DE ESTUDO



FONTE: O autor (2023)

GRÁFICO 2 – NÚMERO DE NOVOS CASOS DE COVID-19 EM TODO O TERRITÓRIO NACIONAL PELO TEMPO ENTRE OS MESES DE MARÇO DE 2020 E AGOSTO DE 2021



FONTE: Ministério da Saúde (2021)

No momento do internamento, 38% dos pacientes apresentavam algum tipo de comorbidade (33 pacientes). As comorbidades mais prevalentes foram as neurológicas (15 pacientes), sendo cinco pacientes com epilepsia, quatro pacientes com paralisia cerebral, dois pacientes com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e síndrome genética em investigação, um paciente com hidrocefalia, um paciente com mucopolissacaridose, um paciente com espinha bífida e um paciente com síndrome de Dandy Walker.

Os pacientes com doenças cardíacas no momento do diagnóstico (nove pacientes) eram diagnosticados com tetralogia de fallot (três pacientes), comunicação interatrial associada a comunicação interventricular (dois pacientes), atresia pulmonar (um paciente), coartação de aorta (um paciente), defeito do septo atrioventricular total (um paciente) e truncus arterioso (um paciente).

As crianças que possuíam diagnósticos do sistema nefro-urológico (cinco pacientes) tinham o diagnóstico de dilatação pielocalicial (um paciente), síndrome nefrótica (um paciente), genitália ambígua (um paciente), hipospadia (um paciente) e doença renal crônica (um paciente).

As comorbidades oncológicas (quatro pacientes) eram um paciente com leucemia linfóide aguda, um paciente com recidiva de ependimoma, um paciente com carcinoma de suprarenal e um paciente com sarcoma de Ewing, enquanto os pacientes com comorbidades do sistema endócrino apresentaram hipotireoidismo (dois pacientes). As crianças com comorbidades do sistema gastrointestinal apresentavam anomalia anorretal (um paciente) e doença celíaca (um paciente), enquanto um paciente tinha o diagnóstico de asma (comorbidade respiratória) e 54 pacientes não possuíam nenhum diagnóstico no momento do internamento, conforme observado na TABELA 2.

TABELA 2 – COMORBIDADES PRESENTES AO DIAGNÓSTICO

COMORBIDADE	n (%)
Neurológicas	15 (17%)
Cardíacas	9 (10%)
Nefro-urológicas	5 (6%)
Oncológicas	4 (5%)
Endocrinológicas	2 (2%)
Gastroenterológicas	2 (2%)
Respiratórias	1 (1%)
Nenhuma	54 (62%)

FONTE: O autor (2023)

A maioria dos pacientes apresentou alteração de marcadores de injúria miocárdica, sendo 53 pacientes com alteração de Troponina Cardíaca I (63%) e 46 com elevação de CKMB (65%). Foi observado lactato elevado em 45 (59%), proteína C reativa alterada em 62 (72%), D-dímero elevado em 58 (73%) e desidrogenase láctica acima dos valores de referência em 56 (92%) dos pacientes avaliados. A transaminase glutâmico-oxalacética estava acima do valor de referência para sexo e idade em 21 pacientes (33%) enquanto a transaminase glutâmico-pirúvica se mostrou

elevada em 18 (28%). As alterações dos exames laboratoriais se encontram na TABELA 3.

TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS DOS EXAMES LABORATORIAIS

EXAME	Mediana (IIQ)	N total	Alterado (%)
Proteína C reativa (mg/mL)	26 (5-164)	86	62 (72%)
Troponina cardíaca (I) (pg/mL)	50 (10-111)	84	53 (63%)
D-dímero (ng/mL)	923 (462 – 2426)	79	58 (73%)
Lactato (mmol/L)	2,8 (1,6 – 3,9)	76	45 (59%)
CKMB (U/L)	26 (10,5 – 42,5)	71	46 (65%)
TGP (U/L)	25 (16,7 – 52,7)	64	18 (28%)
TGO (U/L)	42 (31,7 – 73,5)	63	21 (33%)
Desidrogenase láctica (U/L)	373 (281 – 484)	61	56 (92%)
CPK (U/L)	59 (23,7 – 118)	40	8 (20%)

FONTE: O autor (2023)

LEGENDA: IIQ: Intervalo Interquartil, CPK: creatinofosfoquinase, CKMB: creatina fosfoquinase MB, TGO: Transaminase glutâmico-oxalacética, TGP: Transaminase glutâmico-pirúvica.

Durante a avaliação cardíaca foram realizados eletrocardiograma, Holter 24 horas e ecocardiograma. As alterações eletrocardiográficas obtidas por meio do eletrocardiograma ou do Holter 24h estavam presentes em 65 pacientes (81%), sendo a alteração de ritmo mais comum a taquicardia sinusal (41%), seguida da bradicardia sinusal em 16%. Também foram encontradas extrassístoles supraventriculares em 15%, taquicardia supraventricular em 4%, extrassístoles ventriculares em 6%, taquicardia ventricular em 3% e bloqueio atrioventricular de primeiro grau em 3%, não sendo detectado nenhum caso de bloqueio atrioventricular de segundo ou terceiro graus. Outras alterações encontradas foram o supradesnível do segmento ST em 41%, infradesnível do segmento ST em 14%, alterações inespecíficas da repolarização ventricular em 33% e prolongamento do intervalo QT em 9%.

Foi realizado também ecocardiograma que evidenciou disfunção sistólica em ventrículo esquerdo em nove pacientes (11%) e disfunção diastólica em cinco pacientes (6%), enquanto na avaliação do ventrículo direito foi detectada disfunção sistólica em um paciente, sem nenhum caso de disfunção diastólica. A dilatação e o aumento da refringência das coronárias foram identificados em dois (2%) e seis (7%) pacientes respectivamente. Conforme descrito anteriormente, nove pacientes possuíam cardiopatia congênita no momento do internamento hospitalar. Todas as alterações encontradas nos exames complementares realizados durante a avaliação cardíaca podem ser visualizadas na TABELA 4.

TABELA 4 – EXAMES COMPLEMENTARES REALIZADOS DURANTE AVALIAÇÃO CARDÍACA

ELETROCARDIOGRAMA / HOLTER	N = 80
Taquicardia sinusal (valores adaptados por idade), n (%)	33 (41%)
Supradesnível do segmento ST, n (%)	33 (41%)
Alterações inespecíficas da repolarização ventricular, n (%)	26 (33%)
Bradicardia sinusal (valores adaptados por idade), n (%)	13 (16%)
Extrassístoles supraventriculares, n (%)	12 (15%)
Infradesnível do segmento ST, n (%)	11 (14%)
Prolongamento do intervalo QT, n (%)	7 (9%)
Extrassístoles ventriculares, n (%)	5 (6%)
Taquicardia supraventricular, n (%)	3 (4%)
Taquicardia ventricular, n (%)	2 (3%)
Bloqueio atrioventricular de primeiro grau, n (%)	2 (3%)
Qualquer alteração eletrocardiográfica, n (%)	65 (81%)
ECOCARDIOGRAMA	N = 85
Presença de cardiopatia congênita, n (%)	9 (11%)
Disfunção sistólica ventricular esquerda, n (%)	9 (11%)
Aumento da refringência de coronárias, n (%)	6 (7%)
Disfunção diastólica ventricular esquerda, n (%)	5 (6%)
Dilatação coronariana, n (%)	2 (2%)
Disfunção sistólica ventricular direita, n (%)	1 (1%)
Aumento da refringência da parede do ventrículo esquerdo, n (%)	1 (1%)
Qualquer alteração ecocardiográfica, n (%)	19 (22%)

FONTE: O autor (2023)

Para realizar a comparação entre os pacientes que foram a óbito e os pacientes que sobreviveram até a alta hospitalar, foi realizado o Teste Exato de Fisher para as variáveis categóricas sexo, comorbidades, alterações eletrocardiográficas ou ecocardiográficas. O sexo masculino se mostrou menos prevalente nos pacientes que foram a óbito, porém sem significância estatística ($p=0,19$), enquanto a ausência de comorbidades foi significativamente menor em pacientes que foram a óbito ($p=0,02$). As alterações eletrocardiográficas foram menos prevalentes nos pacientes que foram a óbito e as alterações ecocardiográficas foram mais predominantes em pacientes que foram a óbito, porém em nenhum dos casos houve significância estatística.

O Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney foi realizado em todas as variáveis contínuas com distribuição não normal. Houve uma tendência a óbitos de crianças mais velhas, porém sem significância estatística ($p=0,05$). Não houve diferença no tempo de internamento em UTI, tempo de IOT ou tempo de DVA. Na avaliação dos exames complementares, os pacientes que foram a óbito apresentaram D-dímero ($p=0,01$) e Proteína C reativa ($p=0,01$) mais elevados. Todos os testes estatísticos, medianas e descrição de variância estão presentes na TABELA 5. A comparação entre o nível sérico dos pacientes que foram a óbito ou sobreviveram de D-dímero e de proteína C reativa estão evidenciadas nas FIGURA 2 e FIGURA 3 respectivamente.

TABELA 5 – COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES QUE FORAM A ÓBITO E PACIENTES QUE RECEBERAM ALTA HOSPITALAR

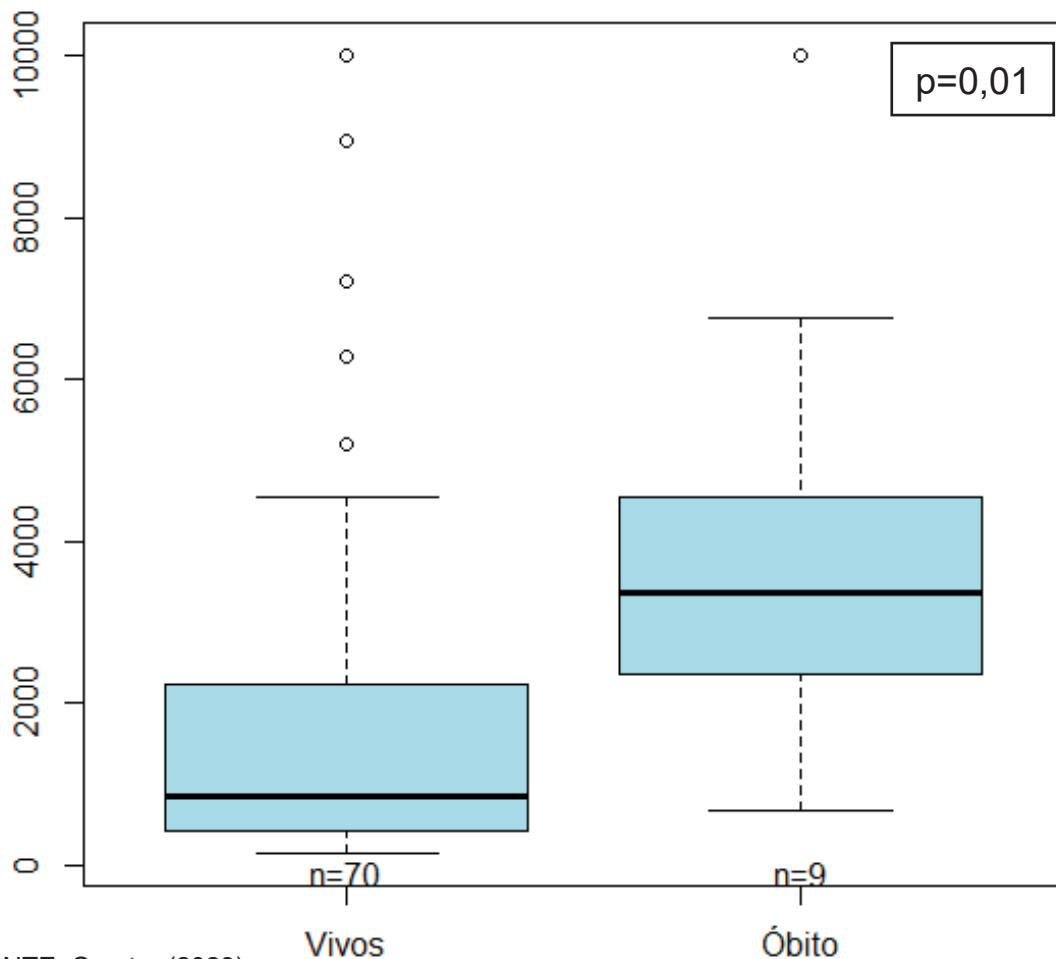
	Alta hospitalar n=76	Óbito n=11	p
Sexo masculino, n (%)	46 (61%)	4 (36%)	0,19
Idade (anos), mediana (IIQ)	2,0 (0,0 – 10,0)	6,0 (4,5 – 12,5)	0,05
Sem comorbidades, n (%)	51 (67%)	3 (27%)	0,02*
Tempo em UTI (dias), mediana (IIQ)	7 (3 – 12)	7 (2 – 13)	0,93
Tempo de IOT (dias), mediana (IIQ)	11 (5 – 15)	6 (3 – 12)	0,42
Tempo de DVA (dias), mediana (IIQ)	7 (3 – 9)	4 (2 – 6)	0,25
Troponina cardíaca (I) (pg/mL), mediana (IIQ)	50 (10 – 100)	120 (10 – 230)	0,09
D-dímero (ng/mL), mediana (IIQ)	858 (437 – 2141)	3355 (2350 - 4537)	0,01*
Proteína C reativa (mg/mL), mediana (IIQ)	13 (5 – 107)	222 (72 – 245)	0,01*
Lactato (mmol/L), mediana (IIQ)	2,5 (1,6 – 3,7)	3,4 (2,6 – 4,9)	0,17
CPK (U/L), mediana (IIQ)	57 (29 – 110)	61 (20 – 276)	0,74
CKMB (U/L), mediana (IIQ)	26 (10 – 41)	23 (11 – 86)	0,72
LDH (U/L), mediana (IIQ)	360 (281 – 462)	782 (369 – 6192)	0,05
Qualquer alteração eletrocardiográfica, n (%)	60 (82%)	5 (71%)	0,61
Qualquer alteração ecocardiográfica, n (%)	15 (20%)	4 (44%)	0,11

FONTE: O autor (2023)

LEGENDA: IIQ: Intervalo Interquartil, UTI: Unidade de Terapia Intensiva, IOT: Intubação orotraqueal, DVA: drogas vasoativas, CPK: creatinofosfoquinase, CKMB: creatina fosfoquinase MB, LDH: desidrogenase láctica

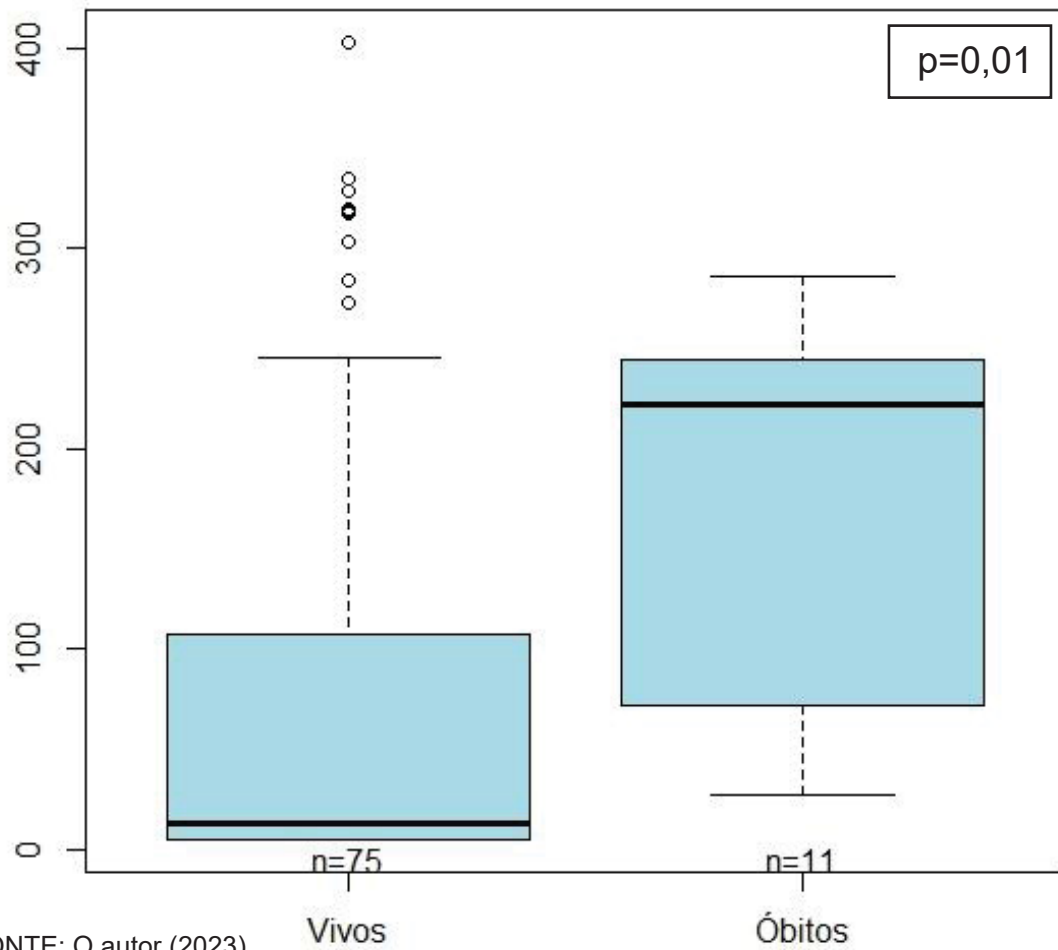
*p<0,05

FIGURA 2 – COMPARAÇÃO ENTRE NÍVEL SÉRICO DE D-DÍMERO ENTRE PACIENTES VIVOS E PACIENTES QUE FORAM A ÓBITO



FONTE: O autor (2023)

FIGURA 3 – COMPARAÇÃO ENTRE NÍVEL SÉRICO DE PROTEÍNA C REATIVA ENTRE PACIENTES VIVOS E PACIENTES QUE FORAM A ÓBITO



FONTE: O autor (2023)

Foi construído um modelo de regressão logística para avaliar o risco de mortalidade das variáveis analisadas. Na regressão logística univariada, apenas as variáveis D-dímero sérico, Proteína C Reativa e a presença de comorbidades foram preditores estatisticamente significativos para mortalidade. As variáveis idade ao diagnóstico, CKMB e lactato sérico não foram estatisticamente significativos. A análise da regressão logística univariada, incluindo o Odds Ratio, intervalo de confiança e valores de p de todas as variáveis estão presentes na TABELA 6.

Devido à baixa quantidade de desfechos (11 óbitos), apenas as variáveis com p abaixo de 0,05 foram incluídas no modelo de regressão logística multivariada. Nesse modelo, apenas a presença de comorbidades foi estatisticamente significativo como preditor de mortalidade após correção para fatores de confusão. A análise de regressão logística multivariada com as variáveis D-dímero sérico, Proteína C Reativa e presença de comorbidades, incluindo os valores de Odds Ratio, seus intervalos de confiança e valores de p estão apresentados na TABELA 6.

TABELA 6 – MODELO DE REGRESSÃO LOGÍSTICA UNIVARIADA PARA ANÁLISE DE VARIÁVEIS QUANTO AO DESFECHO ÓBITO

	Odds Ratio - Univariada	p
Sexo masculino	0,37	0,14
Idade	1,10	0,07
Sem comorbidades	0,18	0,02
Dias de UTI	0,99	0,94
Dias de IOT	0,97	0,53
Dias de DVA	0,90	0,34
Troponina	1,00	0,10
D-dímero	1,00	0,01
Proteína C Reativa	1,00	0,02
Lactato	1,30	0,05
CPK	1,00	0,39
CKMB	1,01	0,06
LDH	1,00	0,20
Qualquer alteração eletrocardiográfica	1,84	0,49
Qualquer alteração ecocardiográfica	0,31	0,11

	Odds Ratio (IC 95%) - Multivariada	p
Sem comorbidades	0,19 (0,02 – 0,79)	0,02
D-dímero	1,00 (0,99 – 1,01)	0,10
Proteína C Reativa	1,00 (0,99 – 1,01)	0,21

FONTE: O autor (2023)

LEGENDA: UTI: Unidade de Terapia Intensiva, IOT: Intubação orotraqueal, DVA: drogas vasoativas, CPK: creatinofosfoquinase, CKMB: creatina fosfoquinase MB, LDH: desidrogenase láctica

6 DISCUSSÃO

6.1 MORTALIDADE

Este estudo demonstrou a importância do envolvimento cardíaco do COVID-19 e seu papel na morbimortalidade dos pacientes durante internamento hospitalar. A mortalidade geral do COVID-19 entre pacientes hospitalizados foi 12%, mais da metade (53%) foi admitido na UTI, onde 28% necessitaram de suporte ventilatório mecânico e 29% de agentes inotrópicos. Um estudo de coorte prospectivo que incluiu crianças abaixo de 19 anos nos Estados Unidos revelou que 13,9% se encaixavam nos critérios de doença grave, 7,8% foram submetidas a ventilação mecânica e 8,5% necessitaram de suporte inotrópico, mas a taxa de mortalidade foi de apenas 1,3% (8). Sharma *et al.* (2022) encontrou uma mortalidade de 9,9% em pacientes internados por COVID-19 de zero a 12 anos e, como este estudo, incluiu todos os pacientes internados que tiveram a detecção do vírus, porém nem todos foram a óbito por sintomas associados diretamente ao vírus, o que pode ter superestimado a mortalidade (27).

Oliveira *et al.* (2021) analisou todos os casos de COVID-19 em crianças e adolescentes hospitalizados no SIVEP-Gripe, uma base de dados nacional brasileira, e descreveu dados próximos aos encontrados nesse estudo. Relatou que 23,8% dos pacientes foram admitidos em UTI, onde 10% necessitaram de suporte ventilatório invasivo e a taxa de mortalidade foi de 7,5%, com maior mortalidade em crianças abaixo de dois anos ou entre 12 e 19 anos, na região norte ou nordeste, em crianças de etnia indígena ou com comorbidades (9).

Já o artigo publicado por Lopes *et al.* (2021) analisou a mortalidade de crianças e adolescentes no estado de Sergipe, encontrando uma taxa de mortalidade por COVID-19 de 4,87 a cada 100.000 habitantes abaixo de 19 anos, sendo a mortalidade abaixo de um ano a mais alta correspondendo a 44,10 a cada 100.000 (26). Em sua discussão, Lopes defende que os leitos de UTI pediátricos são escassos no estado, havendo diversos casos de óbito de pacientes que não conseguiram leito em tempo hábil e que provavelmente houve uma subnotificação dos casos, sendo notificados apenas os casos mais graves.

Ao realizar a comparação entre a mortalidade de pacientes com acometimento cardíaco e a mortalidade geral causada pelo COVID-19, algumas

considerações devem ser realizadas. Apesar de contar com uma maior disponibilidade de leitos de UTI pediátricos no estado do Paraná, localizado em uma das regiões mais ricas do país, este artigo também está sujeito às subnotificações dos casos mais leves, nos quais a população não procura atendimento médico e isso dificulta a comparação com países desenvolvidos que possuem uma política nacional mais efetiva de busca ativa dos casos. Outro aspecto que pode ter aumentado a mortalidade deste estudo é o fato de o Hospital Pequeno Príncipe ser um hospital pediátrico de referência nacional para especialidades pediátricas, o que aumenta a complexidade dos casos atendidos gerando mais complicações. Temos neste estudo, portanto, uma mortalidade mais alta do que a relatada em países desenvolvidos, porém compatível com o que foi visto no resto do país.

A quantidade de pacientes diagnosticados e a mortalidade ocorreram seguindo a tendência nacional conforme observado no GRÁFICO 1 e no GRÁFICO 2. Esse estudo incluiu os dois primeiros picos de diagnósticos nacionais, o primeiro ocorrendo entre julho e agosto de 2020 e o segundo entre março e junho de 2021. Conseguimos observar que houve um aumento da mortalidade junto com o aumento do número de casos no primeiro pico, porém com a evolução do tratamento e dos protocolos internacionais, houve uma redução na proporção de diagnósticos por mortalidade no segundo pico, já sem nenhum óbito nos meses de maio e junho de 2021.

6.2 COMORBIDADES

A presença de comorbidades foi descrita como preditor de mortalidade por alguns autores. Em adultos, a presença de comorbidades cardíacas como hipertensão arterial, doença arterial coronariana ou insuficiência cardíaca no momento do diagnóstico foi associada a maior mortalidade. A fisiopatologia dessas condições clínicas está diretamente relacionada ao metabolismo da ECA-2 e ao uso de medicamentos inibidores da ECA ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) o que facilita a invasão viral e aumentam a gravidade da doença (5,28).

Harmouch *et al.* (2021) realizou um estudo retrospectivo com o objetivo de encontrar preditores de mortalidade em adultos. Idade e injúria miocárdica foram os únicos preditores independentes de mortalidade em pacientes com ou sem comorbidades (29). Duerr *et al.* (2020) também procurou preditores de mortalidade e

de acometimento cardíaco realizando triagem cardíaca de todos os pacientes adultos internados e evidenciou que a presença de derrame pericárdico foi preditor de acometimento cardíaco e de mortalidade, aparecendo antes da elevação dos marcadores de injúria miocárdica (30).

A avaliação de preditores de mortalidade em adultos passa por um viés não encontrado na avaliação pediátrica, visto que a idade avançada traz consigo alterações estruturais em diversos órgãos, incluindo o sistema cardiovascular. Além disso, pacientes mais velhos possuem maior chance de apresentar doenças cardiovasculares prévias e de fazer uso de medicações que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que também impacta na mortalidade da infecção pelo COVID-19(40).

Ao avaliar especificamente a população pediátrica, Sedighi *et al.* (2022) descreveu fatores de risco associados a doença grave com crianças com COVID-19 e verificou que a presença de comorbidades estava correlacionada com maior indicação de UTI (23). Condições médicas pré-existentes também foram associadas com maior risco de óbito e esse risco aumentava com o número de comorbidades existentes, conforme indicou o banco de dados brasileiro (9).

Neste estudo, foi evidenciado que 38% dos pacientes apresentavam algum tipo de comorbidade no momento do diagnóstico, com predomínio de condições neurológicas e cardíacas. Essas condições pré-existentes foram um fator preditor independente de mortalidade intra-hospitalar, tanto na análise univariada quanto na multivariada após ajuste para fatores de confusão.

6.3 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E MARCADORES DE INJÚRIA MIOCÁRDICA

De acordo com a literatura, uma intensa resposta inflamatória foi encontrada na maioria dos pacientes. Harmouch *et al.* (2021) descreveu que marcadores inflamatórios como ferritina, d-dímero e pro-calcitonina foram preditores de necessidade de UTI e necessidade de ventilação mecânica invasiva. Este estudo também descreveu que proteína C reativa e Velocidade de hemossedimentação estavam elevados em quase todos os pacientes com diagnóstico de COVID-19, independente da gravidade do caso, porém níveis muito elevados desses marcadores estavam presentes apenas em pacientes graves (29).

Nós observamos altos níveis de desidrogenase láctica em 92% dos pacientes e alto níveis de D-dímero em 73%, mas apenas os níveis de proteína C reativa foram significativamente altos nos pacientes que foram a óbito em nossa análise univariada. No entanto, é importante notar que nenhum dos marcadores inflamatórios apareceu com preditor de mortalidade significativo quando ajustado para outras variáveis, porém não foi feito um ponto de corte para avaliar se níveis considerados muito elevados foram preditores de mortalidade.

Um estudo multicêntrico angariou dados de 32 hospitais na Espanha e avaliou o papel da troponina cardíaca na infecção pelo COVID-19. Foi verificado que ambos os tipos de troponina, T e I, foram fatores preditores independentes para mortalidade em 30 dias (31). Também com foco em pacientes adultos, Maio *et al.* (2022) descreveu uma mortalidade intra-hospitalar significativamente maior em pacientes com níveis séricos de troponina I elevados no momento do internamento (34), enquanto Hollenberg *et al.* (2022) descreveu níveis de troponina mais elevados sete dias após o internamento em pacientes com fração de ejeção reduzida ao ecocardiograma (35).

Estes estudos sugerem que os marcadores de injúria miocárdica podem servir como preditores de mortalidade e como acompanhamento clínico intra-hospitalar. No presente estudo, o nível mediano de troponina nos pacientes que foram a óbito foi maior do que nos que sobreviveram (120pg/ml contra 50pg/ml) mas nem troponina nem CKMB foram preditores de mortalidade significativos.

Güllü *et al.* (2021) descreveu que marcadores cardíacos como pro-BNP, CKMB e troponina I eram preditores de injúria miocárdica ao predizer o desenvolvimento de MIS-C. Neste estudo, 80% dos pacientes com MIS-C tinham injúria miocárdica e apresentavam níveis de pro-BNP oito vezes mais altos do que os pacientes sem MIS-C (36). Mohsin *et al.* (2021) relatou uma maior chance de acometimento de coronárias e de miocardite fulminante, além de maior prevalência de linfopenia, trombocitose e maiores níveis séricos de Proteína C Reativa em pacientes com MIS-C quando comparados a miocardites ou doença de kawasaki com diagnóstico pré-pandemia (37).

Devido à maior resposta inflamatória, pacientes com MIS-C tem uma tendência a desenvolver mais complicações, mais chances de acometimento cardíaco, arritmias cardíacas ou óbito. Como não foi incluída a sintomatologia nas variáveis analisadas, o presente estudo não comparou pacientes com e sem MIS-C, mas realizou a avaliação cardíaca de forma homogênea em todos os pacientes.

6.4 ALTERAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS E ECOCARDIOGRÁFICAS

Em um estudo multicêntrico com 286 crianças com MIS-C, Valverde *et al.* (2021) reportou arritmias em 35% dos pacientes hospitalizados, com retorno ao normal durante a hospitalização em 72% dos casos. As principais alterações encontradas foram alterações de repolarização e bloqueio atrioventricular (39). Guo *et al.* (2021) descreveu uma alta incidência de arritmia maligna (59%) como causa maior de óbito em pacientes adultos criticamente doentes (38).

Nós encontramos anormalidades eletrocardiográficas em 81% dos nossos pacientes e as mais comuns foram taquicardia sinusal (41%), elevação de segmento ST (41%) e anormalidades não específicas da repolarização ventricular (33%). A maioria dos nossos pacientes mostrou anormalidades benignas e apenas dois pacientes (3%) apresentaram taquicardia ventricular não sustentada.

As anormalidades ecocardiográficas são diversas e incluem disfunção global do ventrículo esquerdo, anormalidades de mobilidade de parede, disfunção diastólica, disfunção de ventrículo direito e derrame pericárdico (4). Após estudos iniciais como o de Duerr *et al.* (2020) que sugeriu a necessidade de realizar ecocardiograma no internamento de todos os pacientes adultos com COVID-19 (30), alguns estudos descreveram as alterações na população pediátrica. Em crianças com MIS-C, anormalidades coronarianas foram descritas sem associação com maior mortalidade (10,37,41).

As principais alterações ecocardiográficas relatadas por Valverde *et al.* (2020) foram regurgitação tricúspide, regurgitação mitral e derrame pericárdico. Os pacientes que necessitaram de UTI tiveram a função sistólica ventricular esquerda e direita significativamente menores que os que não precisaram. A avaliação coronariana evidenciou dilatação em 24% dos pacientes e quase a totalidade desses pacientes ainda apresentavam essa alteração no momento da alta (39). Nós encontramos disfunção sistólica de ventrículo esquerdo em 11% e dilatação coronariana em apenas dois pacientes (2%), mas sem correlação estatística com a mortalidade intra-hospitalar.

7 LIMITAÇÕES

Nós tivemos uma quantidade significativa de falta de dados para certos marcadores laboratoriais, especificamente CPK e LDH. No entanto, esses dados estavam faltando ao acaso, dado a rápida evolução de protocolos institucionais para admissão de pacientes com COVID-19 durante esse período.

Além disso, nossos pacientes foram incluídos durante admissão hospitalar e, portanto, o estado da doença pode ser diferente. Como citado na discussão, alguns pacientes possuíam comorbidades no momento do diagnóstico, o que pode ter contribuído para a morbi-mortalidade e superestimado a quantidade de óbitos.

Devido à grande falta de informações referente a sintomatologia em prontuários, não foi possível fazer uma análise adequada do acometimento de múltiplos órgãos e, portanto, a análise de MIS-C não foi inclusa neste estudo. Esta comparação poderia ter complementado os preditores de mortalidade, porém todos os pacientes atendidos no período da análise foram inclusos e avaliados de maneira consecutiva, aumentando o valor preditivo da análise.

A avaliação cardíaca subsequente com pro-BNP, teste de esforço e ressonância magnética poderia ter melhorado nossa análise, porém a realização desses exames em larga escala não foi possível.

Finalmente, nossos resultados devem ser fundamentados em uma coorte com maior população para aumentar o poder preditivo.

8 CONCLUSÕES

1. Avaliar preditores de mortalidade intra-hospitalar entre pacientes com comprometimento cardíaco relacionado ao COVID-19.

Os achados no presente estudo indicam que a presença de comorbidades pré-existentes no momento do diagnóstico são um preditor independente de mortalidade intra-hospitalar.

2. Caracterizar os pacientes que desenvolveram comprometimento cardíaco relacionado à infecção pelo COVID-19 e descrever as alterações laboratoriais com foco em marcadores inflamatórios e marcadores de injúria miocárdica;

Pacientes com altos níveis de marcadores inflamatórios e altos níveis de marcadores de injúria miocárdica tiveram maior mortalidade, mas não se confirmaram como preditores de mortalidade após ajuste para fatores de confusão.

3. Caracterizar suas alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas;

Achados menos prevalentes como alterações coronarianas, disfunção miocárdica ou bloqueio atrioventricular estavam presentes, mas não tiveram associação com a mortalidade.

4. Análise de desfechos no período de permanência intra-hospitalar;

A mortalidade geral do COVID-19 entre pacientes hospitalizados foi 12%, mais da metade (53%) foi admitido na UTI, onde 28% necessitaram de suporte ventilatório mecânico e 29% de agentes inotrópicos. Estes achados podem contribuir para um melhor entendimento do papel do sistema cardiovascular e suas complicações na fisiopatologia da infecção pelo COVID-19 e indicam uma necessidade de avaliação cardíaca dos casos mais graves que necessitam de internamento.

REFERÊNCIAS

1. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*. 1º de outubro de 2020;48(5):773–7.
2. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Folha informativa COVID-19 – Escritório da OPAS e da OMS no Brasil, 2020 [Internet]. 2022 [citado 21 de dezembro de 2022]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 15 de fevereiro de 2020;395(10223):497–506.
4. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. Vol. 31, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. Blackwell Publishing Inc.; 2020. p. 1003–8.
5. Levett JY, Raparelli V, Mardigyan V, Eisenberg MJ. Cardiovascular Pathophysiology, Epidemiology, and Treatment Considerations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. Vol. 3, *CJC Open*. Elsevier Inc.; 2021. p. 28–40.
6. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM, Perez-Reviriego AA. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. *World J Clin Cases*. 1º de novembro de 2020;8(21):5250–83.
7. Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 – A vascular disease. Vol. 31, *Trends in Cardiovascular Medicine*. Elsevier Inc.; 2021. p. 1–5.
8. Martin B, Dewitt PE, Russell S, Anand A, Bradwell KR, Bremer C, et al. Characteristics, Outcomes, and Severity Risk Factors Associated with SARS-CoV-2 Infection among Children in the US National COVID Cohort Collaborative. *JAMA Netw Open*. 2022;
9. Oliveira EA, Colosimo EA, Simões e Silva AC, Mak RH, Martelli DB, Silva LR, et al. Clinical characteristics and risk factors for death among hospitalised children and adolescents with COVID-19 in Brazil: an analysis of a nationwide database. *Lancet Child Adolesc Health*. 1º de agosto de 2021;5(8):559–68.
10. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. Vol. 395, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 1607–8.
11. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, VanderPluym CJ, Newburger JW, Dionne A. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. Vol. 180, *European Journal of Pediatrics*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 307–22.
12. Valitutti F, Verde A, Pepe A, Sorrentino E, Veneruso D, Ranucci G, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children. An emerging clinical challenge for pediatric surgeons in the COVID 19 era. *J Pediatr Surg Case Rep*. 1º de junho de 2021;69.
13. Son MBF, Burns JC, Newburger JW. A New Definition for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics* [Internet]. 10 de janeiro de 2023; Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/doi/10.1542/peds.2022-060302/190436/A-New-Definition-for-Multisystem-Inflammatory>
14. Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, Sumitomo N, Kuno T. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 1º de maio de 2021;56(5):837–48.

15. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Vol. 58, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. De Gruyter; 2020. p. 1131–4.
16. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 3 de novembro de 2020;76(18):2043–55.
17. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, Papatheou D, Melita H. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias. Vol. 30, *Trends in Cardiovascular Medicine*. Elsevier Inc.; 2020. p. 451–60.
18. Dionne A, Mah DY, Son MBF, Lee PY, Henderson L, Baker AL, et al. Atrioventricular Block in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome. *Pediatrics*. 1º de novembro de 2020;146(5).
19. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 1º de maio de 2020;22(5):911–5.
20. Hartmann C, Miggiolaro AFR dos S, Motta J da S, Baena Carstens L, Busatta Vaz De Paula C, Fagundes Grobe S, et al. The Pathogenesis of COVID-19 Myocardial Injury: An Immunohistochemical Study of Postmortem Biopsies. *Front Immunol*. 5 de novembro de 2021;12.
21. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19–related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 1º de setembro de 2020;17(9):1463–71.
22. Mavrogeni SI, Kolovou G, Tsirimpis V, Kafetzis D, Tsolas G, Fotis L. The importance of heart and brain imaging in children and adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Vol. 41, *Rheumatology International*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 1037–44.
23. Sedighi I, Fahimzad A, Pak N, Khalili M, Shokrollahi MR, Heydari H, et al. A multicenter retrospective study of clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of 166 hospitalized children with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A preliminary report from Iranian Network for Research in Viral Diseases (INRVD). *Pediatr Pulmonol*. 1º de fevereiro de 2022;57(2):498–507.
24. Simões e Silva AC, Vasconcelos MA, Colosimo EA, Mendonça ACQ, Martelli-Júnior H, Silva LR, et al. Outcomes and risk factors of death among hospitalized children and adolescents with obesity and COVID-19 in Brazil: An analysis of a nationwide database. *Pediatr Obes*. 1º de setembro de 2022;17(9).
25. Oliveira EA, Mak RH, Colosimo EA, Mendonça ACQ, Vasconcelos MA, Martelli-Júnior H, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in hospitalized children and adolescents with diabetes mellitus: An observational retrospective cohort study. *Pediatr Diabetes*. 1º de setembro de 2022;23(6):763–72.
26. de Siqueira Alves Lopes A, Fontes Vieira SC, Lima Santos Porto R, Santana Santos V, Fontes Leite DC, Eduardo Cuevas L, et al. Coronavirus disease-19 deaths among children and adolescents in an area of Northeast, Brazil: why so many? *Tropical Medicine and International Health*. 1º de janeiro de 2021;26(1):115–9.
27. Sharma R, Agarwal A, Ranjan A, Jayashree M, Kumar P. Mortality audit of COVID-19 infection among children [Internet]. Disponível em: [https://www.who.int/news-](https://www.who.int/news-fang)
28. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020. p. e21.

29. Harmouch F, Shah K, Hippen JT, Kumar A, Goel H. Is it all in the heart? Myocardial injury as major predictor of mortality among hospitalized COVID-19 patients. *J Med Virol*. 1º de fevereiro de 2021;93(2):973–82.
30. Duerr GD, Heine A, Hamiko M, Zimmer S, Luetkens JA, Nattermann J, et al. Parameters predicting COVID-19-induced myocardial injury and mortality. *Life Sci*. 1º de novembro de 2020;260.
31. García de Gadiana-Romualdo L, Morell-García D, Rodríguez-Fraga O, Morales-Indiano C, María Lourdes Padilla Jiménez A, Gutiérrez Revilla JI, et al. Cardiac troponin and COVID-19 severity: Results from BIOCovid study. *Eur J Clin Invest*. 1º de junho de 2021;51(6).
32. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. Vol. 63, *Progress in Cardiovascular Diseases*. W.B. Saunders; 2020. p. 390–1.
33. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. Vol. 63, *Progress in Cardiovascular Diseases*. W.B. Saunders; 2020. p. 682–9.
34. di Maio F, Baldin G, Todde N, Volpi N, Basan L, Vannucci V, et al. C87 THE SHORT-TERM PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF BASELINE TROPONIN LEVELS IN PATIENTS HOSPITALIZED FOR COVID-19. *European Heart Journal Supplements* [Internet]. 1º de maio de 2022;24(Supplement_C):suac011.085. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suac011.085>
35. Hollenberg SM, Fata M, Klinkhammer B, Gayed N, Go RC, Gourni-Paleoudis E, et al. Cardiac Function, Hemodynamics, And Troponin In COVID Patients With Shock. *J Card Fail* [Internet]. 2022;28(5, Supplement):S93–4. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1071916422003396>
36. Güllü UU, Güngör Ş, İpek S, Yurttutan S, Dilber C. Predictive value of cardiac markers in the prognosis of COVID-19 in children. *American Journal of Emergency Medicine*. 1º de outubro de 2021;48:307–11.
37. Mohsin SS, Abbas Q, Chowdhary D, Khalid F, Sheikh AS, Khan ZGA, et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) in Pakistani children: A description of the phenotypes and comparison with historical cohorts of children with Kawasaki disease and myocarditis. *PLoS One*. 1º de junho de 2021;16(6 June).
38. Guo H, Shen Y, Wu N, Sun X. Myocardial injury in severe and critical coronavirus disease 2019 patients. *J Card Surg*. 1º de janeiro de 2021;36(1):82–8.
39. Valverde I, Singh Y, Sanchez-De-Toledo J, Theocharis P, Chikermane A, di Filippo S, et al. Acute Cardiovascular Manifestations in 286 Children With Multisystem Inflammatory Syndrome Associated With COVID-19 Infection in Europe. *Circulation*. 5 de janeiro de 2021;143(1):21–32.
40. Wu L, O’Kane AM, Peng H, Bi Y, Motriuk-Smith D, Ren J. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. Vol. 178, *Biochemical Pharmacology*. Elsevier Inc.; 2020.
41. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, et al. Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic. *Circulation*. 4 de agosto de 2020;142(5):429–36.

APÊNDICE 1 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Informações aos Pais/Representante Legal

Título: AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM COMPROMETIMENTO CARDÍACO RELACIONADO À INFECCÃO PELO CORONAVÍRUS-19

Pesquisador: CÉSAR AUGUSTO DE OLIVEIRA SOUZA FILHO
E-mail: cesar_aosfilho@hotmail.com
Telefone: (41) 3310-1010
Endereço: Rua Desembargador Motta, 1070 / Cardiologia Pediátrica.

Introdução

Seu filho (a) está sendo convidado (a) a participar de um estudo intitulado “AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM COMPROMETIMENTO CARDÍACO RELACIONADO À INFECCÃO PELO CORONAVÍRUS-19”. É através das pesquisas que ocorrem os avanços na ciência e sua participação é fundamental importância. Caso você permita que seu filho (a) participe da pesquisa, será necessário fazer o acompanhamento no ambulatório de cardiologia pediátrica além de exames como Eletrocardiograma, Teste de Esforço, Holter 24 horas e Ecocardiograma. Como em qualquer tratamento seu/sua filho(a) pode experimentar alguns desconfortos, principalmente relacionados a possíveis palpitações que podem ocorrer durante o Teste de Esforço.

Para tanto você deverá trazer seu filho(a) para comparecer no ambulatório de cardiologia pediátrica, situado na Rua Pasteur, nº 667, Água Verde, Curitiba/PR para consultas médicas de acompanhamento. Nessas consultas serão solicitados exames como Ecocardiograma, Holter 24 horas e teste de Esforço que serão realizados no Hospital Pequeno Príncipe, situado na Rua Desembargador Motta, nº 1070, Água Verde, Curitiba/PR.

- a) O responsável pela pesquisa (César Augusto de Oliveira Souza Filho) poderá ser contatado no Hospital Pequeno Príncipe para tirar qualquer dúvida a respeito do trabalho conforme consta no padrão ético vigente no Brasil.
- b) Estão garantidas todas as informações que você queira, antes durante e depois do estudo.
- c) Neste estudo não será utilizado um grupo controle ou placebo.
- d) A participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção do atendimento a seu filho(a), que está assegurado.
- e) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos pesquisadores e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.
- g) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos, etc) não são da responsabilidade do paciente e sua família.
- h) Pela participação no estudo você não receberá qualquer valor em dinheiro, no entanto caso tenha qualquer despesa decorrente da sua participação na pesquisa, tais como: transporte, alimentação, entre outros, haverá ressarcimento dos valores gastos. De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente a sua participação no estudo, será devidamente indenizado, conforme determina a lei. **[Resolução 466/2012]**.

Objetivo:

Objetivo primário: Avaliar a morbimortalidade dos pacientes com diagnóstico de miocardite relacionada ao Coronavírus-19.

Objetivos Secundários:

- Caracterizar os pacientes que desenvolveram miocardite relacionada à infecção pelo Coronavírus-19;
- Acompanhar evolutivamente suas alterações eletrocardiográficas;
- Comparar critérios evolutivos de disfunção miocárdica;
- Classificar tempo livre de necessidade de reinternação e livre de mortalidade;

Este estudo irá identificar os pacientes que tiveram alguma alteração cardíaca durante ou após sua infecção pelo Coronavírus-19 e irá realizar o acompanhamento desses pacientes. Esse acompanhamento irá acontecer através de consultas em ambulatório especializado e de exames como Eletrocardiograma, Ecocardiograma, Holter 24 horas e Teste de esforço.

Riscos e Benefícios:

O estudo é baseado no acompanhamento dos pacientes durante seu internamento hospitalar e suas consultas e exames posteriores. Os riscos associados ao projeto são inerentes aos exames complementares realizados. Como esse estudo não irá adicionar nenhum exame complementar, não acrescenta nenhum risco aos pacientes.

Outro possível risco seria a exposição indevida de informações dos pacientes. No entanto, os pesquisadores comprometem-se a seguir os critérios da ética, mantendo sigilo dos dados coletados durante todas as etapas do processo.

O presente estudo se propõe a analisar a evolução dos pacientes com acometimento cardíaco relacionado a infecção pelo Coronavírus-19, uma doença ainda pouco conhecida e de grande impacto mundial atual, permitindo o aprimoramento de protocolos e reduzindo sua morbimortalidade.

E se algo sair errado?

Você tem a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo poderá ser tratado com o **Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Hospital Pequeno Príncipe** pelo telefone **(41) 3310-1416** ou pessoalmente no próprio Hospital Infantil Pequeno Príncipe, **Rua Desembargador Mota, 1070 6º andar**, com atendimento em horário comercial.

a) Se sua criança sofrer qualquer tipo de dano referente à sua participação na pesquisa, previsto ou não neste termo de consentimento livre e esclarecido, você tem o direito de procurar indenização, por parte do patrocinador, pesquisador ou instituição.

b) O patrocinador, o pesquisador e a instituição asseguram a sua criança assistência imediata e integral de forma gratuita por complicações e danos relacionados direta ou indiretamente por sua participação na pesquisa, enquanto necessário.

c) Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você **não** está renunciando aos direitos legais de sua criança, o que significa que você tem o direito de procurar indenização por danos eventuais.

Quem paga pela pesquisa?

O patrocinador, o pesquisador e a Instituição Hospital Infantil Pequeno Príncipe - Associação Hospitalar de Proteção à Infância Dr. Raul Carneiro estão responsáveis pela realização desta pesquisa.

O que acontece com as informações coletadas sobre minha criança?

a) O pesquisador usará as informações coletadas sobre sua criança para pesquisa científica e para os objetivos da pesquisa, tais como o estudo da doença de sua criança. As informações serão armazenadas tanto em papel como em computador. Para proteger a privacidade de sua criança, as informações serão rotuladas de forma que não identifiquem sua criança, os registros médicos pessoais de sua criança e uma lista que liga o nome de cada participante da pesquisa ao seu código numérico. Quando os resultados da pesquisa forem publicados, a identidade de sua criança será mantida confidencial.

b) Os registros médicos pessoais de sua criança (como por exemplo, os prontuários) serão mantidos privados e confidenciais pelo pesquisador, de acordo com todas as leis e regulamentações brasileiras pertinentes e aplicáveis.

c) A identidade dos participantes da pesquisa será sempre tratada como confidencial.

d) Você pode pedir ao pesquisador para verificar as informações coletadas sobre sua criança, e pode solicitar que quaisquer erros sejam corrigidos. Se sua criança decidir deixar a pesquisa a qualquer momento, o pesquisador ainda poderá usar suas informações coletadas até aquele momento.

e) Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido você autoriza a utilização dos dados de sua criança, inclusive os dados dos registros médicos (prontuário) de sua criança, conforme descrito acima.

Posso mudar de ideia?

A participação de sua criança nesta pesquisa clínica é voluntária. Sua criança não é obrigada a participar desta pesquisa. Você pode concordar que sua criança participe da pesquisa agora e mudar de ideia mais tarde. Você pode descontinuar a participação de sua criança na pesquisa a qualquer momento. Sua decisão não afetará o tratamento regular nem o recebimento de todos os cuidados, medicamentos e equipamentos que sua criança deveria receber.

Quem devo contatar para obter informações?

Se você tiver quaisquer dúvidas sobre a pesquisa ou sentir que esta pesquisa causou danos a sua criança, ou caso tenha dúvidas sobre os direitos de sua criança como um participante da pesquisa, favor entrar em contato com:

Dr. César Augusto de Oliveira Souza Filho
Hospital Infantil Pequeno Príncipe - Associação Hospitalar de Proteção à Infância Dr. Raul Carneiro
Rua Desembargador Motta, 1070 – setor de Cardiologia Pediátrica Água verde
80250-060 - Curitiba/PR
Tel: (41) 3310-1193 - Tel: (41) 3310-1010

ou

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Crianças César Pernetta e Infantil Pequeno Príncipe
Rua Desembargador Motta, 1070 - 6º andar - Rebouças
80250-060 – Curitiba/PR

Tel: (41) 3310-1416 (das 8 às 12h e das 13 às 17h, de segunda a sexta-feira)

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um grupo de pessoas que se reúnem para defender os interesses dos participantes da pesquisa, e a sua integridade e dignidade. É responsável por avaliar e acompanhar

os aspectos éticos da pesquisa em seres humanos.

Se você consentir com a participação de sua criança, por favor, leia e assine abaixo.

Este termo de consentimento contém informações importantes. Estas informações o ajudarão a decidir se você quer que sua criança participe desta pesquisa. Se você ainda tiver dúvidas, converse com o pesquisador ou com um dos membros da equipe da pesquisa antes de assinar este documento.

Página de assinaturas

Eu declaro que estou recebendo uma via deste documento assinado por mim e/ou meu representante legal e pelo pesquisador, que também representa o patrocinador da pesquisa e a instituição de pesquisa. Todas as páginas deste documento foram rubricadas por nós. O pesquisador manterá a outra via original em seu arquivo.

Nome Completo do Participante da Pesquisa, em letra legível

Mãe/Representante Legal

Nome Completo da Mãe/Representante Legal, em letra legível

Assinatura da Mãe/Representante Legal

Data (dd-MES-aaaa)

Parentesco do Representante Legal com o Participante da pesquisa

Pai/Representante Legal

Nome Completo do Pai/Representante Legal, em letra legível

Assinatura do Pai/Representante Legal

Data (dd-MES-aaaa)

Parentesco do Representante Legal com o Participante da pesquisa

Pesquisador

Eu confirmo que expliquei a natureza e o objetivo desta pesquisa, e os possíveis riscos e benefícios ao participante da pesquisa. Declaro que cumprirei as exigências contidas nos itens IV.3 e IV.4, este último se pertinente, conforme Resolução CNS nº 466/12.

César Augusto de Oliveira Souza Filho

Assinatura do Pesquisador

Data (dd-MÊS-aaaa)

Representante Legal

Confirmo que as informações contidas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foram precisamente explicadas a mim/participante da pesquisa e compreendidas por mim/participante da pesquisa, e que o consentimento foi voluntariamente fornecido por mim/participante da pesquisa.

Nome do Representante Legal, em letra legível

Assinatura do Representante Legal

Data (dd-MES-aaaa)

Relação do Representante Legal com o Participante da pesquisa

A presença de pelo menos uma testemunha **imparcial** é obrigatória quando o participante de pesquisa e/ou representante legal não puder ler ou escrever.

Uma testemunha **imparcial** deve estar presente durante toda a discussão do consentimento livre e esclarecido.

Declaração da Testemunha Imparcial (Obrigatório quando o participante da pesquisa ou Representante Legal for incapaz de ler ou escrever).

Confirmo que as informações no termo de consentimento livre e esclarecido foram precisamente explicadas e aparentemente compreendidas pelo participante da pesquisa e/ou seu Representante Legal e que o consentimento do participante da pesquisa e/ou do representante legal foi fornecido voluntariamente.

Nome Completo da Testemunha Imparcial, em letra legível

Assinatura da Testemunha Imparcial

Data (dd-MÊS-aa)

APÊNDICE 2 – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CRIANÇAS ACIMA DE 6 ANOS E MENORES DE 12 ANOS

Título da Pesquisa: *AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM COMPROMETIMENTO CARDÍACO RELACIONADO À INFECÇÃO PELO CORONAVÍRUS-19*

Pesquisador(a): César Augusto de Oliveira Souza Filho
E-mail: cesar_aosfilho@hotmail.com
Telefone: (41) 3310-1010
Endereço: Rua Desembargador Motta, 1070 / Cardiologia Pediátrica.

Por que estou aqui?

Estamos convidando você para participar nesta pesquisa chamada "AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM COMPROMETIMENTO CARDÍACO RELACIONADO À INFECÇÃO PELO CORONAVÍRUS-19". Neste estudo pretendemos acompanhar a evolução do seu coração, fazendo exames e marcando consultas. Desejamos que você participe porque várias outras crianças também pegaram Coronavírus e gostaríamos de entender melhor essa doença. Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: marcaremos algumas consultas no ambulatório de cardiologia e faremos alguns exames.

Para participar deste estudo, o seu papai e/ou sua mamãe deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não precisa pagar nada, nem receberá dinheiro algum. Se você tiver alguma dúvida pode perguntar ao pesquisador ou aos seus pais, e se não quiser mais participar pode dizer "não". Os seus pais poderão retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido(a). Não vamos dizer a ninguém que você está participando desta pesquisa. Os riscos associados ao projeto fazem parte dos exames complementares realizados. Como esse estudo não irá adicionar nenhum exame complementar, não acrescenta nenhum risco aos pacientes. Apesar disso, teremos cuidado com você e se algo acontecer vamos nos responsabilizar e te ajudar.

Os resultados estarão à sua disposição quando a pesquisa acabar. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do seu papai e de sua mamãe.

Por que estão me convidando?

Você está sendo convidado a participar nesta pesquisa porque gostaríamos de entender melhor a infecção pelo Coronavírus-19. Para isso vamos fazer o seu acompanhamento com exames e consultas.

Eu preciso participar desta pesquisa?

Você decide se quer participar e não precisa decidir hoje. Você pode levar o tempo que precisar para pensar e falar com seus pais. Mesmo se você concordar em participar agora, você pode mudar de ideia depois e ninguém vai ficar triste com você.

O que vai acontecer durante esta pesquisa?

O Pesquisador (a) vai ver se você pode participar da pesquisa.

- Se você puder participar da pesquisa, você vai ter alguns retornos no ambulatório de cardiologia. Além disso serão realizados alguns exames:
- **Eletrocardiograma:** Serão colados alguns adesivos no seu peito, vão te pedir para ficar bem quieto e vão imprimir um papel. Esse exame não machuca.



- **Ecocardiograma:** Esse exame é um ultra-som do coração. Nesse exame você vai ficar deitado em uma cama, vai ser passado um gel no seu peito e vai encostar uma câmera para poder ver seu coração. Nesse momento vamos poder ver o seu coração batendo e os barulhos que ele fizer. Esse exame também não machuca.



- **Holter 24 horas:** Nesse exame vamos colar alguns adesivos no seu peito junto com alguns fios. Esses fios vão ficar um dia inteiro, você vai dormir com ele e só vai ser retirado no dia seguinte. Esse exame também não machuca.



- **Teste de Esforço:** Nesse exame vamos te colocar em uma esteira, colocar alguns adesivos em seu peito e vamos colocar para andar um pouco na esteira. Enquanto você andar na esteira, vamos conseguir ver os batimentos do seu

coração para entender melhor como ele está funcionando. Aos poucos a esteira vai andar mais rápido até você cansar. Esse exame também não machuca.



Alguém mais vai saber que eu estou participando nesta pesquisa?

Apenas as pessoas que estiverem trabalhando para esta pesquisa e seus pais vão saber. Não contaremos para mais ninguém.

Você quer participar da pesquisa?

Você precisa decidir se quer participar nesta pesquisa. Converse com os seus pais e com a médica pesquisadora. Faça qualquer pergunta que você tiver.

Se você quiser participar nesta pesquisa, por favor, escreva seu nome e a data.

Nome completo do participante da pesquisa

Data ____/____/____

Mãe/Representante Legal: Favor escrever seu nome, assinar e datar para indicar que esta pesquisa foi explicada para sua criança.

Nome Completo da Mãe/Representante Legal, em letra legível

Assinatura da Mãe/Representante Legal Data (dd-MMM-aaaa)

Parentesco do Representante Legal com o Participante da Pesquisa

Pai/Representante Legal: Favor escrever seu nome, assinar e datar para indicar que esta pesquisa foi explicada para sua criança.

Nome Completo do Pai/Representante Legal, em letra legível

Assinatura do Pai/Representante Legal Data (dd-MMM-aaaa)

Parentesco do Representante Legal com o Participante da Pesquisa

Pesquisador: Favor escrever seu nome, assinar e datar se você explicou esta pesquisa, incluindo os riscos associados, e garantiu que todas as perguntas foram abordadas.

Nome do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

Data (dd-MMM-aaaa)

A presença de: pelo menos uma **Testemunha Imparcial** é obrigatória quando o participante da pesquisa e/ou Representante Legal não puder ler ou escrever. Uma Testemunha Imparcial deve estar presente durante toda a discussão do Termo de Assentimento. Qualquer outro uso de uma testemunha (por exemplo, testemunha somente para assinatura) deve ser explicitamente declarado no Termo de Assentimento.

Declaração de Testemunha Imparcial

Confirmo que as informações no Termo de Assentimento foram precisamente explicadas, e aparentemente compreendidas pelo participante da pesquisa e/ou seu Representante Legal e que o consentimento do participante da pesquisa e/ou representante legal foi fornecido voluntariamente.

Nome da Testemunha Imparcial, em letra legível

Assinatura da Testemunha Imparcial

Data (dd-MMM-aaaa)

APÊNDICE 3 – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA CRIANÇAS ACIMA DE 12 ANOS

TERMO DE ASSENTIMENTO PARA ADOLESCENTES (12 ANOS ATÉ MENOR DE 18 ANOS)

Título da Pesquisa: *AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM COMPROMETIMENTO CARDÍACO RELACIONADO À INFECÇÃO PELO CORONAVÍRUS-19*

Pesquisador(a): César Augusto de Oliveira Souza Filho
E-mail: cesar_aosfilho@hotmail.com
Telefone: (41) 3310-1010
Endereço: Rua Desembargador Motta, 1070 / Cardiologia
Pediátrica.

Por que estou aqui?

Estamos convidando você para participar nesta pesquisa chamada “**AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM COMPROMETIMENTO CARDÍACO RELACIONADO À INFECÇÃO PELO CORONAVÍRUS-19**”. Neste estudo pretendemos acompanhar a evolução do seu coração, fazendo exames e marcando consultas. Desejamos que você participe porque várias outras crianças também pegaram Coronavírus e gostaríamos de entender melhor essa doença. Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: marcaremos algumas consultas no ambulatório de cardiologia e faremos alguns exames como Eletrocardiograma, Ecocardiograma, Holter e Teste de Esforço.

Para participar deste estudo, o responsável por você deverá autorizar e assinar um termo de consentimento. Você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido(a) em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se. O responsável por você poderá retirar o consentimento ou interromper a sua participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido(a). Você não será identificado em nenhuma publicação. Os riscos associados ao projeto fazem parte dos exames complementares realizados. Como esse estudo não irá adicionar nenhum exame complementar, não acrescenta nenhum risco aos pacientes. Apesar disso, você tem assegurado o direito a ressarcimento ou indenização no caso de quaisquer danos eventualmente produzidos pela pesquisa.

Os resultados estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a permissão do responsável por você.

Por que estão me convidando?

Você está sendo convidado a participar nesta pesquisa porque gostaríamos de entender melhor a infecção pelo Coronavírus-19. Para isso vamos fazer o seu acompanhamento com exames e consultas.

Eu preciso participar desta pesquisa?

Você tem autonomia para dizer se quer ou não participar e não precisa decidir hoje. Você pode levar o tempo que precisar para pensar e falar com seus pais. Mesmo se você concordar em participar agora, você pode mudar de ideia depois e nos informar sobre.

O que vai acontecer durante esta pesquisa?

O Pesquisador (a) vai ver se você pode participar da pesquisa.

- Se você puder participar da pesquisa, você vai ter alguns retornos no ambulatório de cardiologia. Além disso serão realizados alguns exames:
- **Eletrocardiograma:** Serão colados alguns adesivos no seu peito, vão te pedir para ficar bem quieto e vão imprimir um papel. Esse exame não machuca.
- **Ecocardiograma:** Esse exame é um ultra-som do coração. Nesse exame você vai ficar deitado em uma cama, vai ser passado um gel no seu peito e vai encostar uma câmera para poder ver seu coração. Nesse momento vamos poder ver o seu coração batendo e os barulhos que ele fizer. Esse exame também não machuca.
- **Holter 24 horas:** Nesse exame vamos colar alguns adesivos no seu peito junto com alguns fios. Esses fios vão ficar um dia inteiro, você vai dormir com ele e só vai ser retirado no dia seguinte. Esse exame também não machuca.
- **Teste de Esforço:** Nesse exame vamos te colocar em uma esteira, colocar alguns adesivos em seu peito e vamos colocar para andar um pouco na esteira. Enquanto você andar na esteira, vamos conseguir ver os batimentos do seu coração para entender melhor como ele está funcionando. Aos poucos a esteira vai andar mais rápido até você cansar. Esse exame também não machuca.

Alguém mais vai saber que eu estou participando nesta pesquisa?

Apenas as pessoas que estiverem trabalhando para esta pesquisa e seus pais vão saber. Não contaremos para mais ninguém.

Você quer participar da pesquisa?

Você precisa decidir se quer participar nesta pesquisa. Converse com os seus pais e com o médico pesquisador. Faça qualquer pergunta que você tiver.

Se você quiser participar nesta pesquisa, por favor, escreva seu nome e a data.

Nome completo do participante da pesquisa

Data ____/____/____

Mãe/Representante Legal: Favor escrever seu nome, assinar e datar para indicar que esta pesquisa foi explicada para sua criança.

Nome Completo da Mãe/Representante Legal, em letra legível

Assinatura da Mãe/Representante Legal Data (dd-MMM-aaaa)

Parentesco do Representante Legal com o Participante da Pesquisa

Pai/Representante Legal: Favor escrever seu nome, assinar e datar para indicar que esta pesquisa foi explicada para sua criança.

Nome Completo do Pai/Representante Legal, em letra legível

Assinatura do Pai/Representante Legal Data (dd-MMM-aaaa)

Parentesco do Representante Legal com o Participante da Pesquisa

Pesquisador: Favor escrever seu nome, assinar e datar se você explicou esta pesquisa, incluindo os riscos associados, e garantiu que todas as perguntas foram abordadas.

Nome do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

Data (dd-MMM-aaaa)

A presença de: pelo menos uma **Testemunha Imparcial** é obrigatória quando o participante da pesquisa e/ou Representante Legal não puder ler ou escrever. Uma Testemunha Imparcial deve estar presente durante toda a discussão do Termo de Assentimento. Qualquer outro uso de uma testemunha (por exemplo, testemunha somente para assinatura) deve ser explicitamente declarado no Termo de Assentimento.

Declaração de Testemunha Imparcial

Confirmo que as informações no Termo de Assentimento foram precisamente explicadas, e aparentemente compreendidas pelo participante da pesquisa e/ou seu Representante Legal e que o consentimento do participante da pesquisa e/ou representante legal foi fornecido voluntariamente.

Nome da Testemunha Imparcial, em letra legível

Assinatura da Testemunha Imparcial

Data (dd-MMM-aaaa)

APÊNDICE 4 – ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO

Predictors of in-hospital death in children with myocardial injury related to COVID-19

Death predictors related to COVID-19 in Children

Preditores de mortalidade intra-hospitalar em crianças com acometimento cardíaco secundário ao COVID-19

Preditores de mortalidade em crianças com COVID-19

César Augusto de Oliveira Souza Filho (ORCID: 0000-0002-4886-8728), Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil.

Emilton Lima Junior (ORCID: 0000-0002-6887-9387), Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Author's contributions

Study design: César Augusto de Oliveira Souza Filho

Data collection: César Augusto de Oliveira Souza Filho

Data analysis: César Augusto de Oliveira Souza Filho

Manuscript writing: César Augusto de Oliveira Souza Filho and Emilton Lima Junior

Manuscript revision: Emilton Lima Junior

Study supervision: Emilton Lima Junior

Declaration: We declare that the database that originated the article is available upon request, with a corresponding author.

Corresponding author

Name: César Augusto de Oliveira Souza Filho

Adress: Hospital Infantil Pequeno Príncipe, Departamento de Cardiologia Pediátrica, Rua Desembargador Motta, 1070, Curitiba, Paraná, Brazil, 80250-060

Phone: +55 41995420506

e-mail: cesar_aosfilho@hotmail.com

Conflict of interests: Authors declare no conflict of interests.

Funding: The study did not receive any funding.

Total number of words: text 1684; resumo 225; abstract 192; referências 710; tabelas 519; figuras 0.

ABSTRACT

Objectives: This study aims to identify independent predictors of in-hospital death among pediatric patients hospitalized with myocardial injury related to COVID-19.

Methods: This is a case series of pediatric patients that were hospitalized between March 2020 and June 2021 in a tertiary pediatric hospital. A total of 1103 consecutive pediatric patients tested positive for COVID-19, and 232 were admitted. All patients underwent cardiac evaluation with electrocardiogram, echocardiogram, and cardiac markers. Of these patients, 88 were diagnosed with myocardial injury but 1 patient refused to participate, therefore 87 patients were included in the study.

Results: The median age at the time of diagnosis was 2 years (0-18), 50 patients were male (57%), 45 patients were admitted to the intensive care unit (53%), and the mortality was 12% (n=11). We found that high levels of inflammatory markers had higher mortality, but they haven't emerged as significant predictors of mortality when adjusted for other variables. Patients without pre-existing comorbidities were less likely to die in both univariate and multivariate analysis.

Conclusions: Our findings may help healthcare providers better understand the cardiac implications of COVID-19 and define the necessity of cardiac surveillance amongst hospitalized pediatric patients.

Keywords

COVID-19; SARS-CoV-2; Risk factors

RESUMO

Objetivo: Estes estudo tem como objetivo identificar os preditores de mortalidade intra-hospitalar entre os pacientes pediátricos hospitalizados com acometimento cardíaco secundário à infecção pelo COVID-19.

Métodos: Foi realizada uma série de casos com todos os pacientes internados entre março de 2020 e junho de 2021 em um hospital terciário exclusivamente pediátrico de referência. Um total de 1103 pacientes pediátricos consecutivos testaram positivo para COVID-19 e, desses, 232 necessitaram de internamento. Todos os internados passaram por avaliação cardíaca com eletrocardiograma, ecocardiograma e dosagem de marcadores de injúria miocárdica. Dos pacientes internados, 88 foram diagnosticados com acometimento cardíaco, porém 1 paciente se recusou a participar do estudo e, portanto, 87 pacientes foram incluídos no estudo.

Resultados: A mediana de idade foi de 2 anos (0 a 18 anos), 50 pacientes eram do sexo masculino (57%), 45 pacientes necessitaram de internamento em UTI (53%) e a mortalidade foi de 12% (n=11). Pacientes com altos níveis séricos de marcadores inflamatórios possuíram maior mortalidade, mas não foram preditores de mortalidade significativos em análise multivariada. Pacientes sem comorbidades prévias no momento do internamento tiveram menos chance de óbito tanto na análise univariada quanto na multivariada.

Conclusões: Estes achados podem contribuir para um melhor entendimento do papel do sistema cardiovascular e suas complicações na fisiopatologia da infecção pelo COVID-19 e indicam uma necessidade de avaliação cardíaca dos casos mais graves que necessitam de internamento.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; fatores de risco

INTRODUCTION

Early data of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic indicated that children were less likely to manifest severe illness compared with adults¹⁻¹⁰. Later studies indicated that pediatric patients could meet criteria for severe disease, requiring mechanical ventilation and inotropic support, exhibiting higher mortality rates. These patients correspond to almost 14% in the United States, 40% in India and 42% in Iran¹¹⁻¹³.

Afterward it was described a newly recognized syndrome related to SARS-CoV-2 infection characterized by hyperinflammation and multiorgan involvement in children (MIS-C) with a very high incidence of myocardial involvement (93%), shock (40%) and arrhythmia (35%)¹⁴⁻¹⁶. Elevated inflammatory markers levels in patients requiring admission to the intensive care are significantly higher compared to those managed exclusively on the ward^{17,18}.

Emerging clinical and epidemiological evidence suggests that metabolic disarray, hypoxia, and accentuated myocardial inflammation due to SARS-CoV-2 infection plays a critical role in the pathophysiology of myocardial injury and prevalence of arrhythmic complications¹⁹. Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia whereas sinus bradycardia is the most common bradyarrhythmia in adults. In hospitalized COVID-19 patients, life-threatening ventricular arrhythmias may occur (sustained monomorphic ventricular tachycardia, polymorphic ventricular tachycardia/Torsade de Pointes, ventricular tachycardia/ventricular fibrillation arrest)²⁰. The incidence of arrhythmias in hospitalized children is even higher than adults and includes supraventricular tachycardia, ventricular tachycardia, and complete heart block^{17,21}. This myocardial injury can also lead to a reduction in systolic ventricular function and, therefore, heart failure. Other echocardiographic findings in children are mitral regurgitation, dilatation of the coronary arteries and pericardial effusion¹⁷.

Considering the high mortality of COVID-19 patients with cardiovascular comorbidities, it is important to understand whether it is attributable to underlying cardiovascular disease or if it is the consequence of inflammatory response to SAR-CoV-2 infection or severe respiratory symptoms¹⁹. Recent evidence suggests that any pre-existing medical conditions, myocardial injury, and inflammatory markers may predict death among COVID-19 patients²²⁻²⁶, but given the smaller number of papers regarding pediatric patients, there is still scarce data about mortality predictors in this population.

METHODS

STUDY DESIGN

In this prospective, single-center, observational study, pediatric patients under 18 years with myocardial injury related to COVID-19 between March 2020 and June 2021 were included. All pediatric patients with COVID-19 infection who were hospitalized underwent cardiac evaluation with electrocardiogram, echocardiogram, and cardiac markers. SARS-CoV-2 infection was diagnosed based on a positive reverse transcription - polymerase chain reaction (RT-PCR) and/or rapid immunochromatographic antibodies test. This study included patients with a positive COVID test that presented abnormalities in their cardiac evaluation.

DATA ANALYSIS

The demographic characteristics and clinical and laboratorial findings were analyzed. Troponin I and CK-MB were evaluated as cardiac markers and d-dimer, latic dehydrogenase, creatinine, hemogram, lactate, ferritin and creatine kinase were also assessed. All electrocardiograms and echocardiograms performed were included. Myocardial injury was defined as blood levels of cardiac markers above reference levels, echocardiographic abnormalities and/or electrocardiographic abnormalities.

STATISTICAL ANALYSIS

Software R (Rstudio) was used for statistical analysis. Data were presented as means and interquartile ranges (IQR) for continuous variables whereas numbers (n) and percentages (%) for categorical ones. The normal distribution of variables was tested using the Shapiro-wilk test. Categorical variables were compared by Fisher's exact test while continuous variables between two groups were tested using Wilcoxon-Mann-Whitney test. The significance of each variable as a predictor of in-hospital mortality was assessed by univariate and multivariate logistic regression analysis. A P value less than 0,05 was considered statistically significant.

ETHICS APROVAL

The study was approved by the Ethics and Research Committee of Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, Brazil (No. 4.435.624). Written informed consent was obtained from all legal representatives of the included patients for data to be used for research.

RESULTS

A total of 1103 pediatric patients tested positive for COVID-19, and 232 were admitted between March 2020 and June 2021. Of these patients, 88 were diagnosed with myocardial injury but 1 patient refused to participate, therefore 87 patients were included in the study. The median age at the time of diagnosis was 2 years (0-18), 50 patients were male (57%) and 37 were female (43%). The median duration of in-hospital stay was 10 days (1-57), 45 patients were admitted to the intensive care unit (53%) and they had a median duration in intensive care unit of 7 days (1-57). 24 patients required mechanic respiratory support (28%), 25 required inotropic agents (29%), and the mortality was 12% (n=11), as seen in table 1.

On admission, 33 patients (38%) had pre-existing comorbidities. The most prevalent was neurological (15 patients) followed by cardiac (9 patients), oncological and urological (5 patients each), while 54 patients were healthy.

The in-hospital laboratorial analysis has revealed high levels of troponin I in 63% (n=53), CK-MB above reference levels in 65% (n=46), high levels of C-reactive protein and D-dimer in 72% (n=62) and 73% (n=58) respectively. All laboratory findings are shown at table 2.

Cardiac evaluation has revealed sinus tachycardia in 41% (n=33), sinus bradycardia in 16% (n=13), atrioventricular block in 3% (n=2) and ventricular tachycardia in 3% (n=2). Echocardiographic assessment has shown left ventricle systolic dysfunction in 11% (n=9), hyper-refringent coronaries in 7% (n=6) and coronary dilatation in 2% (n=2).

Table 3 shows the bivariable comparison of patients who survived to hospital discharge versus those who died. Patients with pre-existing comorbidities (p=0,02), high levels of C-reactive protein (p=0,01) and high levels of D-dimer (p=0,01) had a significantly higher mortality.

Binary logistic regression analysis has shown that only high C-reactive protein levels (odds ratio = 1,01; p = 0,02; 95% confidence interval = 1,00 - 1,01) and high levels of D-dimer (odds ratio = 1,00; p = 0,01; 95% confidence interval = 1,00 - 1,01) were statistically significantly associated with in-hospital deaths. Patients without pre-existing comorbidities were less likely to die in both univariate (odds ratio =0,18; p = 0,02; 95% confidence interval = 0,04 – 0,75) and multivariate analysis (odds ratio =0,14; p = 0,02; 95% confidence interval = 0,03 – 0,79) as seen in table 4.

DISCUSSION

The present study addressed the importance of cardiac involvement in COVID-19 as a predictor of in-hospital death. The overall mortality from COVID-19 among hospitalized patients was 12%, more than a half (53%) were admitted at ICU, whereas 28% required mechanical ventilatory support and 29% inotropic agents. Oliveira et al analyzed all COVID-19 cases in hospitalized children and adolescents in a Brazilian nationwide database and described that 23,8% of patients were admitted at ICU whereas 10% needed invasive ventilatory support and the overall mortality rate was 7,5%²⁷. A prospective cohort study that included children under 19 years in the United States revealed that 13,9% met the criteria for severe disease, 7,8 % underwent mechanical ventilation and 8,5% needed inotropic support, but the mortality rate was only 1,3%¹¹.

Sedighi et al. described risk factors associated with severe illness in children with COVID-19 and found that the presence of comorbidity was correlated with higher ICU referrals¹³. Pre-existing medical conditions were also associated with increased risk of death and risk of death increased with the number of pre-existing medical conditions²⁷. We found that pre-existing comorbidities were an independent predictor of in-hospital mortality, after adjusting for confounders.

In accordance with the literature, an intense inflammatory response was found in most of the patients. We observed high lactic dehydrogenase levels in 92% of the patients and high d-dimer levels in 73% but only C-reactive protein levels was significantly high in our univariate analysis. However, it is important to note that none of the inflammatory markers emerged as significant predictors of mortality when adjusted for other variables.

Initial reports revealed a myocardial injury rate among adults of 20% to 25% despite a variable incidence of confounding factors like pre-existing cardiac disease or renal disease²². A multicenter study gathered data from 32 hospitals in Spain and evaluated the role of cardiac troponin in COVID-19 infection and found that both types of cardiac troponin, T and I, were independent predictors for 30-day mortality²⁸. In our study, the median troponin level of patients who died were higher than those who survived (120pg/mL versus 50pg/mL) but neither troponin nor CKMB were significant predictors.

Currently, limited information is available regarding arrhythmic manifestations associated with COVID-19 in pediatric patients. In a multicenter study of 286 children, Valverde et al. reported

arrhythmias in 35% of hospitalized patients, with return to normal during hospitalization in 72%¹⁷. We found electrocardiographic abnormalities in 81% of our patients and the most common were sinus tachycardia (41%), ST-segment elevation (41%) and non-specific T-wave abnormalities (33%). Guo et al., described a high incidence of malignant arrhythmia (59%) as a major cause of death among severe or critically ill adult patients²⁹. Most of our patients showed benign abnormalities and only 2 patients (3%) presented non-sustained ventricular tachycardia.

Among COVID-19 patients, echocardiographic abnormalities are diverse and include global left ventricle dysfunction, regional wall motion abnormalities, diastolic dysfunction, right ventricle dysfunction, and pericardial effusions⁶. In children with MIS-C, coronary abnormalities also have been described without association with higher mortality^{14,18,30}. We found left ventricle systolic dysfunction in 11% and coronary dilatation in only 2 patients (2%), but without statistical correlation with in-hospital mortality.

LIMITATIONS

This study had some limitations. We had significant amounts of data missing for certain laboratory markers, specifically CPK and LDH. However, these data were missing at random, given rapidly evolving institutional protocols for patients admitted with COVID-19 during this period. Furthermore, our patients were enrolled upon admission, therefore disease state may be different and in some cases clinical data were missing restricting our analysis regarding MIS-C. Also, subsequent cardiac evaluation with treadmill exercise test and cardiac magnetic resonance imaging were not included in the in-hospital evaluation protocol and could have improved our analysis. Finally, our results should be substantiated in a larger patient cohort to increase predictive power.

CONCLUSIONS

In conclusion, our findings indicate that pre-existing comorbidities are an independent predictor for in-hospital death and high levels of inflammatory markers had higher mortality, but they haven't emerged as significant predictors of mortality when adjusted for other variables. Our findings may help healthcare providers better understand the cardiac implications of COVID-19 and define the necessity of cardiac surveillance amongst hospitalized pediatric patients. Finally, more studies are required to determine mortality predictors in the pediatric population.

Table 1: Demographic characteristics

Male gender, n (%)	50 (57%)
Age (years), median (IQR)	2 (0 – 10)
Patients younger than 1 year, n (%)	33 (33%)
No pre-existing comorbidities, n (%)	54 (62%)
Admission in ICU, n (%)	45 (53%)
Length of stay at ICU (days), median (IQR)	7 (3-13)
Mechanic ventilatory support, n (%)	24 (28%)
Length of mechanic ventilatory support (days), median (IQR)	7 (3-13)
Inotropic support, n (%)	25 (29%)
Length of inotropic support (days), median (IQR)	5 (3-8)
Length of in-hospital stay (days), median (IQR)	10 (6-17)
Mortality, n (%)	11 (12%)

IQR: Interquartile Range, ICU: Intensive Care Unit

Table 2: Laboratory findings

	Above reference levels n (%)	Median (IQR)
C-reactive protein (mg/mL)	62 (72%)	26 (5-164)
D-dimer (ng/mL)	58 (73%)	923 (462 – 2426)
Lactic dehydrogenase (U/L)	56 (92%)	373 (281 – 484)
Troponin (I) (pg/mL)	53 (63%)	50 (10-111)
CKMB (U/L)	46 (65%)	26 (10,5 – 42,5)
Lactic acid (mmol/L)	45 (59%)	2,8 (1,6 – 3,9)
CPK (U/L)	8 (20%)	59 (23,7 – 118)

IQR: Interquartile Range, CKMB: Creatine-Kinase MB, CPK: Creatine Phosphokinase

Table 3: Bivariable association between patients' characteristics and in-hospital death

	Survived (n=76)	Died (n=11)	P
Male gender, n (%)	46 (61%)	4 (36%)	0,19
Age (years), median (IQR)	2,0 (0,0 – 10,0)	6,0 (4,5 – 12,5)	0,05
No pre-existing comorbidities, n (%)	51 (67%)	3 (27%)	0,02*
Length of stay at ICU (days), median (IQR)	7 (3 – 12)	7 (2 – 13)	0,93
Length of mechanic ventilatory support (days), median (IQR)	11 (5 – 15)	6 (3 – 12)	0,42
Length of inotropic support (days), median (IQR)	7 (3 – 9)	4 (2 – 6)	0,25
Troponin (I) (pg/mL), median (IQR)	50 (10 – 100)	120 (10 – 230)	0,09
D-dimer (ng/mL), median (IQR)	858 (437 – 2141)	3355 (2350 - 4537)	0,01*
C-reactive protein (mg/mL), median (IQR)	13 (5 – 107)	222 (72 – 245)	0,01*
Lactic acid (mmol/L), median (IQR)	2,5 (1,6 – 3,7)	3,4 (2,6 – 4,9)	0,17
CPK (U/L), median (IQR)	57 (29 – 110)	61 (20 – 276)	0,74
CKMB (U/L), median (IQR)	26 (10 – 41)	23 (11 – 86)	0,72
Lactic dehydrogenase (U/L)	360 (281 – 462)	782 (369 – 6192)	0,05
Any electrocardiogram abnormalities	60 (82%)	5 (71%)	0,61
Any echocardiogram abnormalities	15 (20%)	4 (44%)	0,11

IQR: Interquartile Range, CKMB: Creatine-Kinase MB, CPK: Creatine Phosphokinase

*p<0,05

Table 4: Logistic regressions analysis of the incidence of in-hospital death

Univariate analysis		
	Odds Ratio (95% CI)	P
Male gender	0,37 (0,10 – 1,38)	0,14
Age	1,10 (0,99 – 1,22)	0,07
No pre-existing comorbidities	0,18 (0,04 – 0,75)	0,02*
Length of stay at ICU	0,99 (0,94 – 1,06)	0,94
Length of mechanic ventilatory support	0,97 (0,88 – 1,07)	0,53
Length of inotropic support	0,90 (0,73 – 1,12)	0,34
Troponin (I)	1,00 (0,98 – 1,01)	0,10
D-dimer	1,00 (1,00 – 1,01)	0,01*
C-reactive protein	1,01 (1,00 – 1,01)	0,02*
Lactic acid	1,30 (0,99 – 1,71)	0,05
CPK	1,00 (0,99 – 1,01)	0,39
CKMB	1,01 (0,99 – 1,02)	0,06
Lactic dehydrogenase	1,00 (0,99 – 1,01)	0,20
Any electrocardiogram abnormalities	1,84 (0,32 – 10,58)	0,49
Any echocardiogram abnormalities	0,31 (0,07 – 1,29)	0,11
Multivariate analysis		
	Odds Ratio (95% CI)	P
No pre-existing comorbidities	0,14 (0,03 – 0,79)	0,02*
D-dimer	1,00 (1,00 – 1,00)	0,10
C-reactive protein	1,00 (1,00 – 1,01)	0,21

CI: Confidence interval, CKMB: Creatine-Kinase MB, CPK: Creatine Phosphokinase

*p<0,05