







Mortalidade por COVID-19 em pessoas cardiopatas no estado de São Paulo

Mortality from COVID-19 in people with heart disease in São Paulo State

Mortalidad por COVID-19 en cardiopatas en el estado de São Paulo

Ana Cristina Ribeiro¹ ; Ana Júlia Camargo¹ ; Ana Paula de Vechi Corrêa¹ ;
Rafaela Carla Piotto Rodrigues¹ ; Jade Alycia Ribeiro e Santos¹ , Silvia Carla da Silva André Uehara¹ 

¹Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, Brasil; ²Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil

RESUMO

Objetivo: analisar a mortalidade pela doença causada pelo coronavírus do tipo 2 (COVID-19) em pessoas com cardiopatia no estado de São Paulo. **Métodos:** estudo observacional, retrospectivo e analítico. Os dados foram coletados no período de 4 de fevereiro de 2020 a 25 de julho de 2021. O modelo comparando pessoas com e sem cardiopatia foi ajustado por sexo, faixa etária, obesidade e diabetes, possíveis variáveis de confusão. As comparações foram analisadas por meio do modelo de regressão log-binomial e cálculo de risco relativo. **Resultados:** pessoas do estado de São Paulo com cardiopatia infectadas pela COVID-19 entre 21 e 50 anos apresentaram risco maior de óbito quando comparadas as pessoas sem cardiopatia. Ainda, mulheres cardiopatas acima de 51 anos apresentaram risco menor de óbito comparadas aos homens cardiopatas na mesma faixa etária. **Conclusão:** pessoas com cardiopatia infectadas pelo COVID-19, principalmente homens, possuem um risco aumentado de morte no estado de São Paulo.

Descritores: COVID-19; Doenças Cardiovasculares; Fatores de Risco; Mortalidade.

ABSTRACT

Objective: to examine mortality from the disease caused by type-2 Coronavirus (COVID-19) in people with heart disease in São Paulo State. **Methods:** in this, retrospective, analytical, observational study, data were collected from February 4, 2020, to July 25, 2021. The model comparing people with and without heart disease was adjusted for the possible confounding variables sex, age group, obesity, and diabetes. Comparisons were analyzed using log-binomial regression models and relative risk calculation. **Results:** risk of death was higher among people between 21 and 50 years old infected by COVID-19 and with heart disease than among people without heart disease. Also, risk of death was lower among women with heart disease over 51 years old than among men with heart disease in the same age group. **Conclusion:** people, especially men, with heart disease and infected by COVID-19 are at increased risk of death.

Descriptors: COVID-19; Cardiovascular Diseases; Risk Factors; Mortality.

RESUMEN

Objetivo: analizar la mortalidad por la enfermedad causada por el coronavirus del tipo 2 (COVID-19) en personas cardiopatas en el estado de São Paulo. **Métodos:** estudio observacional, retrospectivo y analítico. Los datos se recopilaron del 4 de febrero de 2020 al 25 de julio de 2021. El modelo que compara personas con y sin cardiopatía se ajustó por sexo, grupo de edad, obesidad y diabetes, posibles variables de confusión. Las comparaciones se analizaron mediante el modelo de regresión log-binomial y el cálculo del riesgo relativo. **Resultados:** las personas del estado de São Paulo, con cardiopatías, infectadas por COVID-19 entre 21 y 50 años tenían mayor riesgo de muerte en comparación con las personas sin cardiopatías. Además, las mujeres con cardiopatías mayores de 51 años tenían un menor riesgo de muerte en comparación con los hombres con cardiopatías del mismo grupo de edad. **Conclusión:** las personas con cardiopatías infectadas por COVID-19, especialmente los hombres, tienen mayor riesgo de muerte, en el estado de São Paulo.

Descriptores: COVID-19; Enfermedades Cardiovasculares; Factores de Riesgo; Mortalidad.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou, em 11 de março de 2020, situação de pandemia pela doença causada pelo coronavírus do tipo 2 (COVID-19). A doença contempla uma enfermidade aguda grave que atinge o sistema respiratório, constituindo, até os dias de hoje, uma emergência de saúde pública de importância internacional¹.

É de conhecimento que a infecção causada pelo *Severe Acute REspiratory Syndrome – Coronavírus – 2* (SARS-CoV-2) desenvolve sintomas de intensidade de leve a grave. No entanto, destaca-se que os sintomas da COVID-19 foram mudando à medida em que novas variantes do vírus surgiram desde o início da pandemia².

No início do período pandêmico, os sintomas mais comuns observados incluíam febre, tosse seca, dificuldade na respiração, cansaço e perda do paladar ou do olfato. Atualmente, além dos sintomas já conhecidos, relacionados às novas variantes têm sido relatados coriza, vômito, diarreia, cansaço extremo, dores musculares, dor de cabeça e dor de garganta².

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – Brasil (FAPESP) – Processo: 2019/21219-7 e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

Autora correspondente: Ana Cristina Ribeiro. E-mail: a.crisrib@gmail.com

Editora Científica: Cristiane Helena Gallasch; Editora Associada: Juliana Amaral Prata

No entanto, embora as complicações da COVID-19 envolvam principalmente o sistema respiratório, o SARS-CoV-2 pode atingir e lesionar outros órgãos, como fígado, rins, coração e sistema venoso³. Ressalta-se que as complicações associadas ao sistema cardiovascular contribuem para a taxa de mortalidade da COVID-19. Além disso, entre os fatores que contribuem para complicações, quando o indivíduo desenvolve a referida doença, estão as comorbidades subjacentes, em especial as cardiovasculares, incluindo a hipertensão arterial sistêmica além de diabetes^{3,4}.

Nesse contexto, a literatura aponta que indivíduos com Doenças Cardiovasculares (DCV) preexistentes têm um risco aumentado para óbito quando adquirem a COVID-19^{4,5}. O SARS-CoV-2 pode interagir com o sistema cardiovascular em vários níveis, aumentando a morbidade em pacientes com condições cardiovasculares subjacentes e provocando lesão e disfunção miocárdica⁴. Ademais, o aumento na mortalidade em indivíduos com doenças cardiovasculares pode estar associado a faixas etárias mais jovens e aqueles que possuem o sistema imunológico comprometido^{4,5}.

Diante de uma possível associação entre as DCV e desfechos desfavoráveis da COVID-19, estudos que esclareçam quais os indivíduos pertencentes a população com DCV apresentam maior risco de mortalidade na doença COVID-19 são essenciais.

Nesse sentido, esse estudo teve como objetivo analisar o risco de mortalidade por COVID-19 em pessoas com cardiopatia no estado de São Paulo.

MÉTODO

Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo e analítico. A unidade de análise foi o estado de São Paulo, que possui 46.649.132 milhões de habitantes de acordo com a estimativa realizada em 2021 pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁶.

A população do estudo foi constituída por 4.003.549 casos de COVID-19 notificados no estado de São Paulo, no período de 4 de fevereiro de 2020 a 25 de julho de 2021. Foram incluídos todos os casos de COVID-19 notificados no estado de São Paulo que apresentassem informações completas quanto ao registro de idade, sexo, óbito, cardiopatia, obesidade e diabetes. Desse modo, foram excluídos da análise somente os casos de COVID-19 notificados que não apresentaram completude quanto ao registro dos dados. Assim, a amostra foi composta por 168.808 casos de COVID-19.

Os dados foram coletados na página eletrônica “Boletim completo”, especificamente do arquivo nomeado “Casos, óbitos e doenças preexistentes”, disponibilizado pelo Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE), pertencente ao governo do estado de São Paulo.

O SEADE é um sistema local que mantém um painel de dados eletrônico atualizado diariamente onde são descritos os casos e óbitos relacionados ao coronavírus no Brasil e no mundo, com enfoque no estado de São Paulo. As informações são de acesso público e estão disponíveis dados *Comma-separated values* (csv) que podem ser baixados sem restrições por meio do endereço eletrônico <https://www.seade.gov.br/coronavirus/>⁷.

As variáveis analisadas nos casos notificados de COVID-19 foram sexo (masculino; feminino), faixa etária (em anos 0 a 10; 11 a 20; 21 a 30; 31 a 40; 41 a 50; 51 a 60; 61 a 70; 71 a 80; 81 a 90; e maiores de 90 anos), cardiopatia (sim ou não) e óbito. Além disso, foram incluídos para a análise as variáveis obesidade e diabetes que poderiam atuar como fator de confusão.

Inicialmente os dados foram descritos por meio de frequências absolutas e percentuais (variáveis qualitativas) e por meio de medidas como média, desvio-padrão, mínimo, mediana e máximo (variáveis quantitativas). Na análise comparativa dos indivíduos na presença ou não do fator de risco cardiopatia (cardiopatia – sim *versus* não) foram analisadas por meio do modelo de regressão log-binomial, com consequente cálculo de Risco Relativo (RR) e seus Intervalos de Confiança de 95% (IC_{95%}). Além disso, o modelo comparativo de indivíduos com e sem cardiopatia foi ajustado para as variáveis sexo, faixa etária, obesidade e diabetes mellitus, possíveis variáveis de confusão. Para as análises considerou-se um nível de significância de 5% e foram realizadas utilizando o *software* SAS® 9.4.

O presente estudo utilizou dados secundários, de uso e acesso público, disponíveis em site oficial do governo do estado de São Paulo, sendo dispensado de apreciação por Comitê de Ética em Pesquisas envolvendo seres humanos, em conformidade com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

A identificação de fatores de risco é um campo que existe na ficha de notificação dos casos de COVID-19, contudo, ao analisar o banco de dados, a maioria das informações referente às comorbidades encontrava-se como “ignorado”. Em relação à cardiopatia, observou-se que em 89,78% dos casos (n=3.594.232) a informação constava como ignorada. Já 8,35% dos casos possuíam alguma cardiopatia (n=334.103) e 1,88% não possuíam cardiopatias (n=75.214).

Na Tabela 1, apresenta-se a comparação do risco de mortalidade na amostra estudada sem distinção de sexo ou faixa etária.

TABELA 1: Comparação do risco de mortalidade por COVID-19 nos indivíduos com e sem cardiopatia no estado de São Paulo. São Carlos, SP, 2021.

Subgrupo	RR	Intervalo de Confiança (95%)	Valor-p
Todos	1,09	0,99-1,21	0,08
Feminino	1,10	0,94-1,28	0,22
Masculino	1,09	0,95-1,24	0,22
0-10	1,21	0,53-2,75	0,65
11-20	1,36	0,79-2,35	0,27
21-30	1,24	1,06-1,45	<0,01
31-40	1,14	1,06-1,23	<0,01
41-50	1,05	1,00-1,10	0,04
51-60	1,02	0,98-1,05	0,33
61-70	1,01	0,99-1,04	0,29
71-80	1,01	0,98-1,04	0,45
81-90	0,97	0,95-1,00	0,05
>90	0,99	0,94-1,04	0,65

Na análise comparativa do risco de mortalidade de pessoas infectadas por COVID-19 com cardiopatia versus pessoas sem cardiopatia, tanto no subgrupo todos ($p=0,08$), que aborda todos os indivíduos sem distinção de sexo ou faixa etária, quanto nos subgrupos feminino ($p=0,22$) e masculino ($p=0,22$), não houve evidência estatística significativa quanto a um risco maior de óbito nas pessoas com cardiopatia.

No entanto, quando realizada a comparação por faixa etária de pessoas com cardiopatia *versus* pessoas sem cardiopatia, houve diferença estatística significativa quanto ao risco de morte nas faixas etárias de 21 a 30 anos ($p<0,01$), 31 a 40 anos ($p<0,01$), de 41 a 50 anos ($p=0,04$), mostrando que pessoas com cardiopatia nessas faixas etárias possuíam um risco maior de óbito comparadas as pessoas sem cardiopatia.

Na Tabela 2, apresentam-se os resultados de análise, considerando-se sexo e faixa etária.

Em relação à comparação das pessoas com cardiopatia *versus* as pessoas sem cardiopatia, na análise do sexo feminino segundo a faixa etária, mulheres com cardiopatia na faixa etária entre 11 a 20 anos ($p<0,01$), de 21 a 30 anos ($p=0,02$), de 31 a 40 anos ($p<0,01$), e de 41 a 50 anos ($p<0,01$), apresentaram um risco maior de óbito comparadas as mulheres sem cardiopatia. Além disso, na faixa etária de 11 a 20 anos, mulheres com cardiopatia apresentaram 2,10 risco de óbito quando comparadas as mulheres sem cardiopatia. Já no sexo masculino, nessa mesma comparação, apenas na faixa etária de 81 a 90 anos ($p<0,01$), os homens com cardiopatia apresentaram um risco maior de óbito por COVID-19.

Ao realizar a análise de pessoas com cardiopatia entre as faixas etárias, comparando o sexo feminino versus sexo masculino, evidenciou que mulheres com cardiopatia nas faixas etárias acima de 51 anos apresentaram risco menor de óbito do que os homens na mesma idade ($p<0,01$). Resultado similar foi observado entre pessoas sem cardiopatia; entretanto, o risco menor de óbito no sexo feminino quando comparadas aos homens já foi observado a partir de 31 anos.

TABELA 2: Comparação do risco de mortalidade por Covid-19 nos indivíduos com e sem cardiopatia no estado de São Paulo, segundo sexo e faixa etária. São Carlos, SP, 2021.

Subgrupo		RR	Intervalo de Confiança (95%)		Valor-p
Feminino	0-10	0,64	0,16	2,61	0,54
	11-20	2,10	1,23	3,59	<0,01
	21-30	1,32	1,05	1,65	0,02
	31-40	1,23	1,10	1,38	<0,01
	41-50	1,11	1,03	1,19	<0,01
	51-60	1,03	0,98	1,08	0,32
	61-70	1,02	0,98	1,06	0,37
	71-80	1,02	0,98	1,06	0,34
	81-90	0,99	0,95	1,03	0,75
	>90	1,02	0,95	1,09	0,61
Masculino	0-10	2,27	0,97	5,34	0,06
	11-20	0,88	0,34	2,28	0,79
	21-30	1,17	0,94	1,45	0,15
	31-40	1,05	0,95	1,16	0,32
	41-50	1,00	0,94	1,06	1,00
	51-60	1,01	0,97	1,05	0,74
	61-70	1,01	0,98	1,04	0,55
	71-80	1,00	0,97	1,03	0,98
	81-90	0,95	0,92	0,99	<0,01
	>90	0,96	0,90	1,03	0,26
Feminino vs Masculino					
0-10	Com	0,40	0,09	1,87	0,24
11-20	cardiopatia	2,63	0,93	7,39	0,07
21-30		1,03	0,78	1,35	0,84
31-40		1,07	0,95	1,21	0,28
41-50		1,01	0,94	1,08	0,75
51-60		0,90	0,87	0,94	<0,01
61-70		0,88	0,85	0,90	<0,01
71-80		0,86	0,84	0,88	<0,01
81-90		0,87	0,85	0,90	<0,01
>90		0,88	0,84	0,94	<0,01
Feminino vs Masculino					
0-10	Sem	1,42	0,80	2,53	0,23
11-20	cardiopatia	1,10	0,77	1,58	0,61
21-30		0,91	0,79	1,06	0,23
31-40		0,91	0,83	1,00	0,04
41-50		0,91	0,86	0,98	<0,01
51-60		0,89	0,85	0,93	<0,01
61-70		0,87	0,84	0,91	<0,01
71-80		0,84	0,81	0,88	<0,01
81-90		0,84	0,80	0,88	<0,01
>90		0,84	0,77	0,90	<0,01

DISCUSSÃO

No presente estudo, foi identificado que, em 89,78% dos casos de COVID-19, a informação quanto ao fator de risco sobre a presença ou não de cardiopatia constava como ignorada. Deste modo, a falta de completude das fichas de notificação da COVID-19 impõe limitações nas análises epidemiológicas e sociais, interferindo na identificação das populações mais suscetíveis à COVID-19, e consequentemente, impactando diretamente no planejamento de ações e recursos de saúde pública destinados ao combate da pandemia⁸.

É de conhecimento que a pandemia COVID-19 afetou milhões de pessoas e representa uma ameaça à saúde humana até os dias atuais e a literatura vem apontando que a mortalidade por COVID-19 está associada a presença de comorbidades, incluindo as DCV^{9,10}. Estudo realizado na China, incluindo 44. 672 casos de COVID-19, mostrou que a taxa geral de letalidade era mais elevada entre aqueles com comorbidades preexistentes, sendo 10,5% para as DCV¹¹.

Os casos de mortes de crianças notificados à OMS, no período de 30 de dezembro de 2019 a 25 de outubro de 2021, representam menos de 1% das mortes globais. Desde o início da pandemia, tem se observado que as crianças geralmente se apresentavam menos propensas a adquirir COVID-19 quando comparadas aos adultos, e quando infectadas, geralmente apresentam quadros leves, variando de sintomas gripais a ausência de sintomas. Entretanto, embora a apresentação clínica da COVID-19 seja mais branda quando comparada aos adultos e idosos, condições médicas subjacentes podem contribuir para o risco de doença grave em comparação com crianças sem condições médicas subjacentes notificadas¹².

Os resultados deste estudo mostraram que as crianças com cardiopatia não apresentaram maior risco de morte por COVID-19 quando comparadas a crianças sem cardiopatia. Entretanto, uma meta-análise incluindo 275.661 crianças sem comorbidades e 9.353 crianças com comorbidades, mostrou que a COVID-19 grave estava presente em 5,1% das crianças com comorbidades e em 0,2% sem comorbidades e crianças com doenças subjacentes também tiveram 2,81 maior risco de morte associada a COVID-19¹³.

Crianças com doença cardíaca congênita podem desenvolver complicações cardiovasculares graves relacionadas à COVID-19, com maiores chances de admissão em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) e suporte respiratório artificial. Além disso, crianças com comorbidades cardíacas complexas e COVID-19 podem vir a desenvolver quadros graves e críticos, como a depressão da contratilidade miocárdica e hipertensão pulmonar¹⁴.

Quanto à infecção de COVID-19, estudo realizado na Índia envolvendo 94 crianças e adolescentes menores de dezoito anos, mostrou que além de crianças com doença cardíaca, as que pertencem a classes socioeconômicas mais baixas e com doença grave apresentaram maior risco de morte relacionada à COVID-19¹⁵. A influência de fatores socioeconômicos na COVID-19, evidencia que um aumento na adesão às restrições de quarentena foi associado às pessoas com alto grau de escolaridade¹⁶.

Contudo, além das comorbidades subjacentes, como as DCV, que se apresentam como fatores de risco para desfechos desfavoráveis na COVID-19, destaca-se o surgimento de novas variantes consideradas de preocupação mundial. Dentre elas, destaca-se a variante *gamma* (P.1) que se tornou preocupante no Brasil devido a elevação do número de casos de COVID-19 no início do ano de 2021 e mais recentemente, em janeiro de 2022, a variante *ômicron*, que embora em grande parte dos casos se apresente como uma doença leve, resulta em uma menor taxa de detecção e logo contribui para maior transmissão^{14,15,17,18}.

A *ômicron* se espalhou pelo mundo em meados de janeiro de 2022, provocando um aumento no número de casos de COVID-19, interrompendo um movimento de queda no número de casos e mortes causadas pelo SARS-CoV-2. No estado de São Paulo, na 3ª semana epidemiológica de 2022 (16 a 22/1) a *ômicron* já respondia por 99,7% das amostras positivas sequenciadas no estado de São Paulo¹⁸.

Nesse cenário, houve um aumento de 61,3% número de pacientes com menos de 18 anos internados nas UTIs, na comparação entre os dias 17 de janeiro de 2022 e 15 de novembro de 2021¹⁹. Um aumento de casos semelhante foi observado no estado de Santa Catarina, onde a taxa de ocupação de leitos de UTI Pediátrico para tratamento de COVID-19 cresceu 433% na primeira quinzena de fevereiro de 2022²⁰.

De acordo com o Plano de Nacional de Operacionalização a Vacinação (PNO) contra a COVID-19, a partir de julho de 2022, a vacinação foi indicada para toda a população brasileira a partir de 3 anos de idade, porém, não há obrigatoriedade em relação a imunização nas crianças de 5 a 11 anos contra a COVID-19¹².

Além disso, no estado de São Paulo, até o dia 15 de dezembro de 2022, apenas 45,14% das crianças elegíveis para vacinação apresentavam o esquema vacinal completo de COVID-19²¹. Sendo assim, a baixa adesão na vacinação infantil pode contribuir tanto para o aumento na mortalidade dessa população quanto na disseminação das novas variantes do SARS-CoV-2.

Em relação à infecção de COVID-19 observada em adultos com DCV, um estudo de revisão mostrou que alguns pacientes com cardiopatia congênita correm maior risco quando comparados a presença de outros tipos de cardiopatias. Essas condições podem ser consideradas de alto risco para complicações relacionadas à infecção por COVID-19 com base na diminuição da reserva funcional¹⁴.

Neste estudo identificou-se mulheres de 11 a 20 anos com cardiopatia apresentaram o dobro do risco de morte quando comparadas as mulheres sem cardiopatia e pessoas com idades entre 21 e 50 anos com cardiopatia, apresentaram maior risco de morte quando comparados aos sem cardiopatia. Além disso, mulheres com cardiopatia nas faixas etárias acima de 51 anos apresentaram menor risco de óbito do que o sexo masculino.

Resultado similar foi observado nas pessoas sem cardiopatia; entretanto, o menor risco de morte nas mulheres quando comparadas aos homens já era menor a partir de 31 anos. Esses achados sugerem que a idade, assim como pertencer ao sexo feminino podem se apresentar como efeitos protetores; no entanto, a presença de DCV pode minimizar essa proteção diante a infecção do SARS-CoV-2.

Um estudo de meta-análise incluindo mais de três milhões de casos de COVID-19 mostrou que embora não haja diferença na proporção de homens e mulheres com COVID-19, os pacientes do sexo masculino possuíam quase três vezes mais chances de necessitar de admissão em UTI e maior chance de morte em comparação com as mulheres^{22,23}.

Com poucas exceções, o viés sexual observado na COVID-19 é um fenômeno mundial e alguns fatores podem ser atribuíveis para o agravamento da infecção por COVID-19 no sexo masculino. Nesse sentido, na Itália, foi verificado que as mulheres eram mais propensas a aderir as medidas preventivas contra o SARS-CoV-2 em comparação aos homens¹⁶.

Entretanto, além de fatores socioeconômicos e ambientais que podem contribuir para o agravamento da COVID-19, homens e mulheres respondem às infecções virais de formas diferentes. Embora as diferenças imunológicas com base no sexo não sejam novas, o sexo como uma variável biológica é frequentemente negligenciado na pesquisa clínica e com a COVID-19 não é exceção.

Destaca-se que estudos referentes à infecção do SARS-CoV, ocorrida entre 2002 e 2004, já havia relatado que os homens apresentaram taxa de mortalidade mais alta em comparação com as mulheres, 21,9% versus 13,2%, respectivamente²⁴.

Além disso, um estudo anterior à COVID-19, relacionado às vacinas descreveu que entre crianças, adultos jovens e idosos, homens e mulheres diferem nas respostas imunes induzidas pela vacina, eventos adversos e proteção. As mulheres geralmente desenvolvem respostas de anticorpos mais altas e relatam mais efeitos adversos da vacinação do que os homens²⁵. Isso sugere uma necessidade de regimes posológicos diferenciados por sexo, uma vez que as evidências apontam que as mulheres possuem melhores respostas imunes em comparação aos homens, esses achados podem influenciar no desenvolvimento de estratégias tanto no tratamento quanto na vacinação da COVID-19.

Além do dimorfismo sexual no sistema imunológico é necessário considerar as alterações no sistema imunológico relacionadas à idade que também são diferentes entre os sexos. No cenário em que há uma associação marcante entre morbimortalidade e idade avançada entre as pessoas com COVID-19, um estudo na Turquia mostrou que conforme aumentava a idade, também aumentava o número de pacientes intubados e de mortes em UTI²⁶.

Embora a literatura aponte que a gravidade da COVID-19 está associada a comorbidades, incluindo as DCV, ainda não está esclarecido se essas doenças contribuem especificamente para o desenvolvimento da patogênese do SARS-CoV-2 ou se são principalmente os indicadores de idade biológica.

O envelhecimento pode resultar em alterações no sistema imunológico, como o declínio gradual da função imunológica, podendo diminuir a capacidade de eliminar o SARS-CoV-2. A capacidade de controlar a carga viral é um dos melhores prognósticos para saber se um paciente terá sintomas leves ou graves de COVID-19²⁷.

Todavia, a elucidação da patogênese da SARS é complicada devido à COVID-19 e a DCV compartilharem outra característica comum, a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) que está envolvida na patogênese de ambas²⁷. Dentre as hipóteses que poderiam explicar uma associação entre DCV pré-existente e morte por COVID-19 estão as diferenças na expressão ou função de ECA2. Tais interações poderiam predispor simultaneamente ao desenvolvimento de DCV e, com isso, aumentar consideravelmente à probabilidade ou gravidade da infecção por SARS-CoV-2²⁸.

Dessa forma, mais uma vez destaca-se o papel do dimorfismo sexual na incidência da COVID-19, pois muitos genes que desempenham papéis importantes nas respostas imunes estão presentes no cromossomo X. Na infecção da COVID-19, o gene ECA2, receptor responsável principalmente pela entrada celular do SARS-CoV-2, está presente no cromossomo X, onde até 30% dos genes sofrem escape de inativação, e, portanto, a expressão aumentada em mulheres poderia contribuir para o efeito protetor do sexo feminino observado na pandemia de COVID-19²⁹.

Além disso, diferenças sexuais na manifestação de doenças infecciosas são atribuídas à influência dos hormônios sexuais, como o estrogênio que promove a expressão de ECA2. Em homens, os níveis de estrogênios baixos resultam em ausência de níveis mais elevados de ECA2, apoiando a via da ECA no eixo Sistema Renina Angiotensina (RAS) que favorece a gravidade da doença em homens mesmo contendo a mesma carga viral que as mulheres²⁹.

Por fim, ressalta-se que os distúrbios cardiovasculares compartilham uma fisiopatologia subjacente relacionada ao RAS e os inibidores farmacológicos do RAS aumentam os níveis de ECA2, o que pode aumentar a entrada de SARS-CoV-2 nos pulmões e no coração. A inibição da RAS leva à regulação positiva de ECA2, o que pode tornar os pacientes vulneráveis a COVID-19, mas também pode mitigar os efeitos tóxicos causados pela regulação negativa de ECA2 induzida por vírus, atenuando a síndrome respiratória aguda grave e miocardite em pacientes com COVID-19³⁰.

Contudo, é possível que o efeito do bloqueio da RAS na COVID-19 seja condicional, ou seja, se um paciente tem desregulação de RAS pré-existente associada a DCV, o efeito do bloqueio de RAS pode diferir no cenário agudo versus crônico²⁸. Portanto, não está esclarecido se o bloqueio de RAS melhoraria ou exacerbaria a gravidade da infecção por COVID-19 em pacientes com doenças cardiovasculares.

Por fim, ressalta-se que em meados de janeiro de 2021 teve início da campanha nacional de vacinação contra a COVID-19 no Brasil¹². Deste modo, de acordo com a ampliação da vacinação para a população geral, é esperado que resultados distintos dos apresentados neste estudo sejam observados em relação a mortalidade por COVID-19 em pessoas com cardiopatia.

Limitações do estudo

Este estudo, apresenta limitações como a impossibilidade de analisar os casos, segundo à classificação da gravidade do estado clínico da cardiopatia preexistente, bem como não foi possível analisar se os pacientes possuíam outras comorbidades, raças/etnia e fatores socioeconômicos e ambientais. Ressalta-se que essas limitações estão relacionadas com as informações disponibilizadas no banco de dados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo identificou um risco aumentado para mortalidade de pessoas com cardiopatia quando comparadas as pessoas sem essa doença. Dentre os indivíduos cardiopatas, os adultos entre 21 a 50 anos foram os que apresentaram um risco maior de óbito. Além disso, o estudo evidenciou que pessoas cardiopatas do sexo feminino acima de 51 anos apresentaram um risco menor de óbito quando comparados aos indivíduos do sexo masculino em mesmas faixas etárias.

Diante da presença de novas variantes do vírus SARS-CoV-2, estratégias de saúde pública destinadas ao enfrentamento da pandemia de COVID-19 devem acompanhar constantemente as mudanças no perfil etário das pessoas consideradas de alto risco, além de implementar medidas que promovam a adesão à vacinação, para assim, atuar de forma eficaz na redução da mortalidade de pessoas cardiopatas.

REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana da Saúde [site de Internet]. Histórico da pandemia de COVID-19. 2021 [cited 2021 Set 7] Available from: <https://www.paho.org/pt/COVID19/historico-da-pandemia-COVID-19>.
2. Instituto Butantan [site de Internet]. Conheça os sintomas mais comuns da ômicron e de outras variantes da COVID-19. 2021 [cited 2022 Jan 21] Available from: <https://butantan.gov.br/noticias/conheca-os-sintomas-mais-comuns-da-omicron-e-de-outras-variantes-da-COVID-19>.
3. World Health Organization [site de Internet]. Clinical management of COVID-19: interim guidance. 2021 [cited 2021 Dez 3] Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52285>.
4. Bae S, Kim SR, Kim MN, Shim WJ, Park SM. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2021 [cited 2022 Jan 17]; 107(5):373-80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317901>.
5. Alsaied T, Aboulhosn JA, Cotts TB, Daniels CJ, Etheridge SP, Feltes TF, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic implications in pediatric and adult congenital heart disease. *J Am Heart Assoc*. 2020 [cited 2022 Jan 21]; 9(12):e017224. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017224>.
6. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [site de Internet]. População. 2022 [cited 2022 Jan 3] Available from: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sp/panorama>.
7. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE) [site de Internet]. Boletim Completo. 2022 [cited 2022 Set 17]. Available from: <https://www.seade.gov.br/coronavirus/>.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – COVID-19. Ministério da Saúde; 2022 [cited 2022 Set 17]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/guias-e-planos/guia-de-vigilancia-epidemiologica-covid-19/view>.
9. 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. *Biochem Pharmacol*. 2020 [cited 2022 Jan 21]; 178:114114. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114114>.
10. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020 [cited 2022 Jan 25]; 17(5):259-60. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
11. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 [cited 2022 Jan 22]; 323(13):1239-42. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a COVID-19. Ministério da Saúde; 2022 [cited 2022 Set 17]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contra-a-covid-19>.

13. Tsankov BK, Allaire JM, Irvine MA, Lopez AA, Sauvé LJ, Vallance BA, et al. Severe COVID-19 infection and pediatric comorbidities: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2021 [cited 2022 Mar 12]; 103:246-56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.11.163>.
14. Li N, Zhu L, Sun L, Shao G. The effects of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection on cardiovascular diseases and cardiopulmonary injuries. *Stem Cell Res.* 2021 [cited 2022 Mar 3]; 51:102168. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2021.102168>.
15. Sachdeva S, Ramakrishnan S, Choubey M, Koneti NR, Mani K, Bakhru S, et al. Outcome of COVID-19-positive children with heart disease and grown-ups with congenital heart disease: a multicentric study from India. *Ann Pediatr Cardiol.* 2021 [cited 2022 Jan 29]; 14(3):269-77. DOI: https://doi.org/10.4103/apc.apc_134_21.
16. Carlucci L, D'Ambrosio I, Balsamo M. Demographic and attitudinal factors of adherence to quarantine guidelines during covid-19: the italian model. *Front Psychol.* 2020 [cited 2022 Feb 18]; 11:559288. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.559288>.
17. Banho CA, Sacchetto L, Campos GRF, Bittar C, Possebon FS, Ullmann LS, et al. Effects of SARS-CoV-2 P.1 introduction and the impact of COVID-19 vaccination on the epidemiological landscape of São José Do Rio Preto, Brazil. *Med Rxiv.* 2021. Preprint [cited 2022 Mar 16]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.07.28.21261228>.
18. Instituto Butantan [site da Internet]. Seis fatos sobre a ômicron, a variante mais transmissível da COVID-19. [cited 2022 Feb 17] Available from: <https://butantan.gov.br/noticias/seis-fatos-sobre-a-omicron-a-variante-mais-transmissivel-da-COVID-19>.
19. Governo do Estado de São Paulo [site da Internet]. Sobe 61% o número de crianças e adolescentes em UTI por COVID-19 no estado de SP. [cited 2022 Feb 29]. Available from: <https://www.saopaulo.sp.gov.br/noticias-coronavirus/sobe-61-o-numero-de-criancas-e-adolescentes-em-uti-por-COVID-19-no-estado-de-sp/>.
20. Governo de Santa Catarina [site da Internet]. Internações de crianças com COVID-19 em UTIs aumentam 400% em 15 dias em Santa Catarina. [cited 2022 Feb 28]. Available from: <https://www.sc.gov.br/noticias/temas/saude/internacoes-de-criancas-com-COVID-19-em-utis-aumentaram-400-em-15-dias-em-sc>.
21. Governo do Estado de São Paulo [site da Internet]. #VacinaJá. [cited 2022 Dez 15] Available from: <https://www.vacinaja.sp.gov.br/>.
22. Peckham H, Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun.* 2020 [cited 2022 Feb 27]; 11(1):6317. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19741-6>.
23. Klein SL, Dhakal S, Ursin RL, Deshpande S, Sandberg K, Mauvais-Jarvis F. Biological sex impacts COVID-19 outcomes. *PLoS Pathog.* 2020 [cited 2022 Jan 17]; 16(6):e1008570. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008570>.
24. Karlberg J, Chong DS, Lai WY. Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? *Am J Epidemiol.* 2004 [cited 2022 Jan 20]; 159(3):229-31. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwh056>.
25. Flanagan KL, Fink AL, Plebanski M, Klein SL. Sex and gender differences in the outcomes of vaccination over the life course. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2017 [cited 2022 Feb 11]; 33:577-99. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100616-060718>.
26. Esme M, Koca M, Dikmeer A, Balci C, Ata N, Dogu BB, et al. Older adults with coronavirus disease 2019: a nationwide study in Turkey. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021 [cited 2022 Jan 6]; 76(3):e68-e75. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa219>.
27. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY).* 2020 [cited 2022 Feb 14]; 12(10):9959-81. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.103344>.
28. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. Is There an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system? A call for epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis.* 2020 [cited 2022 Jan 6]; 71(15):870-4. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>.
29. Emadi-Baygi M, Ehsanifard M, Afrashtehpour N, Norouzi M, Joz-Abbasalian Z. Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) as a system-level infectious disease with distinct sex disparities. *Front Immunol.* 2021 [cited 2022 Feb 27]; 12:778913. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.778913>.
30. Chang WT, Toh HS, Liao CT, Yu WL. Cardiac involvement of COVID-19: a comprehensive review. *Am J Med Sci.* 2021 [cited 2022 Feb 23]; 361(1):14-22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.10.002>.