



Efeito da Inibição de Bradicinina em Adultos Hospitalizados com COVID-19 no Remodelamento Miocárdico: Sub-estudo de um Ensaio Clínico Randomizado.

Palavras-Chave: [Coronavírus], [Remodelamento Cardíaco], [Ressonância Magnética]

Autores/as:

Adherbal Víctor Rodrigues Teixeira [FCM - UNICAMP]

Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho Filho (orientador/a) [FCM - UNICAMP]

INTRODUÇÃO:

Desde os primeiros relatos da infecção por um novo Coronavírus denominado SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), a doença conhecida como COVID-19 e se disseminou rapidamente pelo mundo, com mais de 20 milhões de casos e mais de 550 mil mortes até a primeira semana de Agosto/2021, tendo sido declarado pandemia pela organização mundial da saúde. Apesar da infecção pelo SARS-CoV-2 poder ser assintomática e apresentar uma taxa de letalidade baixa na população saudável, indivíduos com comorbidades cardiovasculares e cardiopatia prévia apresentam mortalidade significativamente maior. Por outro lado, apesar do mecanismo exato da lesão miocárdica no COVID-19 não estar totalmente esclarecida, pacientes que no decorrer do curso da doença devolvem lesão miocárdica aguda, caracterizada pela elevação de troponina e novas alterações eletrocardiográficas, podem exibir mortalidade até ~ 5 vezes maior que indivíduos sem lesão miocárdica. A lesão miocárdica, caracterizada pela elevação dos marcadores de dano miocárdico, vem sendo descrita em casos de COVID-19 na China e mundo. Em uma série de casos com 138 pacientes hospitalizados, a lesão miocárdica, definida pela elevação nos níveis séricos de troponina de alta sensibilidade ou nova anormalidade pelo eletrocardiograma (ECG) ou ecocardiograma (ECO), foi detectada em 7,2% de todos os pacientes e 22% dos que necessitaram cuidados na UTI¹. Dados do NHC da China mostraram que cerca de 12% de todos os indivíduos sem doença cardiovascular prévia demonstraram elevação de troponina ou parada por causa cardíaca, enquanto, quase 50% dos indivíduos que não sobreviveram da infecção apresentavam troponina acima do percentil 99². Dados recém publicados indicam que a lesão miocárdica acontece, possivelmente, respeitando 2 padrões. Um interessante relato mostrou que com 4 dias do início dos sintomas, a média de troponina de alta sensibilidade era de 8,8 pg/ml nos não sobreviventes e 2,5 nos sobreviventes da infecção pela COVID-19. Durante o seguimento, a média da troponina nos sobreviventes não se alterou significativamente, mas nos não sobreviventes atingiu 24,7 pg/ml no sétimo dia, 55,7 pg/ml no 13º dia, chegando a 290,6 pg/ml no 22º dia ². Apesar de alguns relatos demonstrarem que pacientes infectados com COVID-19 podem desenvolver disfunção do músculo cardíaco, **nenhum** estudo investigou até o momento o remodelamento miocárdico em pacientes infectados com SARS-CoV-2, nem tão pouco o efeito do bloqueio da síntese de bradicinina no remodelamento miocárdico nesse contexto. Até o presente momento, este é o primeiro experimento, que propõe o uso de inovadoras metodologias para investigação de diversos componentes do remodelamento miocárdico em pacientes com quadro grave de infecção pelo SARS-CoV-2 que irão participar de ensaio clínico investigando o bloqueio da síntese de

bradicinina, utilizando o inibidor de C1 esterase/caliceína (Berinert) ou a inibição do receptor 2 de bradicinina, utilizando icatibanto (Firazyr).

OBJETIVOS

Investigar o remodelamento miocárdico, através do uso da ressonância magnética cardíaca (RMC) em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 com insuficiência respiratória grave submetidos ao tratamento padrão de suporte.

Investigar o efeito da inibição de bradicinina no remodelamento miocárdico pela RMC – um marcador de fibrose – em pacientes adultos internados com infecção pelo SARS-CoV-2 com insuficiência respiratória grave.

METODOLOGIA:

A população do experimento constou com 30 pacientes, distribuídos de acordo com cada grupo do projeto original (Grupo-1: Atenção Básica, n=10; Grupo-2: Atenção Básica + Firazyr, n=10; e Grupo 3 – Atenção Básica + Berinert, n=10). Devido a ocorrência de duas mortes: 1 do grupo Berinert e 1 do grupo controle, esses respectivos grupos apresentarão amostra reduzida. Os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais e RMC 30 dias após a alta (considerado exame basal) e após o seguimento de 6 meses.

Os resultados são apresentados em média e desvio padrão, sendo que a transformação logarítmica foi realizada quando apropriado. As comparações foram realizadas utilizando o teste-t pareado para comparar os valores basais com os do seguimento e o teste qui-quadrado para comparar as frequências basais e do seguimento das variáveis qualitativas. O método ANOVA foi utilizada nas comparações entres os grupos. As análises foram feitas utilizando o programa SPSS (IMB, versão v28, 2021). Valores de P<0,05 foram considerados significativos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

A seguir, encontram-se as tabelas (tabelas 1, 2 e 3) contendo as características basais e dados clínicos dos 3 grupos estudados. Além das dos dados descritivos, essas tabelas contem as comparações entres os grupos no estágio basal e após o seguimento. A tabela 4 apresenta a comparação da diferença (delta, Δ) das variáveis da RMC entre os grupos controle e tratados (agrupados).

Tabela 1 –Características antropométricas e clínicas dos pacientes dos grupos controle, Berinert e Firazyr.

ANTROPOMÉTRICOS	Grupo controle (n=9)			Grupo 2 (Berinert) (n=10)			Grupo 3 (Firazyr) (n=9)			P
	Basal	Seguimento	p	Basal	Seguimento	p	Basal	Seguimento	p	
Idade	48,25 ± 12,53			51,70 ± 9,40			52,44 ± 13,70			0,746
Altura	1,7 ± 0,056			1,75 ± ,12			1,69 ± 0,10			0,475
Peso	95,87 ± 16,04	101,44 ± 18,92	0,024*	93,50 ± 20,88	96,25 ± 19,43	0,368	90,40 ± 18,14	95,25 ± 22,70	0,035*	
BSA	2,06 ± 0,17	2,12 ± 0,19	0,028*	2,08 ± 0,27	2,12 ± 0,25	0,222	2,01 ± 0,25	2,03 ± 0,29	0,072	
IMC	33,13 ± 5,02	34,66 ± 5,93	0,016*	30,45 ± 4,94	29,99 ± 6,20	0,569	31,22 ± 4,18	33,52 ± 5,51	0,02*	
PAS	132,00 ± 19,00	126,67 ± 1,60	0,351	140,00 ± 16,33	137,78 ±	0,498	138,89 ±	137,50 ± 25,49	0,049*	
PAD	80,63 ± 30,91	87,50 ± 18,91	0,636	74,00 ± 34,38	88,89 ± 9,28	0,214	60,00 ± 37,75	91,25 ± 11,26	0,061	
Hipertensão %	37,5 % (3)			40,0 % (4)			44,4 % (4)			0,913
Diabetes %	50,0 % (4)			30,0 % (3)			33,3 % (3)			0,905
Tabagismo %	0,0 % (0)			10,0 % (1)			11,1 % (1)			1
Dislipidemia %	12,5 % (1)			30 % (3)			77,8 % (1)			0,565
Obesidade %	75,0 % (6)			60 % (6)			77,8 % (7)			0,949

BSA = Área de Superfície Corporal; IMC = Índice de Massa Corpórea; FC: Frequência Cardíaca; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica.

*p<0,005 entre os grupos. p obtido por meio de teste-t pareado.

Tabela 2 – Características laboratoriais dos grupos estudados.

LABORATORIAIS	Grupo controle			Grupo 2 (Berinert)			Grupo 3 (Firazyr)		
	Basal	Seguimento	p	Basal	Seguimento	p	Basal	Seguimento	p
Hemoglobina	12,76 ± 1,49	15,10 ± 1,03	0,005*	11,98 ± 13,35	14,76 ± 1,52	0,018*	11,75 ± 1,39	14,09 ± 1,39	0,001*
Hematócrito	38,40 ± 4,26	44,70 ± 2,32	0,008*	36,53 ± 9,78	43,64 ± 3,99	0,036*	36,45 ± 4,27	42,66 ± 3,40	0,001*
Leucócitos	6,66 ± 1,18	6,47 ± 1,13	0,06	6,96 ± 2,74	7,12 ± 1,60	0,855	7,48 ± 1,83	7,64 ± 3,52	0,892
Plaquetas	336,50 ± 90,05	268,00 ± 53,32	0,021*	298,70 ± 133,35	238,60 ± 61,11	0,098	317,89 ± 112,64	248,87 ± 81,03	0,02*
Uréia	26,00 ± 8,57	31,33 ± 7,66	0,196	39,00 ± 30,07	33,80 ± 11,75	0,574	28,00 ± 9,11	31,75 ± 9,25	0,193
Creatinina	0,71 ± 0,15	0,87 ± 0,16	0,088	1,38 ± 1,65	0,96 ± 0,37	0,364	0,71 ± 0,23	0,76 ± 0,20	0,308
HbA1c	6,62 ± 1,41	7,32 ± 2,34	0,257	6,12 ± 1,35	6,42 ± 1,36	0,059	6,84 ± 2,85	7,59 ± 3,48	0,236
Glicose	135,88 ± 51,93	157,33 ± 90,52	0,427	117,00 ± 36,28	113,10 ± 48,93	0,898	145,50 ± 53,10	146,38 ± 102,56	0,871
Colesterol Total	212,50 ± 57,28	185,50 ± 39,00	0,611	217,33 ± 36,04	207,80 ± 52,28	0,07	206,86 ± 55,23	201,75 ± 31,88	0,951
LDL-c	140,75 ± 40,95	114,83 ± 28,41	0,252	141,00 ± 29,52	127,80 ± 36,84	0,012*	115,88 ± 43,68	126,00 ± 33,33	0,752
HDL-c	42,25 ± 4,27	42,17 ± 17,85	0,552	46,50 ± 7,15	42,00 ± 7,67	0,319	41,63 ± 16,18	46,50 ± 10,90	0,432
Triglicerídeos	123,00 ± 57,98	143,83 ± 59,58	0,145	151,33 ± 52,73	186,20 ± 96,41	0,913	195,00 ± 89,82	162,63 ± 110,08	0,23
NT-proBNP	57,22 ± 12,44	50,62 ± 44,44	0,677	254,20 ± 467,78	55,70 ± 25,12	0,227	292,71 ± 411,05	224,22 ± 250,14	0,279
NT-proBNP (log)	1,75 ± 0,83	1,54 ± 0,42	0,264	1,95 ± 0,60	1,58 ± 0,30	0,127	2,16 ± 0,54	1,95 ± 0,44	0,408
PCR	23,10 ± 21,20	4,21 ± 4,48	0,113	30,55 ± 34,07	2,79 ± 2,13	0,032*	20,89 ± 10,84	8,09 ± 9,58	0,064
Troponina	9,10 ± 7,18	4,57 ± 2,30	0,191	32,63 ± 61,51	8,54 ± 4,35	0,263	17,54 ± 15,12	6,70 ± 6,33	0,048*

HbA1c = hemoglobina glicada; PCR = Proteína P Reativa; NT-proBNP = Peptídeo Natriurético Cerebral.

*p<0,05 entre os grupos. p obtido por meio de teste-t pareado.

Tabela 3 – Dados da RMC dos pacientes estudados.

RMC	Grupo controle			Grupo 2 (Berinert)			Grupo 3 (Firazyr)		
	Basal	Seguimento	p	Basal	Seguimento	p	Basal	Seguimento	p
DDVE	52,12 ± 3,48	52,58 ± 2,95	0,458	52,06 ± 5,32	52,35 ± 5,60	0,897	52,78 ± 5,48	50,36 ± 6,59	0,124
DSVE	33,53 ± 1,97	34,02 ± 1,49	0,933	32,38 ± 5,80	32,68 ± 5,47	0,789	35,22 ± 6,41	34,27 ± 6,06	0,269
Septo	12,03 ± 0,997	12,34 ± 1,16	0,969	11,04 ± 0,985	11,99 ± 1,21	0,133	11,75 ± 1,35	11,13 ± 0,981	0,346
PP	9,55 ± 1,32	10,00 ± 0,748	0,898	9,60 ± 0,982	10,68 ± 1,47	0,067	9,11 ± 0,684	9,44 ± 1,36	0,347
AE	38,47 ± 6,65	31,46 ± 6,73	0,037*	38,37 ± 2,96	33,49 ± 4,53	0,016*	38,01 ± 5,58	33,98 ± 3,98	0,161
VDVE	149,52 ± 24,49	141,45 ± 25,49	0,161	146,64 ± 33,93	157,39 ± 42,82	0,12	236,18 ± 152,41	207,16 ± 140,16	0,169
VDVE-index	73,13 ± 7,99	66,10 ± 6,94	0,08	70,35 ± 12,07	74,58 ± 14,08	0,254	99,52 ± 14,05	93,90 ± 68,16	0,109
VSVE	55,60 ± 8,94	49,86 ± 9,60	0,011*	49,11 ± 14,34	48,66 ± 19,40	0,747	55,30 ± 23,23	51,98 ± 20,38	0,152
VSVE-Index	27,15 ± 2,90	23,28 ± 2,43	0,002*	23,63 ± 6,45	22,99 ± 8,19	0,574	41,62 ± 26,70	34,89 ± 24,68	0,091
FEVE	62,62 ± 2,70	64,59 ± 3,81	0,293	66,74 ± 4,84	69,67 ± 6,02	0,068	64,90 ± 7,52	63,85 ± 7,93	0,523
Volume Ejeção	93,92 ± 16,81	91,59 ± 19,97	0,526	97,53 ± 22,55	105,47 ± 30,23	0,273	97,11 ± 20,00	86,84 ± 19,15	0,172
Volume Ejeção-index	46,69 ± 5,78	56,06 ± 43,98	0,409	47,45 ± 7,10	51,67 ± 8,10	0,095	48,46 ± 8,27	42,41 ± 6,62	0,107
Massa VE	102,63 ± 28,86	105,99 ± 16,17	0,533	98,85 ± 28,34	105,33 ± 26,62	0,471	97,42 ± 29,66	97,85 ± 24,52	0,965
MassaVE-index	50,11 ± 13,23	49,86 ± 6,58	0,367	47,04 ± 8,70	50,05 ± 8,00	0,423	47,30 ± 12,45	46,72 ± 10,11	0,528
Massa-VDVE	0,683 ± 0,169	0,759 ± 0,129	0,417	0,68 ± 0,14	0,07 ± 0,14	0,995	0,65 ± 0,14	0,71 ± 0,12	0,24
Realce Tardio %	37,5 % (3)	25% (2)	0,59	20,0 % (2)	30% (3)	0,6056	33,3 % (3)	33,3 % (3)	1

DDVE = Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo; DSVE = Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo; VDVE = Volume Diastólico do VE; VSVE = Volume Sistólico do VE; FEVE = Fração de Ejeção do VE.

*p<0,05 entre todos os grupos. p obtido por teste-t pareado, com exceção do realce tardio que precisou ser realizado um teste qui-quadrado.

Tabela 4 – Comparação entre as diferenças (delta, Δ) das variáveis da RMC entre controle e indivíduos tratados.

	Grupo controle	Grupo Alternativo (Medicado)	
DIFERENÇA	Δ	Δ	p
DDVE	-0,89 \pm 2,42	-1,50 \pm 3,97	0,683
DSVE	-0,84 \pm 2,10	-0,46 \pm 3,13	0,763
Septo	-0,20 \pm 1,07	0,18 \pm 1,74	0,765
PP	-0,06 \pm 0,98	0,73 \pm 1,30	0,184
AE	-9,50 \pm 6,88	-3,95 \pm 4,88	0,151
VDVE	-14,20 \pm 18,49	-3,61 \pm 22,66	0,321
VDVE-index	-9,08 \pm 8,69	-2,50 \pm 10,48	0,198
VSVE	-8,50 \pm 4,20	-2,81 \pm 8,02	0,058
VSVE-Index	-4,88 \pm 1,46	-1,85 \pm 4,08	0,022*
Volume Ejeção	-5,69 \pm 18,37	-3,25 \pm 18,42	0,803
Volume Ejeção-index	-3,66 \pm 8,89	-2,24 \pm 9,67	0,768
Massa VE	-6,78 \pm 22,26	1,69 \pm 10,78	0,452
MassaVE-index	-4,77 \pm 10,50	0,24 \pm 5,57	0,356
Massa-VDVE	0,03 \pm 0,07	0,03 \pm 0,0,13	0,870

Grupo Alternativo (Medicado) = junção dos grupos 2 (Berinert) e grupo 3 (Firazyr)

Δ = diferença entre as médias dos respectivos grupos.

DDVE = Diâmetro Diastólico do Ventrículo Esquerdo; DSVE = Diâmetro Sistólico do Ventrículo Esquerdo; VDVE = Volume Diastólico do VE; VSVE = Volume Sistólico do VE; FEVE = Fração de Ejeção do VE.

*p<0,05 entre todos os grupos. p obtido por teste-t pareado.

Foram recrutados um total de 28 pacientes (idade média = 52 +/-, mulheres n=12) distribuídos pelos grupos controle (n=9), Berinert (n=10) e Firazyr (n=10). Com relação às características antropométricas, não observamos diferença estatística significativa entre os valores basais e após o seguimento das seguintes variáveis: idade, altura, pressão arterial diastólica (PAD) e comorbidades (hipertensão, diabetes, tabagismo, dislipidemia e obesidade) (Tabela 1). Entretanto, o peso, a área da superfície corpora e o IMC dos pacientes do grupo controle e do grupo Firazyr apresentaram diferença estatística significativa entre os valores basais e após o seguimento, bem como a pressão arterial sistólica nos pacientes do grupo Firazyr (Tabela 1). A respeito das variáveis laboratoriais, não se percebe significância entre as variáveis: leucócitos, uréia, creatinina, HbA1c, glicose, colesterol total, HDL-c, triglicerídeos, NT-proBNP. Por outro lado, as variáveis hemoglobina e hematócrito apresentam significância nos 3 grupos; as plaquetas, nos grupos controle e Firazyr; o LDL-c, no grupo Berinert; a PCR, no grupo Berinert; e a troponina no grupo Firazyr (Tabela 2). Por último, as variáveis da RMC apresentaram diferença estatística significativa apenas no tamanho do átrio esquerdo dos grupos controle e Berinert, e no volume sistólico do VE (VSVE) do grupo controle junto da sua variável indexada, bem como a comparação da diferença dos valores de VSVE indexado na etapa basal e após o seguimento no grupo controle e no grupo alternativo (medicado) (Tabelas 3 e 4).

CONCLUSÕES:

Com base nas análises feitas nesse estudo, o tratamento com essas duas drogas inibidoras do efeito da bradicinina (Berinert e Firazyr) não alteraram o remodelamento cardíaco nos pacientes

portadores de COVID-19, uma vez que a mesma relação estatística dos valores basais e de seguimento encontrada no grupo controle foi encontrada nos grupos medicados em praticamente todas as variáveis cardíacas.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Wang, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, doi:10.1001/jama.2020.1585 (2020).
- 2 Zhou, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* **395**, 1054-1062, doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3 (2020).