



Covid-19 provocou mais de 12 mil mortes súbitas no Brasil nos primeiros três anos de pandemia: estudo epidemiológico, observacional e descriptivo

Covid-19 caused more than 12 thousand sudden deaths in Brazil in the first three years of the pandemic: epidemiological, observational and descriptive study

El Covid-19 causó más de 12.000 muertes súbitas en Brasil en los tres primeros años de la pandemia: estudio epidemiológico, observacional y descriptivo

João Pedro Pereira Passos

Doutorando em Biotecnologia e Biodiversidade

Instituição: Universidade Federal do Tocantins (UFT)

Endereço: Avenida NS-15, Quadra 109, Alcno 14, Norte, s/n, bloco D, Plano Diretor Norte, Palmas, TO, CEP: 77001-090

E-mail: joaopedro.passos@mail.uft.edu.br

Nayara Silva do Vale

Bacharel em Direito

Instituição: Faculdade Serra do Carmo (FASEC)

Endereço: Avenida NS-15, Quadra 109, Alcno 14, Norte, s/n, bloco D, Plano Diretor Norte, Palmas, TO, CEP: 77001-090

E-mail: nayaradovale@outlook.com

Raimundo Wagner de Souza Aguiar

Doutor em Ciências Biológicas, Biologia Molecular pela Universidade de Brasília (UNB)

Instituição: Universidade Federal do Tocantins (UFT)

Endereço: Avenida NS-15, Quadra 109, Alcno 14, Norte, s/n, bloco D, Plano

Diretor Norte, Palmas, TO, CEP: 77001-090

E-mail: rwsa@uft.edu.br

Ilsamar Mendes Soares

Doutor em Biodiversidade e Biotecnologia pela Universidade Federal do Tocantins (UFT)

Instituição: Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Tocantins campus de Palmas (IFTO)

Endereço: Quadra Ae 310 Sul, Av. NS 10, s/n, Plano Diretor Sul, Palmas, TO, CEP: 77021-090

E-mail: ilsamar.soares@ifto.edu.br



Andressa Ribeiro de Sousa

Graduação em Medicina

Instituição: Universidade Politécnica e Artística do Paraguai (UPAP)

Endereço: Avenida Mariscal Lopez 1099-1511, Assunção - Paraguai

E-mail: andressinhacde10@gmail.com

Sergio Donizeti Ascencio

Doutor em Ciências, Bioquímica pela Universidade Federal do Paraná

Instituição: Universidade Federal do Tocantins (UFT)

Endereço: Avenida NS-15, Quadra 109, Alcno 14, Norte, s/n, bloco D, Plano

Diretor Norte, Palmas, TO, CEP: 77001-090

E-mail: sergioda@uft.edu.br

RESUMO

Objetivo: A pandemia originou vários problemas de saúde, com elevada morbidade e mortalidade e, em alguns casos, condições graves com possível impacto na quantidade de mortes súbitas cardíacas (MSC) no Brasil. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 na quantidade de mortes súbitas cardíacas (MSC) no Brasil entre 2020 e 2022. Métodos. Efetuamos um estudo epidemiológico, observacional, descritivo, de série temporal e análise contrafactual, utilizando uma abordagem bayesiana de modelo estrutural para séries temporais, com base em uma regressão difusa de espaço-estado calculando o ponto de ruptura (changepoint) e o impacto causal referente ao ponto de mudança com a aplicação das diretrizes revisadas de Bradford Hill para determinar a causalidade. Resultados. Ao longo dos 13 anos de estudados (2010-2022) foram registrados 40.416 casos de MSC no Brasil, observamos um aumento significativo na média mensal de MSC durante o período de pandemia em relação ao período de pré-pandemia, de em média 176,6 casos mensais (DP: 38,78; IC95% 169,65-183,55) para em média 555,03 casos por mês (DP:75,4; IC95% 528,7-581,3) a partir da pandemia. Seguindo a tendência registrada antes da pandemia, seriam esperados uma resposta média predita de 186,74 (IC95%: 170-204) casos por mês. Em termos absolutos, houve um acréscimo de 12.522 (IC95%: 11926-13098) casos de MSC no período de pandemia. Conclusão. Percebemos que o aumento de casos de MSC ocorreu após o início da pandemia no Brasil, com significância estatística sendo plausível dado os mecanismos de ação do vírus não contradizendo estudos semelhantes que tangenciaram o tema, sendo razoável concluir que há um genuíno efeito do COVID-19 sobre a quantidade de mortes súbitas cardíacas.

Palavras-chave: COVID-19, Doenças cardiovasculares, vacinação, pandemia, série temporal.

ABSTRACT

Objective: The COVID-19 (COVID-19) pandemic has led to several health problems, with high morbidity and mortality and, in some cases, serious conditions with a possible impact on the number of sudden cardiac deaths (SCD) in Brazil. The aim of this study was to evaluate the impact of the COVID-19



pandemic on the number of sudden cardiac deaths (SCD) in Brazil between 2020 and 2022. Methods. We performed an epidemiological, observational, descriptive, time-series study and counterfactual analysis, using a Bayesian structural model approach for time series, based on a diffuse state-space regression calculating the changepoint and the causal impact of the change point with the application of the revised Bradford Hill guidelines to determine causality. Results. Over the 13 years studied (2010-2022), 40,416 cases of SCD were registered in Brazil, and we observed a significant increase in the monthly average of SCD during the pandemic period compared to the pre-pandemic period, with an average of 176.6 monthly cases (SD: 38.78; 95%CI 169.65-183.55) to an average of 555.03 cases per month (SD:75.4; CI95%: 528.7-581.3) from the pandemic. Following the trend recorded before the pandemic, a predicted average response of 186.74 (95%CI: 170-204) cases per month would be expected. In absolute terms, there was an increase of 12,522 (95%CI: 11926-13098) cases of SCD during the pandemic period. Conclusion. We noticed that the increase in SCD cases occurred after the beginning of the pandemic in Brazil, with statistical significance being plausible given the mechanisms of action of the virus and not contradicting similar studies that touched on the subject, and it is reasonable to conclude that there is a genuine effect of COVID-19 on the number of sudden cardiac deaths.

Keywords: COVID-19, cardiovascular diseases, vaccination, pandemic, time series.

RESUMEN

Objetivo: La pandemia ha causado diversos problemas de salud, con alta morbilidad y, en algunos casos, cuadros graves con posible impacto en el número de muertes súbitas cardíacas (MSC) en Brasil. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de la pandemia de COVID-19 en el número de muertes súbitas cardíacas (MSC) en Brasil entre 2020 y 2022. Métodos. Se realizó un análisis epidemiológico, observacional, descriptivo, de series temporales y contrafactual utilizando un enfoque de modelo estructural bayesiano para series temporales, basado en una regresión difusa de espacio de estados calculando el punto de cambio y el impacto causal referido al punto de cambio con la aplicación de las directrices revisadas de Bradford Hill para determinar la causalidad. Resultados. A lo largo de los 13 años estudiados (2010-2022) 40.416 casos de SBC se registraron en Brasil, observamos un aumento significativo de la media mensual de SBC durante el periodo pandémico en comparación con el periodo prepandémico, pasando de una media de 176,6 casos mensuales (DE: 38,78; IC 95%: 169,65-183,55) a una media de 555,03 casos al mes (DE: 75,4; IC 95%: 528,7-581,3) a partir de la pandemia. Siguiendo la tendencia registrada antes de la pandemia, cabría esperar una respuesta media prevista de 186,74 (IC 95%: 170-204) casos al mes. En términos absolutos, se produjo un aumento de 12.522 (IC 95%: 11926-13098) casos de SBC en el periodo pandémico. Conclusiones. Constatamos que el aumento de casos de MSC ocurrió después del inicio de la pandemia en Brasil, siendo plausible la significación estadística dados los mecanismos de acción del virus,



no contradiciendo estudios similares que han abordado el tema, siendo razonable concluir que existe un verdadero efecto del COVID-19 sobre el número de muertes súbitas cardíacas.

Palabras clave: COVID-19, enfermedades cardiovasculares, vacunación, pandemia, series temporales.

1 INTRODUÇÃO

Muito se tem ouvido falar na imprensa não especializada sobre o aumento na quantidade das chamadas “mortes súbitas” após o período pandêmico de COVID-19(UOL, 2023), mas será que realmente existe algo com que se preocupar? Ou mesmo algum indício de causalidade que poderia ser observada sob prisma de uma análise epidemiológica aprofundada, algo inédito até o momento.

Embora a mortalidade devido à COVID-19 seja, em sua maioria, fortemente rastreada, seu efeito indireto em nível populacional por meio de *lockdown*, mudanças de estilo de vida e reorganização dos sistemas de saúde não foi devidamente avaliado.

Nosso objetivo foi avaliar a incidência e os desfechos de mortes súbitas cardíacas (MSC) no Brasil registrados no DATASUS durante a pandemia, em comparação com períodos não pandêmicos.

A morte súbita cardíaca (MSC) é definida como: uma morte natural e inesperada como resultado de causas cardíacas que ocorrem dentro de 1 hora após o início de novos sintomas (EYMAN MORTADA; AKHTAR, 2010). Em geral esta definição ocorre quando um indivíduo morre sem nenhum histórico anterior de qualquer cardiopatia (ZANIN *et al.*, 2022).

A elucidação do mecanismo molecular pelo qual o estresse causa MSC foi efetuada recentemente por pesquisados da Universidade de Hokkaido no Japão e dentre as conclusões deste trabalho podemos ressaltar que é possível induzir doenças relacionadas ao estresse e morte súbita a partir do excesso de “células T CD4+” patogênicas que causam inflamação no cérebro (ARIMA *et al.*, 2017).



Neste trabalho procuramos traçar um método para verificar se de fato ocorreu um aumento na quantidade de mortes súbitas cardíacas no Brasil e se este aumento caso tenha ocorrido pode ser correlacionado (ou mesmo verificado uma relação causal inicial) com a pandemia de COVID-19, fato que poderia embasar estudos posteriores aprofundados sobre o tema.

2 MÉTODOS

Além da pesquisa bibliográfica a respeito da hipótese formulada efetuamos um estudo epidemiológico, observacional, descritivo, de série temporal e análise contrafactual, com objetivo de evidenciar com dados observacionais o aumento significativo de MSC no Brasil.

2.1 LOCAL DA PESQUISA

Os dados sobre óbitos por morte súbita cardíaca no Brasil foram obtidos por meio do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Análise da Informação de Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, utilizando o banco de dados do DATASUS/SIM e mortes por COVID-19 no site <https://ourworldindata.org> da Universidade de Oxford (COVID-19 TESTING POLICIES, MAY 11, 2020, [s. d.]; SUS, 2024).

2.2 COLETA DE DADOS

A coleta de dados ocorreu em janeiro de 2024, coletamos dados referente a todas as MSC registradas no DATASUS entre janeiro de 2010 e dezembro de 2022 no Brasil (n=156), ressaltando que de acordo com a 10º Revisão do Código Internacional de Doenças (CID-10) identificou-se no banco de dados do SIM os óbitos relacionados à morte súbita: R96 - Outras Mortes súbitas de causa desconhecida; R960 - Morte instantânea; R961 - Morte que ocorre em menos de 24 horas após o início dos sintomas, que não pode ser explicada (DATASUS, 2024).

Obtivemos a incidência diária de óbitos de COVID classificados pela data de início do registro no Brasil , qual seja dia 07 de janeiro de 2020 até as datas



das últimas atualização, no mês de setembro de 2023 proveniente no site <https://ourworldindata.org/> da Universidade de Oxford (OXFORD, 2024).

Os dados foram estratificados segundo a faixa etária: [1] menos de 1 ano; [2] entre 1 e 4 anos; [3] entre 5 e 14 anos; [4] entre 15 e 24 anos; [5] entre 25 e 34 anos; [6] entre 35 e 44 anos; [7] entre 45 e 54 anos; [8] entre 55 e 64 anos; [9] entre 65 e 74 anos e [10] mais de 75 anos.

2.3 ANÁLISE DOS DADOS

Concluímos todas as análises no pacote *changepoint* e *impactcausal* em R (BRODERSEN, Kay H *et al.*, 2015), desenvolvemos um modelo estatístico, baseado no algoritmo de máximo de um ponto de mudança (AMOC) criado usando o changepoint versão 2.2.4, com ponto de alteração na média entre jan./2010 e dez/2022 ($n=156$), com método de análise de no máximo um ponto de ruptura (AMOC) com estatística de teste *t-student* com função de penalidade padrão (MBIC) onde inferimos as quantidades de mortes potenciais caso não ocorresse a ruptura e extraímos posteriormente com base nos dados oficiais de mortes (KILLICK *et al.*, 2022).

Para determinar a associação entre a quantidade mensal de óbitos por COVID-19 no Brasil e as quantidade de MSC entre janeiro de 2020 e dezembro de 2022, foi utilizado o teste *qui-quadrado* (FIELD, 2009).

Para o cálculo do excesso de mortes (eM) após a detecção do ponto de ruptura com o algoritmo AMOC utilizamos o pacote R *impactcausal* baseado no trabalho de Brodersen *et al* (BRODERSEN, Kay H *et al.*, 2015). Nessa abordagem, a série temporal original e outra série temporal de controle são usadas para construir um modelo. O modelo preverá a observação da situação hipotética (BRODERSEN, Kay H *et al.*, 2015).

O processo é em linguagem R e realiza medição do impacto da decisão real subtraindo a observação real com a previsão, neste caso realizamos um teste, para verificar a significância do impacto do pré e pós o ponto de ruptura detectado.

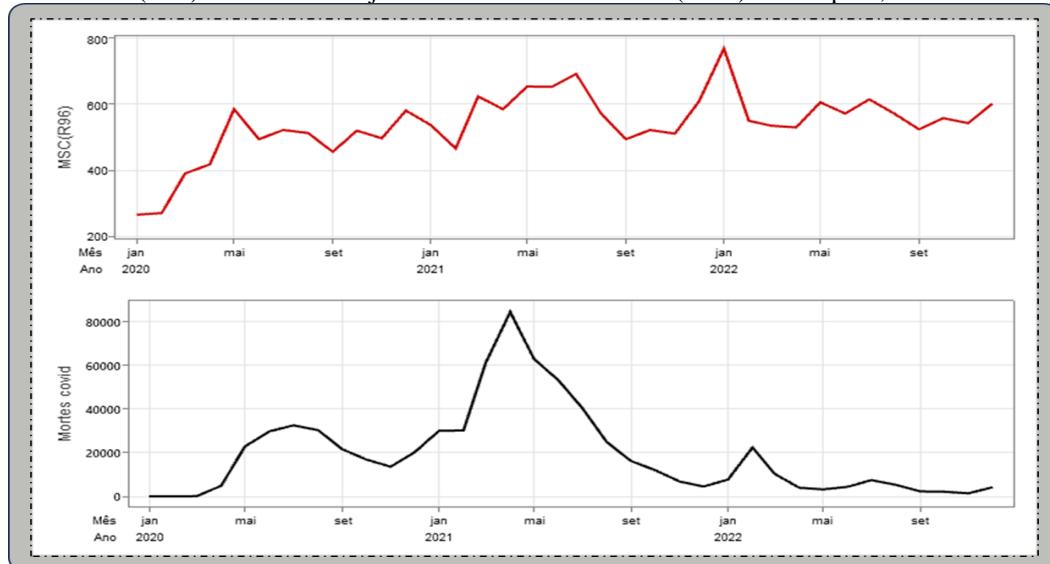


Para confirmar que as médias pré-ruptura são significativamente menores do que as pós-ruptura efetuamos o teste *t-student* com nível de significância de 0,001 e IC de 95% para todas as rupturas observadas, os resultados completos poderão ser consultados no material complementar disponível em plataforma aberta (<https://zenodo.org/records/10480492>).

Por último utilizamos os critérios de Bradford Hill (HILL, 1965) revisados por Jeremy Howick et al (HOWICK et al., 2009) como método para determinar a existência da causalidade, observando as evidências diretas relacionadas ao tamanho do efeito e proximidade temporal entre a causa e o efeito, efeito dose-resposta. Evidências mecanicistas, ou seja, existência de um mecanismo biológico plausível e evidência paralela relacionadas a existências de estudos com resultados próximos.

3 RESULTADOS

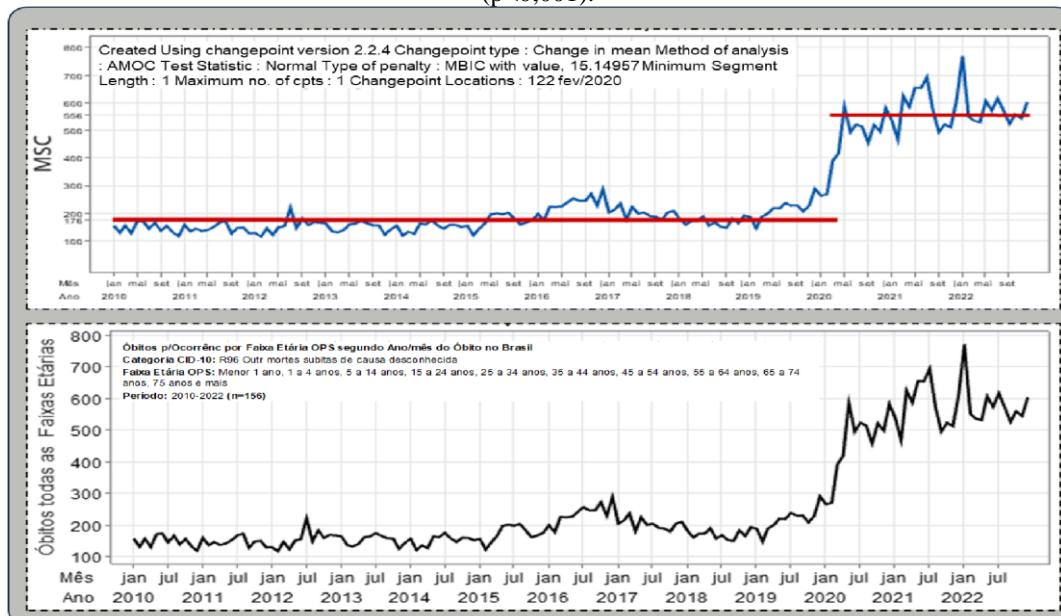
Figura 1 - Quantidade de mortes mensais por COVID-19, Novos casos de COVID-19 e Morte Súbitas (R96) no Brasil entre jan. de 2020 de dez de 2020 (n=36). Valor-p <0,001.



Fonte: autores adaptado de COVID-19 Data Explorer e DATASUS (10,11)



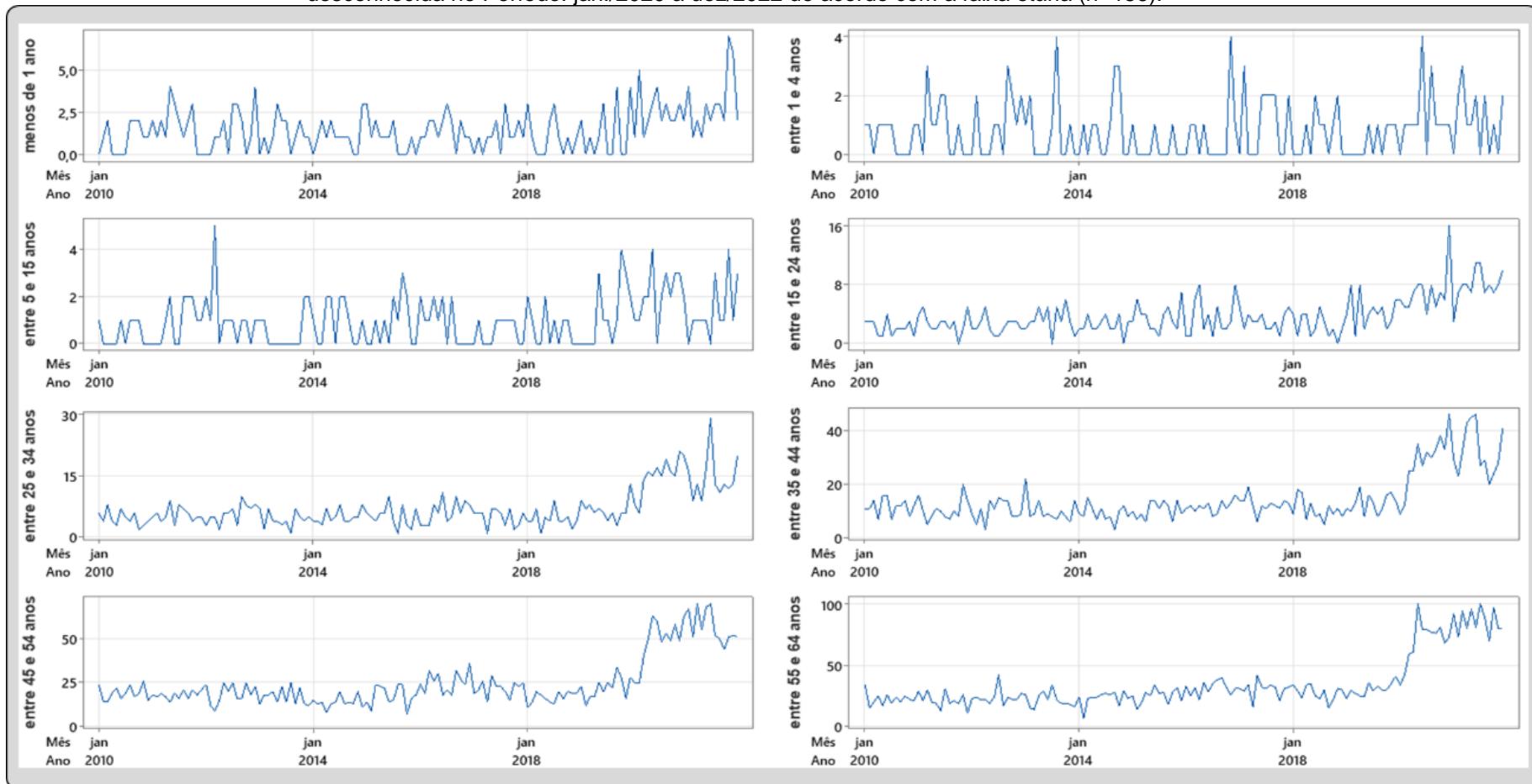
Figura 2- Óbitos totais por residência segundo Ano/mês do Óbito Categoria CID-10: R96 Outras mortes súbitas de causa desconhecida no Período: jan./2020 a dez/2022 com ponto de ruptura de bayes ($p<0,001$).



Fonte: Autores adaptado de DATASUS (2024)



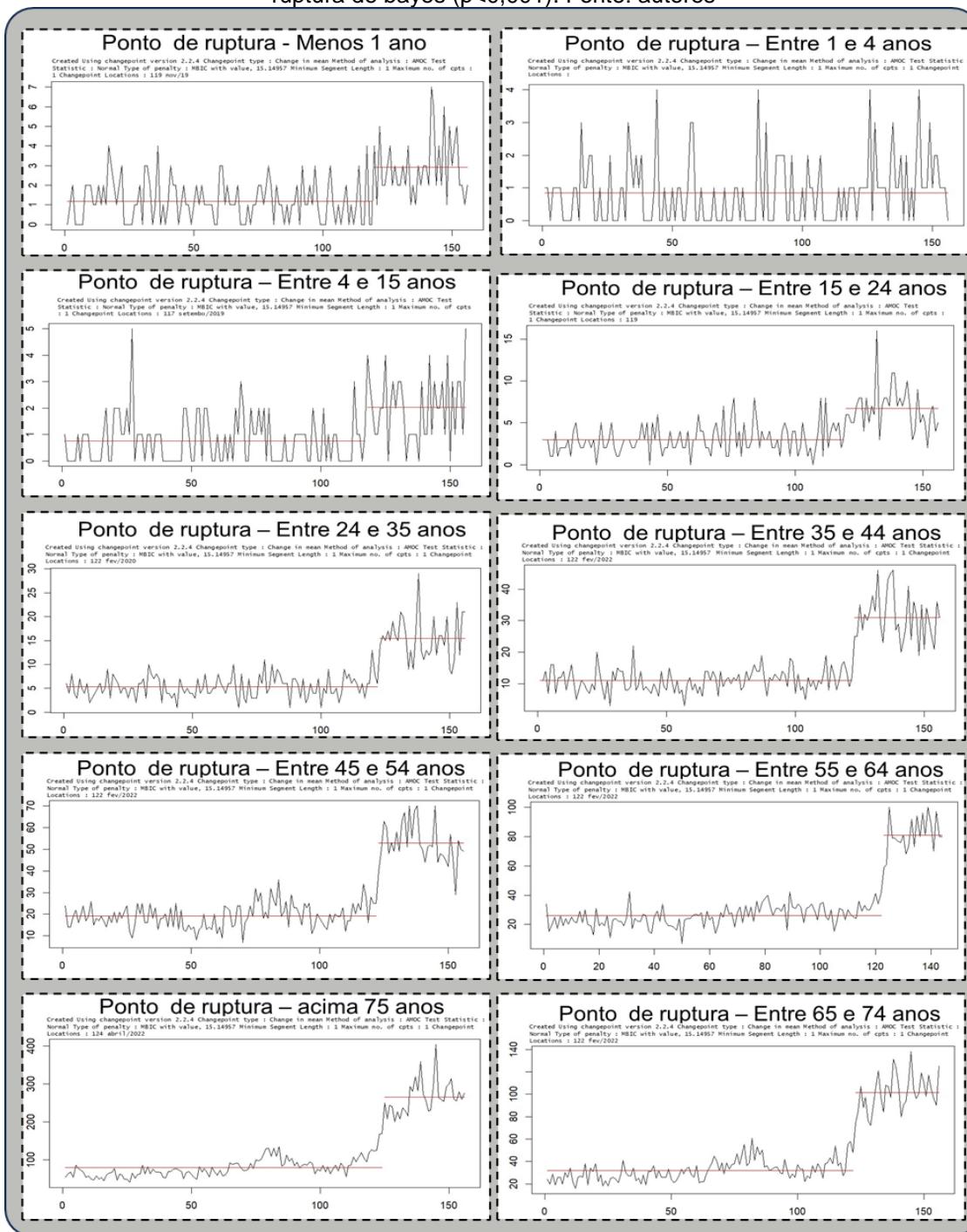
Figura 3- Série temporal de mortes por residência segundo Ano/mês do Óbito Categoria CID-10: R96 Outras mortes súbitas de causa desconhecida no Período: jan./2020 a dez/2022 de acordo com a faixa etária (n=156).



Fonte: Autores adaptado de DATASUS (2024)



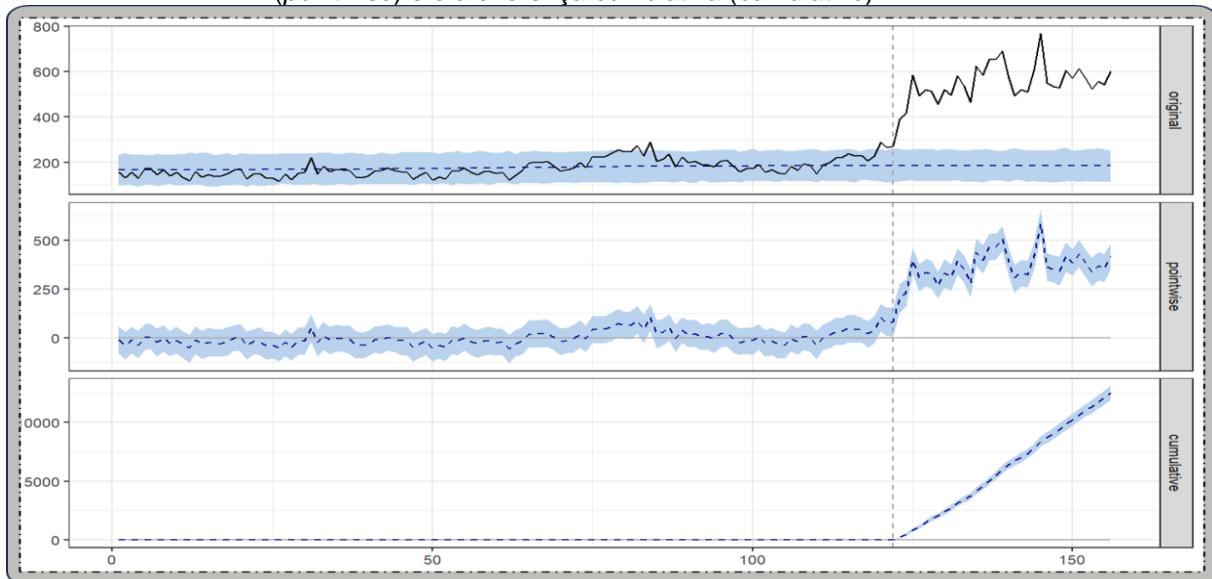
Figura 4 - Óbitos totais por residência segundo Ano/mês do Óbito Categoria CID-10: R96 Outras mortes súbitas de causa desconhecida no Período: jan./2020 a dez/2022 (n=156) de acordo com a faixa etária (entre 1 e 4 anos não ocorreu ruptura significativa) com ponto de ruptura de bayes ($p<0,001$). Fonte: autores



Fonte: Autores adaptado de DATASUS (2024)



Figura 5 - Série temporal de mortes por residência segundo Ano/mês do Óbito Categoria CID-10: R96 Outras mortes súbitas de causa desconhecida no Período: jan./2020 a dez/2022 plotando os dados reais (*original*), diferença entre o resultado observado e o resultado previsto (*pointwise*) e o a diferença cumulativa (*cumulative*)



Fonte: Autores adaptado de DATASUS (2024)



Tabela 1 - Média pré e pós ruptura entre jan. de 2010 e dez de 2022 na quantidade de mortes súbitas no Brasil (n=156) e excesso de mortes por faixa etária (teste *t student* p<0,001)

Amostra	Média	DesvPad	IC de 95%	Total	Excesso de mortes (<i>pMe</i>)	IC de 95% para μ
< 1 ano pré ruptura	1,193	1,06	(1,0009; 1,3857)	250	55,7	(39,6;71,1)
< 1 ano pós ruptura	2,919	1,534	(2,407; 3,431)			
1 a 4 anos*	0,853	0,996	(0,6951; 1,0100)	133	0	-
5 a 14 anos pré ruptura	0,752	0,89	(0,5892; 0,9150)	167	39,8	(26,15;53,1)
5 a 14 anos pós ruptura	2	1,281	(1,590; 2,410)			
15 a 24 anos pré ruptura	3	1,712	(2,689; 3,311)	606	124,6	(99,5;148,7)
15 a 24 anos pós ruptura	6,73	2,6	(5,863; 7,597)			
25 a 34 anos pré ruptura	5,352	2,234	(4,952; 5,753)	1179	342	(311,5;372)
25 a 34 anos pós ruptura	15,471	4,601	(13,865; 17,076)			
35 a 44 anos pré ruptura	10,984	3,53	(10,351; 11,616)	2395	677	(628, 725)
35 a 44 anos pós ruptura	31,03	7,44	(28,43; 33,63)			
45 a 54 anos pré ruptura	19,213	5,545	(18,219; 20,207)	4139	1130	(1051, 1206)
45 a 54 anos pós ruptura	52,79	9,37	(49,52; 56,06)			
55 a 64 anos pré ruptura	25,934	6,903	(24,697; 27,172)	5959	1182	(1796;1976)
55 a 64 anos pós ruptura	82,21	11,08	(78,34; 86,07)			
65 a 74 anos pré ruptura	31,926	9,058	(30,303; 33,550)	7339	2317	(2191: 2442)
65 a 74 anos pós ruptura	101,29	16,11	(95,67; 106,91)			
>75 anos pré ruptura	78,82	24,29	(74,51; 83,14)	18249	5943	(5593:6287)
>75 anos pós ruptura	264,84	43,57	(249,14; 280,55)			
Total pré ruptura	176,6	38,78	(169,65; 183,55)	40416	12522	(11926:13098)
Total pós ruptura	555	75,4	(528,7; 581,3)			

*não houve mudança significativa.

Fonte: Autores adaptado de DATASUS (2024)

4 DISCUSSÃO

Nos 13 anos de dados estudados, entre 01 janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2022 (n=156) foram registrados no Brasil 40.416 Mortes Súbitas Cardíacas (MSC) de causa desconhecida (R96) (SUS, 2024).

No primeiro ano da pandemia muitos estudos em áreas duramente atingidas pela pandemia como Nova York nos EUA (MOUNTANTONAKIS *et al.*, 2020), a região da Lombardia na Itália (BALDI *et al.*, 2020) e em Paris na França (MARIJON *et al.*, 2020) relataram aumento acentuado de mortes súbitas, estes estudos sugeriam uma possível ligação causal entre o COVID-19 e as mortes cardíacas.

No entanto, estes estudos eram relatórios iniciais, que detalharam uma associação temporal convincente, mas justamente por estarem em pleno ápice



da pandemia falharam em estabelecer qualquer tipo de ligação causal entre a carga das infecções COVID-19 e o aumento vertiginoso nas MSC observadas.

Portanto, este estudo é superior a uma mera correlação a medida em implica demonstrar também uma robusta relação causal, ou seja, ao confirmamos a ruptura na série de dados e conseguimos inferir uma relação causal com a pandemia dando subsídios para futuros estudos sobre os mecanismos subjacentes deste fato (BÜHLMANN, 2020; NAGIN; SAMPSON, 2019).

A partir da análise dos dados efetuamos a confirmação da existência de ruptura positiva nas séries por faixa etária e na totalidade dos registros, Figuras 2 e 4, podemos também inferir que tais pontos coincidem com o início da pandemia e a circulação do vírus pelo país de acordo com estudo da Fundação Oswaldo Cruz (LEMOS, 2020).

Durante o período pós-pandemia, a quantidade de MSC por mês apresentou valor médio de aproximadamente 555,03. Por outro lado, na inexistência da pandemia, teríamos esperado uma resposta média de 186,74. O intervalo de 95% dessa previsão contrafactual é entre 169,78 e 204,27, os resultados pormenorizados estão disponibilizados no material complementar e sumarizados na tabela 1.

Ressaltamos que dada a característica da curva AMOC, uma vez que ela calcula a média sobre todos os pontos de mudança, podendo ter no máximo um, observamos uma tendência geral nos dados estudados onde à medida que a mudança diminui, todas as curvas se aproximam da linha de base aleatória (RND) que em nosso caso a linha 122, fevereiro de 2020 (KILLICK; ECKLEY, 2014).

Ao subtrairmos da predição de MSC caso não ocorresse a pandemia, obtém-se uma estimativa do efeito causal da pandemia sobre a quantidade de MSC Brasil. Este efeito é de 368,29 mortes por mês (IC95%: 350,76, 385,25) totalizando um excesso de 12.522 (IC95%: 11926-13098) casos MSC relacionadas a pandemia, tabela 1.



Determinados os pontos de ruptura com significância efetuamos uma análise contrafactual de Brodersen (2015) para estimar o impacto da pandemia na quantidade de MSC no Brasil, nos três gráficos temos: Original, mostra a observação real (linha sólida) e a previsão (linha tracejada), observando que o total da amostra de óbitos por MSC no é de 156 meses e o ponto definimos o período pré-ruptura entre n=1 e n=122 e o pós-ruptura entre n=122 e n=156; *Pointwise*, mostra a diferença entre o valor previsto e o valor real por ponto de dados; *Cumulative*: mostra a diferença cumulativa entre o valor previsto e o valor real, , Figura 5.

Ao compararmos o perfil etário das rupturas e ao mesmo tempo o perfil demográfico das morte e hospitalizações por COVID-19 no Brasil onde faixa etária com mais óbitos cerca de 70% foi de pessoas acima de 60 anos(ORELLANA *et al.*, 2022), temos justamente esta faixa etária onde ocorreram 79% do excesso de mortalidade (n=10.224), tabela 1.

Quadro 1 - Aplicação das diretrizes revisadas de Bradford Hill

Aumento de casos de MSC no Brasil e pandemia COVID-19		
Evidência direta	1. Tamanho do efeito não atribuível a confusão plausível	Sim (a média de MSC saltou de 176,6 casos mensais (DP: 38,78; IC95% 169,65-183,55) para em média 555,03 casos por mês (DP:75,4; IC95% 528,7-581,3).
	2. Proximidade temporal e/ou espacial adequada	Sim (o aumento segue imediatamente ao início da pandemia)
Evidência Mecanicista	3. Responsividade e reversibilidade da dose	Sim (a quantidade de mortes aumentou na medida em que aumentou a transmissão do COVID-19 na população)
	4. Mecanismo de ação plausível	Sim (enzima conversora de angiotensina (ECA) desempenha um papel importante na regulação da pressão arterial e ao mesmo tempo é a principal via de entrada do vírus do COVID-19)
Evidência Paralela	5. Coerência	Sim (nada contradiz a hipótese causal)
	6. Replicabilidade	Não testado.
Total VEREDICTO	7. Semelhança	Sim (no primeiro ano da pandemia muitos estudos em áreas duramente atingidas pela pandemia como Nova York nos EUA (MOUNTANTONAKIS <i>et al.</i> , 2020), a região da Lombardia na Itália (BALDI <i>et al.</i> , 2020) e em Paris na França (MARIJON <i>et al.</i> , 2020) relataram aumento acentuado de mortes súbitas, estes estudos sugeriam uma possível ligação causal entre o COVID-19 e as Mortes cardíacas)
		7 «sim» (1, 2, 2,4, 5,7) 0 «não relevante» ou «não testado» (1) 6 de 7 orientações satisfeitas

Fonte: autores adaptado de Jeremy Howick *et al* (2009, p. 192)



O aumento de MSC é sua relação causal com a pandemia é bem robusta, portanto, sobre isto podemos atribuir que foi devido a pandemia de COVID-19. Todavia quanto à forma como ocorreu podemos teorizar que poderia se relacionar a resposta imune contra o vírus estimulações de leucócitos relacionados ao stress cardíaco que levam a MSC (MELENOTTE *et al.*, 2020; WANG; HAO, 2023), a redução dos atendimentos e exames preventivos no período ou mesmo a imunização.

Podemos então tirar conclusões sobre causalidade entre a pandemia e o aumento de MSC a partir desses dados observacionais? o britânico Austin Bradford Hill não foi só o responsável pelo delineamento dos primeiros estudos randomizados controlados, sendo o responsável ainda por conduzir a pesquisa que acabou confirmando o elo entre o câncer de pulmão e o tabagismo, em 1959 Bradford estabeleceu uma lista de critérios que devemos considerar antes que se possa concluir pela relação de causalidade, com base na versão de Jeremy Howick *et al.* (HILL, 1965; HOWICK *et al.*, 2009) e no que foi discutido apresentamos um resumo da aplicação das diretrizes de Bradford Hill revisadas, quadro 2.

Sabe-se que a ECA2 age como um receptor para a proteína estrutural S (espícula) do COVID-19, através da qual o vírus ganha acesso à célula hospedeira. Esse mecanismo envolve a interação da proteína S viral com o domínio extracelular da ECA2 (TAVARES *et al.*, 2020).

O periódico *Science Advances* publicou em setembro de 2022 estudo demonstrando que pacientes infectados com a síndrome respiratória aguda grave podem apresentar desconforto respiratório com risco de vida, desregulação da pressão arterial (BRIQUEZ *et al.*, 2022).

Este trabalho afirma que isto ocorre por uma atividade prejudicada da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2), que é o receptor de entrada principal do SARSCoV-2 nas células e que igualmente regula firmemente a pressão arterial, convertendo o peptídeo vasoconstritor angiotensina II (AngII) a um peptídeo vasopressor (BRIQUEZ *et al.*, 2022; HENRIQUES *et al.*, 2023; TAVARES *et al.*, 2020).



A enzima conversora de angiotensina (ECA) — uma dicarboxipeptidase zinco-dependente com dois domínios catalíticos — desempenha um papel importante na regulação da pressão arterial e ao mesmo tempo é a principal via de entrada do vírus do COVID-19 no organismo em termos simples podemos inferir que se as células que precisam de tal enzima para controle da pressão arterial não a receber devido ao bloqueio destes receptores ficariam disfuncionais, e que uma eventual disfunção deste mecanismo levaria a uma desregulação do sistema controle da pressão arterial do organismo - sistema renina-angiotensina-aldosterona (MSD, [s. d.]).

Alguns daqueles que se recuperaram da COVID-19 desenvolvem sintomas persistentes ou novos que duram semanas ou meses; isso é chamado de "COVID-19 longo", "Long Haulers" ou "Síndrome pós-COVID-19", dentre os sintomas da Síndrome pós-COVID-19 está a dor torácica (GARG *et al.*, 2021; NABAVI, 2020).

O COVID-19 tem impactos diretos e indiretos na saúde cardiovascular, o vírus ataca frequentemente o sistema circulatório do corpo, causando nova coagulação e inflamação existindo uma relação latente e carente de ser desvendada entre o MSC, as células T CD4+, expressão da enzima conversora de angiotensina (ECA), a proteína Spike (S) e as Respostas imunes adaptativas ao COVID-19 que aumentam a susceptibilidade da população a ocorrência de mortes súbitas e outras mortes com causa cardiovascular (ARIMA *et al.*, 2017; TAVARES *et al.*, 2020).

Outro ponto, que se pode atribuir é que durante a pandemia ocorreu procrastinação da população que tinha doenças cardíacas novas ou existentes e estavam relutantes em procurar cuidados médicos, este argumento poderia se aplicar nos primeiros anos, todavia nos dois últimos anos analisados a imunização já estava bem avançada e praticamente todas as restrições sanitárias de deslocamento já não existiam e a flexibilização iniciou ainda no mês de junho de 2020 (MARTINS; GUIMARÃES, 2022).

Sobre isto o estudo de Almeida et al (2023) et al sobre o impacto da pandemia nos exames cardiológicos no Brasil no primeiro ano da pandemia



observou uma queda de 21,9% em relação ao ano anterior (2019) no número de exames cardiológico.

Tal situação poderia explicar em parte esta ruptura, especificamente referente ao primeiro ano, todavia nos anos posteriores estes exames recrudesceram para a média histórica, como parâmetro levantamos o principal exame cardiológico realizado o teste ergométrico (SUS, 2024).

Foram efetuados na rede pública do brasil entre 2008 e 2023 um total de 7.586.210 testes ergométricos na população, uma média de 39.718 exames por mês (DP: 8.044; IC95%: 38.570-40.866), sendo que o ano de 2020 registrou uma queda na média mensal para 29.160 (DP:11.272; IC95% 21.998-36.322), porquanto esta queda na verdade se concentrou nos meses de abril (10.446), maio (12.548) e junho (17.395) claramente *outlier*, não ruptura de dados (ARANHA; ZAMBALDI, 2005).

A segurança cardiovascular da vacinação é indiscutível na medida que os riscos cardiovasculares da não vacinação e eventual infecção por COVID-19 são superiores, isto não implica necessariamente que a vacina não possui riscos, somente que estes são em tese inferiores aos da infecção viral (MOREIRA *et al.*, 2022).

Henriques *et al* (2023, p. 2300) publicou um estudo no *Brazilian Journal of Health Review* afirmando que após a vacinação surgiram “sintomas que podem estar associados a vacina do COVID-19, um deles é a miocardite”.

Já quanto ao um risco aumentado de complicações cardíacas após a infecção COVID-19 e a vacinação do mRNA COVID-19, um estudo publicado *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dos EUA ao analisar as complicações cardíacas após a infecção COVID-19 e as comparar com as decorrentes da vacinação mRNA para COVID-19 nos Estados Unidos de janeiro de 2021 a janeiro de 2022, apesar de concluir que o risco de complicações cardíacas era significativamente maior após a infecção SARSCoV-2 do que após a vacinação do mRNA COVID-19 para homens e mulheres em todas as faixas etárias, o estudo detectou um aumento incidência de resultados cardíacos após



a vacinação COVID-19 do mRNA todavia este aumento não foi tão acentuado (CDC, 2022).

Neste ponto ressaltamos que ao final de 2022 o Brasil já havia aplicado 480 milhões de doses de vacina em 188.553.932 habitantes, ou seja, 90% da população brasileira havia tomado ao menos uma dose de vacina até o final de 2022 (OXFORD, 2024).

5 CONCLUSÃO

De acordo com dados de 13 anos (156 meses) no Brasil entre 2010 e o final do ano 2022 referente a morte súbitas cardíacas (IC96 DATASUS) observamos um aumento significativo na média de MSC mensais durante o período pós-pandemia, a quantidade média mensal de MSC apresentou valor médio de aproximadamente 555,03 (DP:75,4; IC95% 528,7-581,3). Por outro lado, na ausência de uma intervenção, teríamos esperado uma resposta média predita de 186,74 (IC95%: 170-204) totalizando 12.522 mortes por MSC relacionadas a pandemia (IC95%: 11926-13098).

Por fim, fazendo um resumo dos critérios de causalidade de Bradford Hill, que teve 6 de 7 orientações satisfeitas, percebemos que o aumento de casos de MSC ocorreu após o início da pandemia no Brasil, com significância estatística sendo plausível dado os mecanismos de ação do vírus no aumento dos riscos cardiovasculares, ao mesmo tempo os resultados não contradizem a ciência corrente havendo estudos semelhantes que tangenciaram o tema, logo é razoável concluir que há um genuíno efeito do COVID-19 sobre a quantidade de mortes súbitas cardíacas.

Esses resultados sugerem relacionamento com as infecções por COVID-19, sendo improváveis relação com os efeitos indiretos associados ao isolamento social e ao ajuste dos serviços de saúde à pandemia. Quanto a vacinação seriam necessários estudos aprofundados sobre o tema.



REFERÊNCIAS

ALMEIDA, F. P.; SENZAKI, G.; UEMOTO, vinicius ruis; COSTA, L. **Impacto da pandemia de Covid-19 nos exames cardiológicos no Brasil: uma análise do SUS e da medicina suplementar.** [S. I.: s. n.], 2023. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1437997>. Acesso em: 10 jan. 2024.

ARANHA, F.; ZAMBALDI, F. Estatística multivariada. **Revista de Administração de Empresas**, [s. I.], v. 45, n. 4, p. 128–128, 2005.

ARIMA, Y.; OHKI, T.; NISHIKAWA, N.; HIGUCHI, K.; OTA, M.; TANAKA, Y.; NIO-KOBAYASHI, J.; ELFEKY, M.; SAKAI, R.; MORI, Y.; KAWAMOTO, T.; STOKOVA, A.; SAKASHITA, Y.; MORIMOTO, Y.; KUWATANI, M.; IWANAGA, T.; YOSHIOKA, Y.; SAKAMOTO, N.; YOSHIMURA, A.; TAKIGUCHI, M.; SAKODA, S.; PRINZ, M.; KAMIMURA, D.; MURAKAMI, M. Brain Micro-Inflammation at specific vessels dysregulates organ-homeostasis via the activation of a new neural circuit. **eLife**, [s. I.], v. 6, 2017.

BALDI, E.; SECHI, G. M.; MARE, C.; CANEVARI, F.; BRANCAGLIONE, A.; PRIMI, R.; KLERSY, C.; PALO, A.; CONTRI, E.; RONCHI, V.; BERETTA, G.; REALI, F.; PAROGNI, P.; FACCHIN, F.; BUA, D.; RIZZI, U.; BUSSI, D.; RUGGERI, S.; OLTRONA VISCONTI, L.; SAVASTANO, S. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. **New England Journal of Medicine**, [s. I.], v. 383, n. 5, p. 496–498, 2020.

BRIQUEZ, P. S.; ROUHANI, S. J.; YU, J.; PYZER, A. R.; TRUJILLO, J.; DUGAN, H. L.; STAMPER, C. T.; CHANGROB, S.; SPERLING, A. I.; WILSON, P. C.; GAJEWSKI, T. F.; HUBBELL, J. A.; SWARTZ, M. A. Severe COVID-19 induces autoantibodies against angiotensin II that correlate with blood pressure dysregulation and disease severity. **Science Advances**, [s. I.], v. 8, n. 40, p. 1–11, 2022.

BRODERSEN, Kay H; GALLUSSER, F.; KOEHLER, J.; REMY, N.; SCOTT, S. L. Inferring causal impact using bayesian structural time-series models. **Annals of Applied Statistics**, [s. I.], v. 9, n. 1, p. 247–274, 2015. Disponível em: <https://projecteuclid.org/journals/annals-of-applied-statistics/volume-9/issue-1/Inferring-causal-impact-using-Bayesian-structural-time-series-models/10.1214/14-AOAS788.short>. Acesso em: 12 jan. 2024.

BRODERSEN, Kay H.; GALLUSSER, F.; KOEHLER, J.; REMY, N.; SCOTT, S. L. Inferring causal impact using bayesian structural time-series models. **Annals of Applied Statistics**, [s. I.], v. 9, n. 1, p. 247–274, 2015. Disponível em: <https://research.google/pubs/inferring-causal-impact-using-bayesian-structural-time-series-models/>. Acesso em: 11 jan. 2024.



BÜHLMANN, P. Toward causality and improving external validity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 117, n. 42, p. 25963–25965, 2020.

CDC. **Complicações cardíacas após a infecção por SARS-CoV-2 e vacinação mRNA COVID-19 — PCORnet, Estados Unidos, janeiro de 2021 a janeiro de 2022 | MMWR**. [S. l.: s. n.], 2022. Disponível em: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7114e1.htm?s_cid=mm7114e1_x. Acesso em: 7 jan. 2024.

COVID-19 TESTING POLICIES, MAY 11, 2020. [S. l.: s. n.], [s. d.]. Disponível em: <https://ourworldindata.org/grapher/covid-19-testing-policy?year=2020-05-11>. Acesso em: 25 maio 2020.

DATASUS. **R95-R99 Causas mal definidas e desconhecidas de mortalidade**. [S. l.: s. n.], 2024. Disponível em: http://www2.datasus.gov.br/cid10/V2008/WebHelp/r95_r99.htm. Acesso em: 17 jan. 2024.

EYMAN MORTADA, M.; AKHTAR, M. Sudden cardiac death. **Cardiac Intensive Care: Expert Consult**, [s. l.], p. 293–309, 2010.

FIELD, A. **Descobrindo a estatística usando o SPSS-2**. 2. ed. –ed. Porto Alegre: [s. n.], 2009. 2009.

GARG, P.; ARORA, U.; KUMAR, A.; WIG, N. The “post-COVID” syndrome: How deep is the damage? **Journal of Medical Virology**, [s. l.], v. 93, n. 2, p. 673–674, 2021.

HENRIQUES, F. M. Q.; COUCEIRO, K. do N.; HENRIQUES JUNIOR, J. A. B. Vacina contra Covid-19 e miocardite. Existe correlação?. **Brazilian Journal of Health Review**, [s. l.], v. 6, n. 5, p. 23000–23010, 2023. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/63422/4563>. Acesso em: 7 jan. 2024.

HILL, A. B. The Environment and Disease: Association or Causation?. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, [s. l.], v. 58, n. 5, p. 295–300, 1965. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/003591576505800503>.

HOWICK, J.; GLASZIOU, P.; ARONSON, J. K. The evolution of evidence hierarchies: what can Bradford Hill’s “guidelines for causation” contribute? **Journal of the Royal Society of Medicine**, [s. l.], v. 102, n. 5, p. 186–194, 2009. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1258/jrsm.2009.090020>. Acesso em: 16 fev. 2024.



KILICK, R.; ECKLEY, I. A. Changepoint. **Journal of Statistical Software**, [s. l.], v. 58, n. 3, p. 1–19, 2014. Disponível em: <https://www.jstatsoft.org/index.php/jss/article/view/v058i03>. Acesso em: 12 jan. 2024.

KILICK, R.; HAYNES, K.; ECKLEY, I. **CRAN - Package changepoint**. [S. l.: s. n.], 2022. Disponível em: <https://cran.r-project.org/web/packages/changepoint/index.html>. Acesso em: 12 jan. 2024.

LEMOS, V. **Coronavírus: os indícios que apontam que o Sars-Cov-2 circulava no Brasil antes do primeiro diagnóstico oficial**. [S. l.: s. n.], 2020. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-52742802>. Acesso em: 12 jan. 2024.

MARIJON, E.; KARAM, N.; JOST, D.; PERROT, D.; FRATTINI, B.; DERKENNE, C.; SHARIFZADEHGAN, A.; WALDMANN, V.; BEGANTON, F.; NARAYANAN, K.; LAFONT, A.; BOUGOUIN, W.; JOUVEN, X. Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. **The Lancet Public Health**, [s. l.], v. 5, n. 8, p. e437–e443, 2020.

MARTINS, T. C. de F.; GUIMARÃES, R. M. Distanciamento social durante a pandemia da Covid-19 e a crise do Estado federativo: um ensaio do contexto brasileiro. **Saúde em Debate**, [s. l.], v. 46, n. spe1, p. 265–280, 2022.

MELENOTTE, C.; SILVIN, A.; GOUBET, A. G.; LAHMAR, I.; DUBUISSON, A.; ZUMLA, A.; RAOULT, D.; MERAD, M.; GACHOT, B.; HÉNON, C.; SOLARY, E.; FONTENAY, M.; ANDRÉ, F.; MAEURER, M.; IPPOLITO, G.; PIACENTINI, M.; WANG, F. S.; GINHOUX, F.; MARABELLE, A.; KROEMER, G.; DEROSA, L.; ZITVOGEL, L. Immune responses during COVID-19 infection. **Oncolimmunology**, [s. l.], v. 9, n. 1, 2020. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/2162402X.2020.1807836>. Acesso em: 17 jan. 2024.

MOREIRA, H. G.; TAVARES DE OLIVEIRA JÚNIOR, M.; PEREIRA VALDIGEM, B.; MARTINS, C. N. Posicionamento sobre Segurança Cardiovascular das Vacinas contra COVID-19-2022 Position Statement on Cardiovascular Safety of Vaccines Against COVID-19-2022 Realização: Grupo de Trabalho sobre Segurança Cardiovascular das Vacinas contra a COVID-19-Comitê . **Arq Bras Cardiol**, [s. l.], v. 118, n. 4, p. 789–796, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20220179>. Acesso em: 8 jan. 2024.

MOUNTANTONAKIS, S. E.; SALEH, M.; COLEMAN, K.; KUVIN, J.; SINGH, V.; JAUHAR, R.; ONG, L.; QIU, M.; EPSTEIN, L. M. **Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Acute Coronary Syndrome Hospitalizations During the COVID-19 Surge**. [S. l.: s. n.], 2020.



MSD. **Figure: Regulação da pressão arterial: O sistema renina-angiotensina-aldosterona - Manual MSD Versão Saúde para a Família.** [S. I.: s. n.], [s. d.]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/multimedia/figure/regulaçao-da-pressão-arterial-o-sistema-renina-angiotensina-aldosterona>. Acesso em: 21 dez. 2023.

NABAVI, N. Long covid: How to define it and how to manage it. **BMJ (Clinical research ed.)**, [s. l.], v. 370, p. m3489, 2020.

NAGIN, D. S.; SAMPSON, R. J. The Real Gold Standard: Measuring Counterfactual Worlds That Matter Most to Social Science and Policy. **Annual Review of Criminology**, [s. l.], v. 2, p. 123–145, 2019.

ORELLANA, J. D. Y.; MARRERO, L.; HORTA, B. L. Mortalidade por COVID-19 no Brasil em distintos grupos etários: diferenciais entre taxas extremas de 2021 e 2022. **Cadernos de Saúde Pública**, [s. l.], v. 38, n. 7, p. e00041922, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/5wM3t9x3ZwsM8WDGxfQJ9zC/>. Acesso em: 18 jan. 2024.

OXFORD. **COVID-19 Data Explorer - Nosso mundo em dados**. [S. I.: s. n.], 2024. Disponível em: <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>. Acesso em: 8 out. 2023.

SUS. **TabNet Win32 3.0:DATASUS**. [S. I.: s. n.], 2024. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 9 jan. 2024.

TAVARES, C. de A. M.; AVELINO-SILVA, T. J.; BENARD, G.; CARDOZO, F. A. M.; FERNANDES, J. R.; GIRARDI, A. C. C.; FILHO, W. J. Alterações da ECA2 e Fatores de Risco para Gravidade da COVID-19 em Pacientes com Idade Avançada. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 115, n. 4, p. 701–707, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/JshSftLkXZVJ5PKLCJ7SQdP/>. Acesso em: 21 dez. 2023.

UOL. **Sequelas da covid-19 podem ser responsáveis por aumento de morte súbita**. [S. I.: s. n.], 2023. Disponível em: <https://natelinha.uol.com.br/super-viral/2023/11/25/sequelas-da-covid-19-podem-ser-responsaveis-por-aumento-de-morte-subita-204340.php>. Acesso em: 18 jan. 2024.

WANG, C.; HAO, W. Cardiac arrhythmia and immune response in COVID-19 patients. **Allergologia et Immunopathologia**, [s. l.], v. 51, n. 4, p. 63–70, 2023. Disponível em: <https://www.all-imm.com/index.php/aei/article/view/883/1353>. Acesso em: 17 jan. 2024.

ZANIN, M.; DUARTE1, M.; SILVEIRA1, P. H.; ANTÔNIO, T.; SOARES1, Y.; ALVES2, M. G.; TÚLIO, M.; CARVALHO3, M.; OLIVEIRA, V.; PEREIRA3, S.



MORTE SÚBITA CARDÍACA EM JOVENS: UM EVENTO (IM) PREVISÍVEL.
atenas.edu.br, [s. l.], v. 4, n. 2, 2022. Disponível em:
<http://www.atenas.edu.br/revista/index.php/resic/article/download/320/291>.
Acesso em: 18 dez. 2023.