

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE RADIOLOGIA**

LUCAS DE PÁDUA GOMES DE FARIAS

**Avaliação tomográfica do escore de cálcio coronariano em
pacientes críticos com insuficiência respiratória aguda pelo SARS-
COV-2 na unidade de terapia intensiva**

**São Paulo
2023**

LUCAS DE PÁDUA GOMES DE FARIAS

**Avaliação tomográfica do escore de cálcio coronariano em
pacientes críticos com insuficiência respiratória aguda pelo SARS-
COV-2 na unidade de terapia intensiva**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Cesar Higa Nomura
Coorientadora: Prof. Dra. Juliana Carvalho
Ferreira

**São Paulo
2023**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Farias, Lucas de Pádua Gomes de
Avaliação tomográfica do escore de cálcio
coronariano em pacientes críticos com insuficiência
respiratória aguda pelo SARS-COV-2 na unidade de
terapia intensiva / Lucas de Pádua Gomes de Farias.
-- São Paulo, 2023.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Radiologia.
Orientador: Cesar Higa Nomura.
Coorientadora: Juliana Carvalho Ferreira.

Descritores: 1.COVID-19 2.Unidade de terapia
intensiva 3.Estado crítico 4.Doença da artéria
coronariana 5.Escore de cálcio 6.Tomografia
computadorizada multidetectores 7.Mortalidade
hospitalar

USP/FM/DBD-376/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

“Deve-se escrever da mesma maneira como as lavadeiras lá de Alagoas fazem seu ofício. Elas começam com uma primeira lavada, molham a roupa suja na beira da lagoa ou do riacho, torcem o pano, molham-no novamente, voltam a torcer. Colocam o anil, ensaboam e torcem uma, duas vezes. Depois enxáguam, dão mais uma molhada, agora jogando a água com a mão. Batem o pano na laje ou na pedra limpa, e dão mais uma torcida e mais outra, torcem até não pingar do pano uma só gota. Somente depois de feito tudo isso é que elas dependuram a roupa lavada na corda ou no varal, para secar. Pois quem se mete a escrever devia fazer a mesma coisa. A palavra não foi feita para enfeitar, brilhar como ouro falso; a palavra foi feita para dizer.”

Graciliano Ramos, 1948

DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais, **Antonio** e **Geisa**, sempre presentes na minha vida e que nunca mediram esforços. Meu pai, meu incentivador na busca pela educação. Minha mãe, minha apoiadora e exemplo de perseverança.

À mulher da minha vida, **Jéssica**, sempre importante nos momentos da minha vida. Minha eterna gratidão pelo seu amor incondicional e compreensão que nos fazem crescer juntos.

Ao meu querido irmão, **Victor**, pela amizade e companheirismo que me ajudam a seguir.

À minha avó materna, **Nilda**, de quem eu já escutei as melhores histórias de vida que hoje nos fazem rir, meu demorado abraço apertado.

Aos meus queridos avós (in memoriam), **Zequinha**, **Gilvan**, **Agamenon** e **Inocência**, em nome de quem agradeço a toda família **Gomes** e **Farias** pelo carinho e amor.

AGRADECIMENTOS

Toda importante conquista acadêmica se faz por meio de múltiplos esforços coletivos! Hoje, a gratidão por todo aqueles que fizeram parte desta jornada, tornando um sonho solitário numa realização gregária,

Agradeço de modo especial ao meu orientador Prof. Dr. Cesar Higa Nomura, profissional extraordinário e exemplo de liderança que tanto contribui para os avanços em pesquisa na radiologia cardiotorácica. Muito obrigado pelos votos de confiança, apoio incondicional e conselhos precisos durante minha trajetória.

À Prof.^a Dr.^a Juliana Carvalho Ferreira pela extraordinária contribuição nessa orientação, pelo valioso ponto de vista clínico, oportunidade e confiança neste entusiasta da vida acadêmica.

Ao Dr. Antonildes Nascimento Assunção Júnior, pela irrefutável parceria desde a idealização até a execução desse projeto, uma mente estatística brilhante, que a cada encontro reascende meu entusiasmo pela pesquisa clínica.

Ao Dr. Jose de Arimatéia Batista Araújo Filho, que já me ensinava sobre radiologia e sobre a vida desde que eu era residente. Muito obrigado pela amizade, conselhos e indispensável colaboração na confecção dessa tese.

Aos meus amigos Dr.^a Bruna Melo Coelho Loureiro, Dr. Daniel Giunchetti Strabelli e Dr. Eduardo Kaiser Ururahy Nunes Fonseca que, mesmo após a finalização da complementação especializada em radiologia cardiotorácica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, continuam compartilhando angústias e celebrando conquistas. Tenho orgulho da amizade que construímos.

Ao todos os médicos assistentes da radiologia torácica e imagem cardiovascular do Instituto de Radiologia e Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, a quem devo o pouco que sei sobre a infinidade da radiologia cardiotorácica. Cito aqui os mestres Dr. Ricardo Mazzetti Guerrini, Dr. Marcio Valente Yamada Sawamura, Dr. Rodrigo Caruso

Chate, Dr. Walther Yoshiharu Ishikawa, Dr. José Rodrigues Parga Filho e Dr. Luiz Francisco Avila, a quem agradeço a disponibilidade em ensinar.

A todo Diagnóstico por Imagem do Instituto de Radiologia e Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, incluindo as equipes de enfermagem, biomédicos, tecnólogos, técnicos e profissionais administrativos, que de alguma forma contribuíram neste trabalho. Cito aqui as queridas Elaine, Karine, Elma e Vanderleia, sempre atenciosas.

À Lia Melo, não apenas pela pronta disponibilidade em sempre ajudar, mas pela paciência e simpatia sempre mantidas.

A todos os mestres e amigos das instituições que contribuíram na minha formação: Universidade Federal de Alagoas, Hospital Alvorada Moema e Hospital Samaritano, Instituto de Radiologia e Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Em especial, gostaria de agradecer à Prof.^a Dr.^a Christiana Maia Nobre Rocha de Miranda por ter me mostrado como a radiologia poderia ser uma especialidade incrível ainda na minha graduação.

À comissão de Pós-Graduação do departamento de Radiologia e Oncologia, por ter aceitado e acreditado neste projeto.

Aos membros da banca de qualificação, Prof. Dr. Rogério de Souza, Prof. Dr. Carlos Vicentes Serrano Junior e Dr. Carlos Gustavo Yuji Verrastro, pelas preciosas sugestões oferecidas.

Aos pacientes, pela valiosa colaboração, meu eterno respeito.

A todos aqueles que acreditaram que este sonho, algum dia, tornar-se-ia realidade.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Sumário

Abreviaturas

Símbolos

Siglas

Figuras

Tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	7
2.1 Primário	8
2.2 Secundário	8
3 MÉTODOS	9
3.1 Amostra e desenho do estudo.....	10
3.2 Critérios de inclusão e exclusão	10
3.3 Considerações éticas	11
3.4 Dados demográficos, clínicos e laboratoriais	11
3.5 TC de tórax: quantificação do escore de cálcio coronariano	12
3.6 Análise estatística	15
4 RESULTADOS	18
4.1 Características basais dos participantes	18
4.2 Desfecho	22
4.3 Análise do subgrupo de pacientes com troponina	27
5 DISCUSSÃO	29
5.1 Limitações	34
6 CONCLUSÕES	36
7 REFERÊNCIAS	38
APÊNDICES.....	58

Abreviaturas

ACE	enzima conversora de angiotensina
ACE2	enzima conversora de angiotensina 2
AIT	ataque isquêmico transitório
ANOVA	análise de variância
AT1R	receptor de angiotensina tipo 1
AT2R	receptor de angiotensina tipo 2
AVE	acidente vascular encefálico
CAC	calcificação arterial coronariana
COVID-19	doença pelo coronavírus 2019
CPK	creatina fosfoquinase
DAC	doença arterial coronariana
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
DRC	doença renal crônica
ECG	eletrocardiograma
FiO ₂	fração inspirada de oxigênio
IC	intervalo de confiança
IQR	intervalo interquartil
IL	interleucina
IMC	índice de massa corporal
IRpA	insuficiência respiratória aguda
LDH	lactato desidrogenase
MERS-CoV	coronavírus da síndrome respiratória do oriente médio
PCR	proteína C-reativa
RR	risco relativo
RT-PCR	transcriptase reversa – reação em cadeia da polimerase
SARS-CoV-1	coronavírus 1 da síndrome respiratória aguda grave
SARS-CoV-2	coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave
SAPS3	escore fisiológico agudo simplificado
SOFA	avaliação sequencial de falência de órgãos
SRAA	sistema renina-angiotensina-aldosterona
SRAG	síndrome respiratória aguda grave

TC	tomografia computadorizada
TCLE	termo de consentimento livre e esclarecido
TMPRSS2	serino protease transmembrana tipo 2
TNFR	receptor do fator de necrose tumoral.
TNF α	fator de necrose tumoral α
UH	unidade Hounsfield
UTI	unidade de terapia intensiva
VIF	fator de inflação da variância

CAC	<i>coronary artery calcification</i>
CAD	<i>coronary artery disease</i>
CI	<i>confidence interval</i>
COVID-19	<i>coronavirus disease 2019</i>
CT	<i>computed tomography</i>
HR	<i>hazard ratio</i>
ICU	<i>intensive care unit</i>

Símbolos

%	porcentagem
<	menor
≤	menor ou igual
>	maior
≥	maior ou igual
=	igual
+	mais
±	mais ou menos
h	hora
kg/m ²	quilograma por metro quadrado
kVp	tensão de pico
mAs	miliamperagem por segundo
mg/dL	miligrama por decilitro
n	número
ng/dL	nanograma por decilitro
p	probabilidade de significância
U/L	unidades por litro
μL	microlitro

Siglas

CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CAPPesq	Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
PACS	<i>Picture Archiving and Communication Systems</i>
REDCap	<i>Research Electronic Data Capture</i>
SCCT	<i>Society of Cardiovascular Computed Tomography</i>
STR	<i>Society of Thoracic Radiology</i>

Figuras

- Figura 1 -** Mecanismo de entrada viral do SARS-CoV-2 nas células com o desencadeamento da cascata inflamatória e efeito prejudicial sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona.....3
- Figura 2 -** Mecanismos envolvidos durante a infecção pelo SARS-CoV-2 e o efeito da cascata inflamatória na ruptura de uma placa ateromatosa. A cascata inflamatória que se desenvolve com a infecção pode desencadear o rompimento da capa de ateroma, com liberação de células inflamatórias e fibrina no lúmen, acúmulo imediato de plaquetas, aprisionamento de hemácias e células inflamatórias, determinando a obstrução das artérias coronárias.....4
- Figura 3 -** Potenciais efeitos do SARS-CoV-2 no sistema cardiovascular.....5
- Figura 4 -** Quantificação da CAC em TC de tórax não sincronizada ao ECG durante a avaliação do acometimento pulmonar pela COVID-19 em um paciente do sexo masculino, 88 anos, com CAC grave (7.423 Agatston). (A) Imagem axial na janela de mediastino; (B) imagem axial na janela de pulmão; (C) imagem axial na janela de mediastino com detecção semiautomática das calcificações arteriais coronarianas de acordo com os territórios: artéria descendente anterior (vermelha), artéria circunflexa (azul) e artéria coronária direita (verde); (D) reconstrução tridimensional ilustrando o coração e as calcificações arteriais coronarianas num padrão triarterial.....13
- Figura 5 -** Quantificação da CAC em TC de tórax não sincronizada ao ECG durante a avaliação do acometimento pulmonar pela COVID-19 em um paciente do sexo masculino, 76 anos, com CAC moderada (104 Agatston). (A) Imagem axial na janela de

mediastino; (B) imagem axial na janela de pulmão; (C) imagem axial na janela de mediastino com detecção semiautomática das calcificações arteriais coronarianas de acordo com os territórios: tronco da artéria coronária esquerda (verde) e na artéria descendente anterior (vermelha); (D) reconstrução tridimensional ilustrando o coração e as calcificações arteriais coronarianas.....14

Figura 6 - Disposição de pacientes no estudo.....18

Figura 7 - Gráfico de incidência cumulativa para os três possíveis desfechos (hospitalização, alta hospitalar e mortalidade) de acordo com as categorias de calcificação arterial coronariana.....23

Figura 8 - Curva de Kaplan-Meier para mortalidade na unidade de terapia intensiva estratificada por categorias crescentes de calcificação arterial coronariana. Teste Log Rank com ajuste para comparações múltiplas.....24

Figura 9 - Curva de Kaplan-Meier para mortalidade na unidade de terapia intensiva estratificada por idade e categorias de calcificação arterial coronariana. Teste Log Rank com ajuste para comparações múltiplas.....25

Figura 10 - Valores do teste de razão de verossimilhança na predição de mortalidade em 28 dias após a admissão na unidade de terapia intensiva.....26

Tabelas

- Tabela 1** - Diferenças das características clínicas basais entre a coorte analisada e os pacientes excluídos do estudo.....19
- Tabela 2** - Características clínicas dos pacientes incluídos no estudo.....20
- Tabela 3** - Análise univariada para predição de mortalidade na unidade de terapia intensiva durante o seguimento de 28 dias após a admissão.....22
- Tabela 4** - Análise multivariada para predição de mortalidade na unidade de terapia intensiva durante o seguimento de 28 dias após a admissão.....26

RESUMO

RESUMO

Farias LPG. Avaliação tomográfica do escore de cálcio coronariano em pacientes críticos com insuficiência respiratória aguda pelo SARS-COV-2 na unidade de terapia intensiva [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: Dos mecanismos fisiopatológicos à estratificação de risco, persistem muitos debates e discussões sobre a doença arterial coronariana (DAC) como fator de risco para desfechos adversos em pacientes com COVID-19. **Objetivo:** Investigar o papel da carga de calcificação arterial coronariana (CAC) por meio da tomografia computadorizada (TC) de tórax não sincronizada ao eletrocardiograma (ECG) para a predição de mortalidade em 28 dias em pacientes críticos com COVID-19 internados em unidade de terapia intensiva (UTI). **Métodos:** Foram identificados pacientes adultos críticos consecutivos com insuficiência respiratória aguda pela COVID-19 internados na UTI entre março e junho de 2020 (n = 1.503), sendo incluídos na coorte final aqueles submetidos a TC de tórax sem contraste não sincronizada ao ECG (n = 768). Os pacientes foram estratificados em quatro grupos: (a) CAC = 0, (b) CAC 1-100, (c) CAC 101-300 e (d) CAC > 300. **Resultados:** CAC foi detectada em 376 pacientes (49%), dos quais 218 (58%) apresentaram CAC > 300. CAC > 300 foi independentemente associado à mortalidade na UTI em 28 dias após a admissão (risco relativo ajustado [RR] 1,79, intervalo de confiança de 95% [IC] 1,36-2,36, p < 0,001). A incorporação da CAC em um modelo de avaliação de risco melhorou incrementalmente a predição de morte em relação a um modelo baseado nas características clínicas e biomarcadores avaliados nas primeiras 24h na UTI (teste de razão de verossimilhança = 140 vs. 123, respectivamente, p < 0,001). Na coorte final, 286 (37%) pacientes morreram dentro de 28 dias após a admissão na UTI. **Conclusões:** Em pacientes gravemente enfermos com COVID-19, uma alta carga de CAC quantificada com uma TC de tórax não sincronizada ao ECG realizada para avaliação de pneumonia por COVID-19 é um preditor independente de mortalidade em 28 dias, com um valor prognóstico incremental em uma avaliação clínica abrangente nas primeiras 24h na UTI.

Palavras-chave: COVID-19. Unidade de terapia intensiva. Estado crítico. Doença da artéria coronariana. Escore de cálcio. Tomografia computadorizada multidetectores. Mortalidade hospitalar.

ABSTRACT

ABSTRACT

Farias LPG. Tomographic evaluation of coronary calcium burden in critically ill patients with acute respiratory failure due to SARS-COV-2 in the intensive care unit [tese]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

Background: From pathophysiological mechanisms to risk stratification, much debate and discussion persist regarding the coronary artery disease (CAD) as a risk factor for adverse outcomes in patients with COVID-19. **Purpose:** To investigate the role of coronary artery calcification (CAC) burden by non-gated chest computed tomography (CT) for the prediction of 28-day mortality in critically ill patients with acute respiratory failure due to COVID-19 admitted to intensive care unit (ICU). **Methods:** Consecutive critically ill adult patients with acute respiratory failure due to COVID-19 admitted to ICU between March and June 2020 ($n = 1,503$) were identified, and those who underwent non-contrast non-gated chest CT were included in the final cohort ($n = 768$). Patients were stratified in four groups: (a) CAC = 0, (b) CAC 1-100, (c) CAC 101-300, and (d) CAC > 300. **Results:** CAC was detected in 376 patients (49%), of whom 218 (58%) showed CAC > 300. CAC > 300 was independently associated with ICU mortality at 28 days after admission (adjusted hazard ratio [aHR] 1.79, 95% confidence interval [CI] 1.36-2.36, $p < 0.001$), and incrementally improved prediction of death over a model with clinical features and biomarkers assessed within the first 24h in ICU (likelihood ratio test = 140 vs. 123, respectively, $p < 0.001$). In the final cohort, 286 (37%) patients died within 28 days of ICU admission. **Conclusions:** In critically ill patients with COVID-19, a high CAC burden quantified with a non-gated chest CT performed for COVID-19 pneumonia assessment is an independent predictor of 28-day mortality, with an incremental prognostic value over a comprehensive clinical assessment during the first 24h in ICU.

Keywords: COVID-19. Intensive care unit. Critically illness. Coronary artery disease. Calcium score. Multidetector computed tomography. Hospital mortality.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

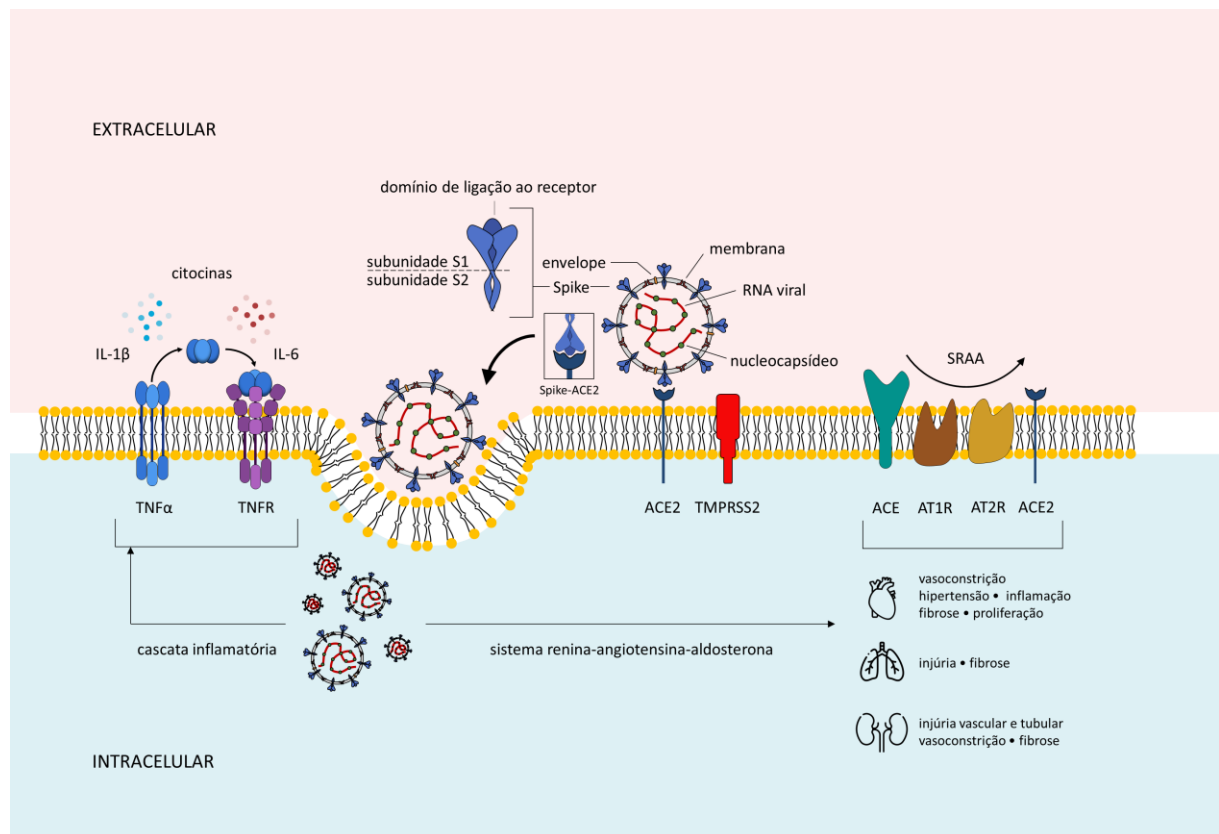
A associação entre inflamação, disfunção imunológica e gravidade da doença foi extensivamente avaliada em pacientes com doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19)(1). Toxicidade viral direta, dano celular endotelial, tromboinflamação, desregulação da resposta imune e do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) são mecanismos-chave no papel da lesão de múltiplos órgãos secundária à infecção pulmonar(2).

O estado hiperinflamatório e a hipercoagulabilidade mediada pela hipóxia participam de forma fundamental no estado pró-coagulante da COVID-19, executando um papel crítico da disfunção endotelial quando suas funções geralmente homeostáticas e defensivas se estendem e se voltam contra o próprio hospedeiro(3–5). O endotélio vascular ubíquo tem um desempenho vital na homeostase cardiovascular, além de expressar o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que é ativado pela ligação da proteína viral Spike (S) para entrada do coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) na célula hospedeira(6,7). A presença de elementos virais no interior das células endoteliais, com evidências de lesão endotelial e de células inflamatórias, sugere que a infecção facilita a indução da endotelite como consequência direta do envolvimento viral e da resposta inflamatória do hospedeiro, o que pode explicar o comprometimento da função microcirculatória sistêmica em diferentes leitos vasculares(8). Além disso, a disfunção das células endoteliais é o principal fator de desregulação das citocinas na insuficiência respiratória aguda, bem como em diversas patologias cardiovasculares(4,5). A **Figura 1** ilustra o mecanismo de entrada viral do SARS-CoV-2 nas células, com o desencadeamento da cascata inflamatória, associado ao efeito prejudicial sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, e a **Figura 2** ilustra os mecanismos envolvidos durante a infecção aguda na placa de ateroma.

A correlação entre doença arterial coronariana (DAC) e mortalidade já foi estabelecida em algumas etiologias infecciosas, inclusive na infecção por coronavírus tipo 1 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-1) e pelo coronavírus da síndrome respiratória do oriente médio (MERS-CoV). Tal associação também foi relatada na infecção por SARS-CoV-2(9–14), indicando a presença de interação

bidirecional do vírus com o sistema cardiovascular, seja por meio do desenvolvimento de distúrbios cardiovasculares ou do choque hiperinflamatório(9–11).

Figura 1 - Mecanismo de entrada viral do SARS-CoV-2 nas células com o desencadeamento da cascata inflamatória e efeito prejudicial sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

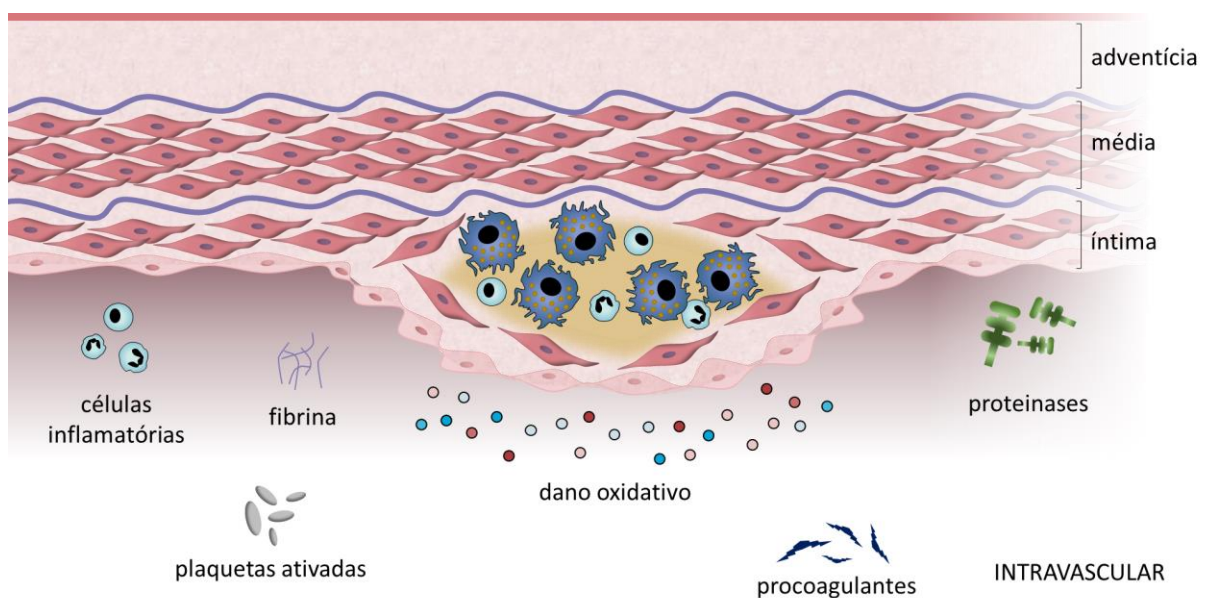


ACE significa enzima conversora de angiotensina; ACE2, enzima conversora de angiotensina 2; AT1R, receptor de angiotensina tipo 1; AT2R, receptor de angiotensina tipo 2; IL, interleucina; SRAA, sistema renina-angiotensina- aldosterona; TMPRSS2, serino protease transmembrana tipo 2; TNFR, receptor do fator de necrose tumoral; TNF α , fator de necrose tumoral α .

Produtos inflamatórios semeados na circulação sistêmica a partir da infecção remota do parênquima pulmonar podem desencadear uma onda de inflamação aguda por células inflamatórias, bem como por produtos de células vasculares nativas que povoam as lesões ateromatosas, fenômeno denominado de efeito “eco”. Assim, embora a infecção direta da lesão arterial geralmente não conduza a aterogênese, produtos inflamatórios e virais em locais remotos podem provocar “ecos” de células dentro do ateroma em uma base latente aguda ou crônica, pelos quais eles podem modular a resposta inflamatória e imune local dentro da placa ateromatosa, de uma maneira a evoluir estas lesões e suas complicações(12). Desta forma, a alta carga

inflamatória exacerbada em pacientes com aterosclerose coronariana, inclusive naqueles em condições subclínica(9,10,13,14), reverbera a calcificação arterial coronariana (CAC) como um marcador de reserva vascular reduzida que penaliza os pacientes infectados com SARS-CoV-2(13).

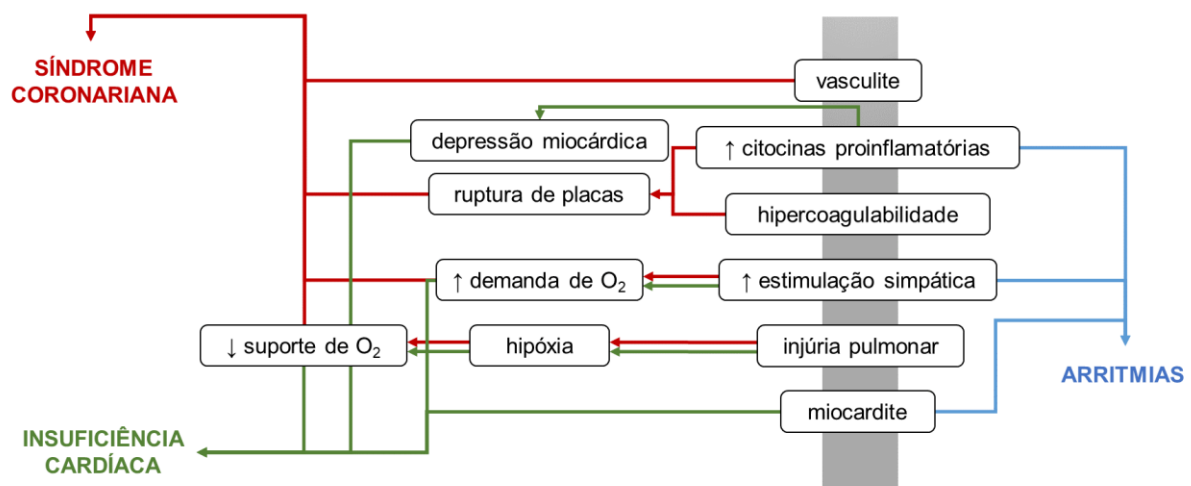
Figura 2 - Mecanismos envolvidos durante a infecção pelo SARS-CoV-2 e o efeito da cascata inflamatória na ruptura de uma placa ateromatosa. A cascata inflamatória que se desenvolve com a infecção pode desencadear o rompimento da capa de ateroma, com liberação de células inflamatórias e fibrina no lúmen, acúmulo imediato de plaquetas, aprisionamento de hemácias e células inflamatórias, determinando a obstrução das artérias coronárias.



Nesse contexto, associado aos resultados adquiridos em outras pandemias por coronavírus, assim também como pelo vírus influenza, o SARS-CoV-2 pode desencadear síndromes coronarianas agudas, arritmias e exacerbação da insuficiência cardíaca devido a uma resposta inflamatória sistêmica acentuada acompanhada de uma inflamação regional ao nível da placa ateromatosa(9). Tais efeitos são geralmente precedidos por altas concentrações de biomarcadores inflamatórios, seja pela instabilidade da placa aterosclerótica com disfunção endotelial, ruptura e trombose superposta com infarto agudo do miocárdio infarto; ou pelo aumento da demanda metabólica e do estresse miocárdico durante o processo inflamatório(10,12,15). Particularmente em pacientes gravemente enfermos, dados recentes sugerem que o SARS-CoV-2 estimula uma resposta pró-inflamatória imune

inata viciosa que leva à insuficiência respiratória aguda em pacientes com COVID-19(16,17), incluindo a liberação de citocinas também implicadas na inflamação da parede arterial e ruptura da placa aterosclerótica(18–20). Essa resposta pode contribuir para desfechos não favoráveis em pacientes críticos com COVID-19, especialmente aqueles que desenvolvem insuficiência respiratória e necessitam de ventilação mecânica(21). O conjunto dos achados justifica a DAC como um importante fator de risco para os resultados adversos em pacientes com COVID-19(11). A **Figura 3** ilustra os potenciais efeitos do SARS-CoV-2 no sistema cardiovascular.

Figura 3 - Potenciais efeitos do SARS-CoV-2 no sistema cardiovascular.



A CAC é uma característica altamente específica da DAC, geralmente avaliada por meio da tomografia computadorizada (TC) das artérias coronárias, mas que pode ser avaliada com precisão por meio da TC de tórax não sincronizada ao eletrocardiograma (ECG), um método de imagem amplamente disponível, rápido, não-invasivo e operador-independente(22,23). A CAC é considerada um fator de risco independente na avaliação do risco cardiovascular, auxiliando na tomada de condutas terapêuticas(23–25), além de ter forte associação com eventos cardiovasculares adversos graves de longo prazo (como por exemplo, acidente vascular encefálico, morte cardiovascular ou infarto do miocárdio não fatal), independentemente do sexo, etnia ou faixa etária(23–27).

Evidências recentes apoiam a hipótese de que a carga de CAC, quantificada por meio da TC de tórax não sincronizada ao ECG realizada para a avaliação da

extensão do acometimento pulmonar pela COVID-19, está associada à mortalidade intra-hospitalar(28–33). Porém, ressalta-se que esses estudos não tiveram como objetivo a avaliação de pacientes com doença grave/crítica pela COVID-19(28–33). Associações entre desfechos desfavoráveis da COVID-19 e diferentes subtipos de doenças cardíacas baseadas apenas no histórico médico(10,11,34–38) também foram relatadas, embora sem evidências patológicas ou radiológicas que possam subestimar a proporção de DAC nesta população, bem como pacientes com DAC desconhecida podem não ser identificados(30).

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Primário

Investigar se a carga de CAC quantificada por meio da TC de tórax não sincronizada ao ECG se associa de forma independente com mortalidade em 28 dias em pacientes críticos com COVID-19 internados em unidade de terapia intensiva (UTI).

2.2 Secundário

Avaliar o valor incremental adicional da CAC em relação a outros fatores prognósticos já conhecidos na COVID-19 grave.

MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Amostra e desenho do estudo

Estudo de coorte retrospectivo realizado durante o primeiro pico da pandemia por COVID-19 no Brasil no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), maior hospital terciário e universitário do Brasil, com 800 leitos dedicados exclusivamente ao tratamento de casos graves de COVID-19, sendo 300 leitos em UTI.

No período entre 30 de março e 30 de junho de 2020, foram identificados 1.503 pacientes adultos consecutivos (idade ≥ 18 anos) com Insuficiência Respiratória Aguda (IRpA) causada pela COVID-19, admitidos nas UTIs do complexo hospitalar, com internação na UTI superior a 24 horas. Resultados positivos na reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) de espécimes nasais, esfregaço da orofaringe ou aspirado traqueal, ou um teste sorológico (anticorpo) foram usados para confirmar a infecção por SARS-CoV-2.

3.2 Critérios de inclusão e exclusão

Esse estudo é uma subanálise do Projeto de Pesquisa “Características e desfechos de pacientes com COVID-19 internados em UTI: estudo de coorte prospectivo”, registrado e aprovado no Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) com número de Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) 31382620.0.0000.0068 e número de parecer 4.009.759. Digno de nota, todos os pacientes incluídos neste estudo obedeceram aos critérios de inclusão e exclusão do projeto-mãe.

Foram considerados elegíveis para este estudo todos os pacientes internados em regime de terapia intensiva que foram submetidos a TC de tórax sem contraste não sincronizada ao ECG para avaliação do acometimento pulmonar pela COVID-19 durante a internação hospitalar. Os critérios de exclusão foram: antecedente de revascularização coronariana, receptor de transplante cardíaco e imagens de TC que

não atendiam aos requisitos mínimos para análise de CAC de acordo com as diretrizes da *Society of Cardiovascular Computed Tomography / Society of Thoracic Radiology* (SCCT/STR)(39).

3.3 Considerações éticas

Este subprojeto foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinki, com a aprovação *Ad Referendum* pelo CAPPesq em 24/11/2020, número de parecer 4.417.467, que dispensou a exigência de obtenção da assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) por todos os pacientes incluídos.

3.4 Dados demográficos, clínicos e laboratoriais

Coletores de dados treinados recuperaram as informações dos pacientes nos prontuários eletrônicos do hospital e à beira do leito. Os dados do estudo foram coletados e gerenciados usando uma plataforma segura de coleta de dados baseada na web (REDCap - *Research Electronic Data Capture*)(40,41). Os dados coletados incluem informações demográficas, raça, sintomas iniciais, comorbidades, medicamentos ambulatoriais, escore simplificado de fisiologia aguda (SAPS 3)(42,43), resultados de exames laboratoriais na admissão, escore de avaliação sequencial de falência de órgãos (SOFA)(44), necessidade de suporte de oxigênio e ventilação mecânica. Os pacientes foram acompanhados por 28 dias, quando dados sobre exposições, desfechos e status de alta da UTI foram coletados.

Medidas de controle de qualidade foram tomadas e incluíram o uso de formulários de coleta de dados estruturados baseados no REDCap, treinamento de coletores de dados para garantir a integridade e consistência dos dados e processos de gerenciamento de dados dentro da plataforma para lidar com dados ausentes, valores discrepantes e erros na coleta de dados.

3.5 TC de tórax: quantificação do escore de cálcio coronariano

Todas as TC foram realizados com um protocolo padrão de TC de tórax não sincronizada ao ECG, em aparelhos multidetectores com pelo menos 64 fileiras de detectores, com espessura de corte de 1-2 mm, 120 kVp (tensão de pico) e mAs (miliamperagem por segundo) variando de acordo com o biotipo do paciente. As imagens foram adquiridas ao final da fase inspiratória seguida de uma pausa respiratória. Nos pacientes sob ventilação mecânica invasiva, foram realizadas aquisições após o clampeamento do tubo endotraqueal ou da traqueostomia durante uma parada respiratória em inspiração realizada com o ventilador mecânico.

Para a análise da CAC, todas as TC foram reconstruídas em uma espessura de corte padrão de 3 mm(39) e visualizadas usando uma janela padrão (largura 350 UH; centro 40 UH). A análise quantitativa da CAC foi realizada por meio do escore de Agatston dos depósitos de cálcio nas artérias coronárias(45–47), em um software comercial (*Aquarius iNtuition Edition v4.4.12, TeraRecon, EUA*), detectados de forma semiautomática com o limiar de 130 HU e definição de lesão com área mínima de 1 mm².

A região de interesse em cada território coronariano foi identificada manualmente por um médico radiologista cardiotorácico certificado e cego aos dados clínicos dos pacientes, e a lesão com CAC foi automaticamente mensurada, sendo a pontuação de Agatston calculada por meio da soma das pontuações das lesões individuais.

Para estratificação de risco de mortalidade, os pacientes foram classificados em quatro grupos de acordo com os limites de pontuação da CAC, da seguinte forma(48,49): CAC = 0, CAC = 1-100, CAC = 101-300 e CAC > 300.

Do ponto de vista de manejo clínico, há um consenso nas recomendações para considerar o tratamento com medicações preventivas (por exemplo, AAS e estatina) quando pacientes apresentam CAC > 300 devido ao seu maior risco de eventos cardiovasculares adversos(48,50–52). Desta forma, adotamos a dicotomização de CAC > 300. A figura do **Apêndice A** mostra a relação entre CAC como variável contínua e o desfecho clínico deste estudo(53).

As **Figuras 4 e 5** ilustram exemplos de diferentes quantificações de CAC, bem como a extensão do acometimento pulmonar, em TC de tórax não sincronizada ao

ECG durante a avaliação da pneumonia pela COVID-19. As figuras dos **Apêndices B e C** ilustram outros exemplos de quantificação da CAC.

Figura 4 - Quantificação da CAC em TC de tórax não sincronizada ao ECG durante a avaliação do acometimento pulmonar pela COVID-19 em um paciente do sexo masculino, 88 anos, com CAC grave (7.423 Agatston). (A) Imagem axial na janela de mediastino; (B) imagem axial na janela de pulmão; (C) imagem axial na janela de mediastino com detecção semiautomática das calcificações arteriais coronarianas de acordo com os territórios: artéria descendente anterior (vermelha), artéria circunflexa (azul) e artéria coronária direita (verde) (D) reconstrução tridimensional ilustrando o coração e as calcificações arteriais coronarianas num padrão triarterial

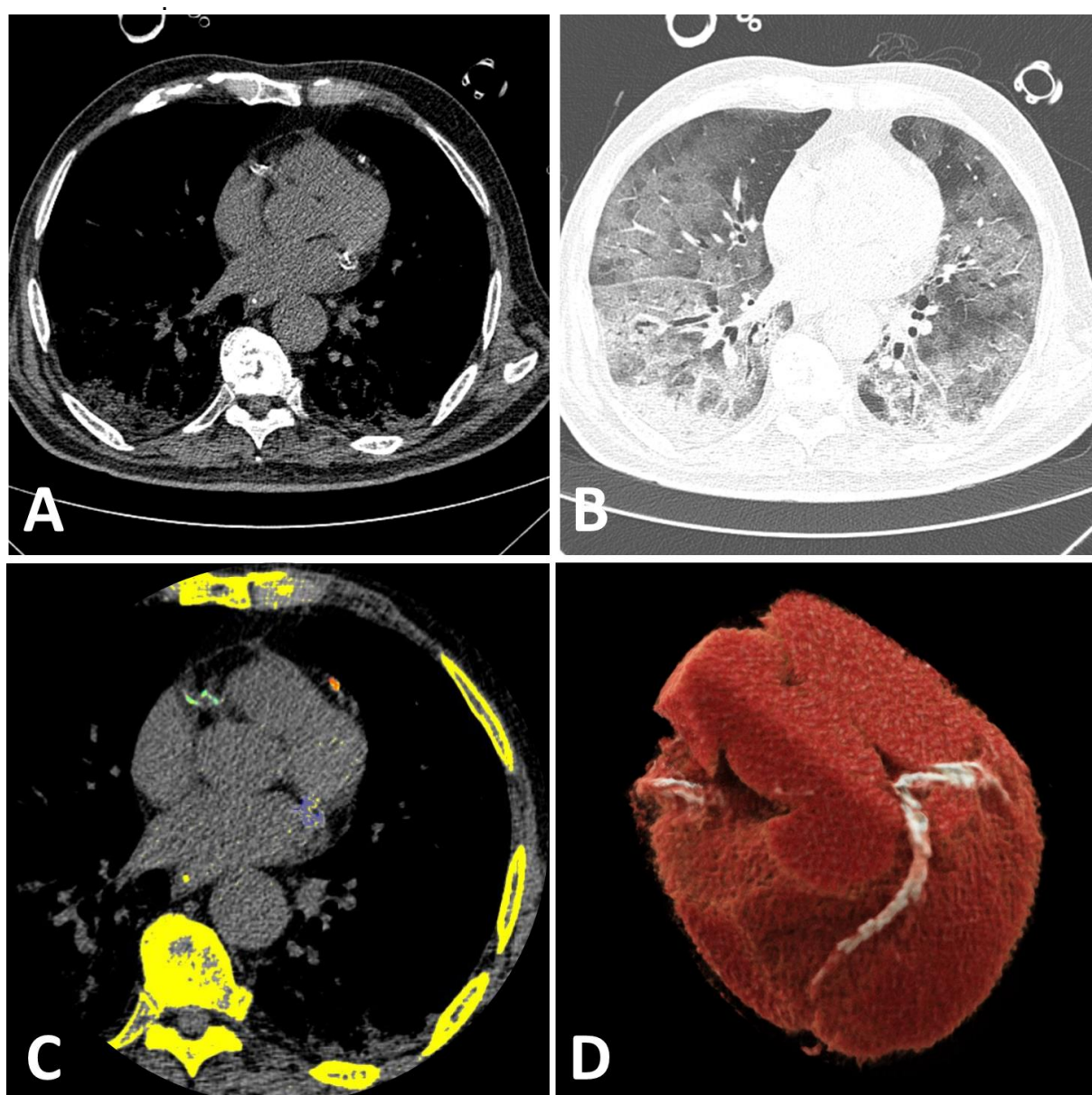
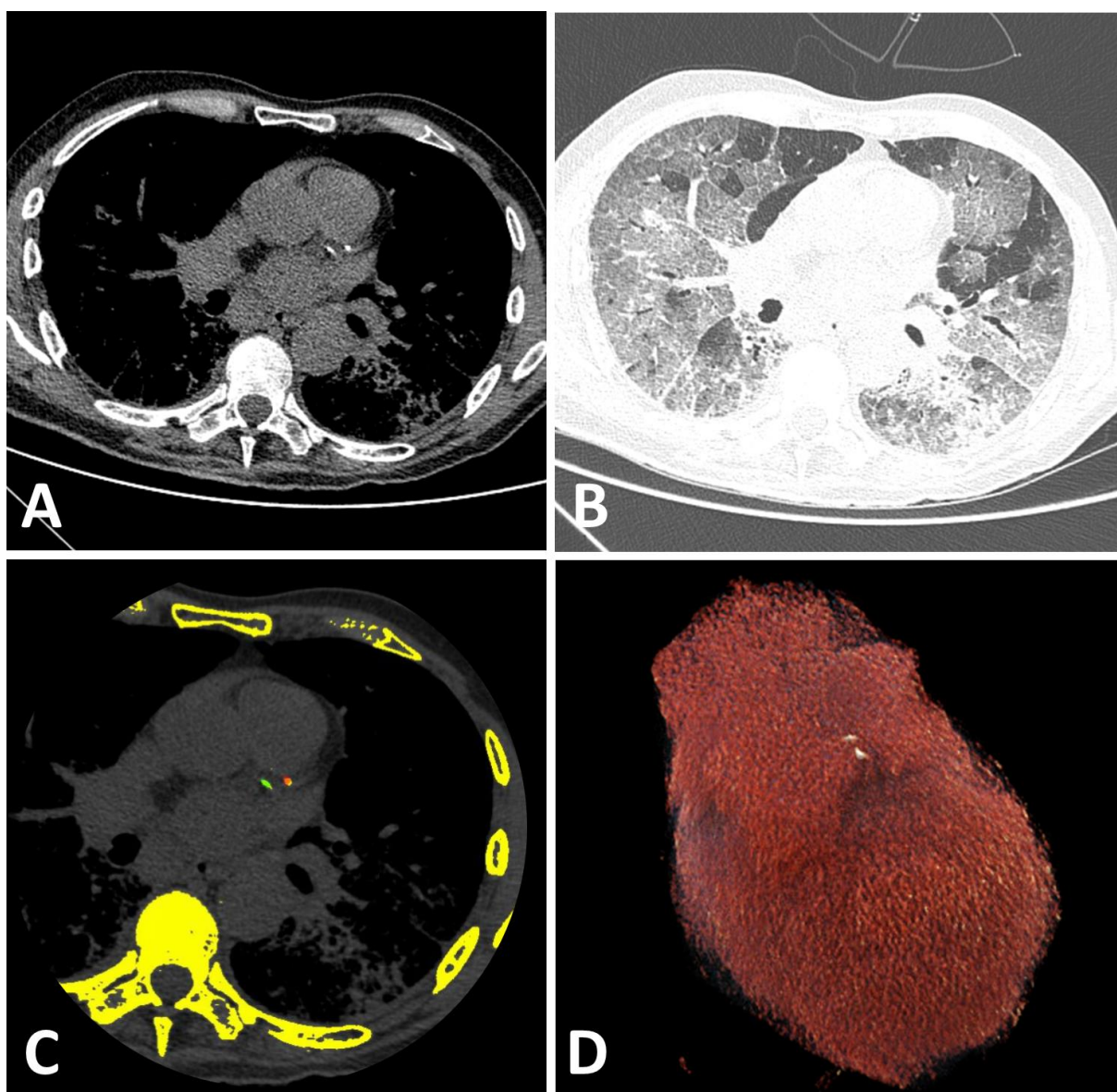


Figura 5 - Quantificação da CAC em TC de tórax não sincronizada ao ECG durante a avaliação do acometimento pulmonar pela COVID-19 em um paciente do sexo masculino, 76 anos, com CAC moderada (104 Agatston). (A) Imagem axial na janela de mediastino; (B) imagem axial na janela de pulmão; (C) imagem axial na janela de mediastino com detecção semiautomática das calcificações arteriais coronarianas de acordo com os territórios: tronco da artéria coronária esquerda (verde) e na artéria descendente anterior (vermelha); (D) reconstrução tridimensional ilustrando o coração e as calcificações arteriais coronarianas.



A TC de tórax não sincronizada ao ECG pode subestimar o escore de cálcio coronariano quando comparada à tradicional TC cardíaca sincronizada ao ECG, sobretudo devido aos artefatos de movimentação, como naqueles pacientes taquicárdicos e taquipneicos, achados inerentes à nossa coorte. Os artefatos de movimento se manifestam principalmente no plano axial devido à natureza do

movimento cardíaco em combinação com a aquisição helicoidal da TC e a maior resolução no plano axial, sendo a CAC não igualmente afetadas pelo movimento em cada corte. A chance de que indivíduos com alta pontuação de CAC tenham calcificação afetada por movimento severo é maior do que naqueles indivíduos com uma menor pontuação de CAC. Entretanto, o método é viável, com boa confiabilidade e concordância quando comparado ao escore tradicional, aumentando a eficiência e maximizando o valor da TC de tórax não sincronizada ao ECG realizada para avaliação de pneumonia por COVID-19 e incrementando o poder de previsão de risco da CAC, seu valor clínico e seu uso difundido(22,39,54–57).

3.6 Análise estatística

Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão (ou mediana e intervalo interquartil [IQR]) e frequência (porcentagem). A normalidade foi avaliada visualmente por gráficos Q-Q. As diferenças nas características basais de acordo com os grupos de CAC (0, 1-100, 101-300, > 300)(48,49) foram avaliadas por meio da análise de variância (ANOVA) ou Kruskal-Wallis(58), de forma apropriada. Dados categóricos foram comparados utilizando teste chi-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher(59). O método de Bonferroni(60) foi utilizado para ajuste de testes em múltiplas comparações.

Uma análise de sobrevida com a variável dependente como tempo para mortalidade hospitalar em 28 dias foi criada para investigar o impacto prognóstico da CAC. A admissão na UTI foi definida como o tempo zero e os pacientes foram censurados quanto à alta hospitalar com vida ou se permaneceram no hospital no 28º dia após a admissão na UTI. As curvas cumulativas de sobrevida livre de eventos foram plotadas usando as curvas de Kaplan-Meier (61) e o método de Fine e Gray(62). O modelo de regressão de Fine e Gray foi adicionado aqui porque a alta hospitalar pode representar um evento competitivo em relação a morte hospitalar. Se isto ocorrer, tanto a incidência cumulativa das curvas de Kaplan-Meier quanto os coeficientes da regressão de Cox podem se apresentar superestimados(63–65). Comparações entre as curvas de Kaplan-Meier foram feitas pelo teste de Log Rank.

Baseado no conhecimento clínico adquirido sobre as variáveis de risco para eventos adversos durante a internação (37,66–81), os seguintes modelos aninhados de riscos competitivos para óbito intra-hospitalar em 28 dias foram criados:

- 1) fatores clínicos (idade ≥ 70 anos, sexo masculino, obesidade, hipertensão, diabetes, história de doença cardíaca crônica, acidente vascular encefálico/ataque isquêmico transitório [AVE/AIT], asma, doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], doença renal crônica [DRC] e câncer);
- 2) fatores clínicos + marcadores nas primeiras 24h de internação na UTI (D-dímero > 2.500 ng/dL, contagem de linfócitos $\leq 1 \times 10^9/L$, SOFA ≥ 8);
- 3) fatores clínicos + marcadores nas primeiras 24h de internação na UTI + alta carga de CAC (CAC > 300).

A regressão de riscos competitivos (Fine e Gray) é semiparamétrica, pois o subrisco da linha de base do evento de interesse não é especificado e os efeitos das covariáveis são assumidos como proporcionais. Covariáveis e coeficientes variantes no tempo são permitidos (62). Os mesmos modelos aninhados acima também foram desenvolvidos com regressão de Cox e o valor prognóstico incremental de cada modelo sequencial foi avaliado com o teste da razão de verossimilhança(82). Suposição de riscos proporcionais foi confirmada usando testes estatísticos e inspeção gráfica com base nos resíduos de Schoenfeld escalados. Valores influentes foram descartados utilizando o método de resíduo escore (transformação simétrica dos resíduos de Martingale). Finalmente, multicolinearidade foi investigada através do fator de inflação da variância (VIF) (**Apêndice D**)(83,84). Apenas variáveis significativas com $p < 0,05$ em modelos de regressão univariada foram incluídas no modelo de regressão multivariada.

Para avaliar o valor prognóstico independente de CAC > 300 em relação à troponina, o modelo multivariado final foi desenvolvido com o subgrupo de pacientes que tiveram o resultado deste marcador de injúria miocárdica nas primeiras 24h de internação na UTI. Troponina foi testada como preditor contínuo e categórico ($> 0,03$ ng/mL)(85).

Todas as análises estatísticas foram realizadas por meio do *software* R, versão 4.2 (*R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria*) e o valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

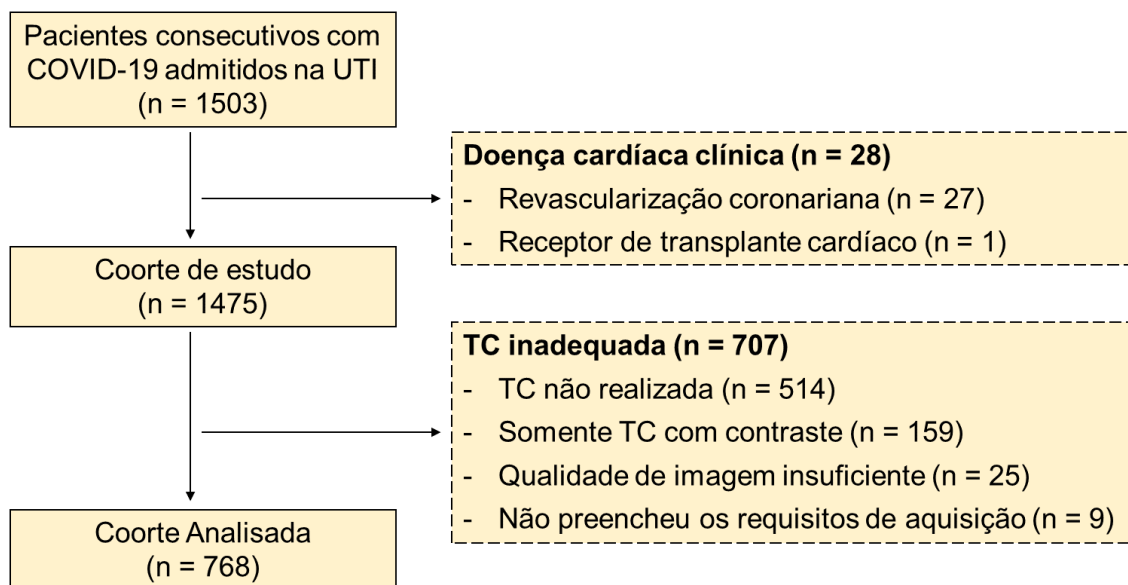
RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Características basais dos participantes

Durante o período do estudo, 1.503 pacientes considerados em estado críticos com IRpA pela COVID-19 foram internados na UTI, dos quais 768 (51%) foram incluídos na coorte final (**Figura 6**).

Figura 6 - Disposição de pacientes no estudo.



TC, tomografia computadorizada; UTI, unidade de terapia intensiva.

A exclusão ocorreu principalmente por ausência / inadequabilidade da TC de tórax não sincronizada ao ECG (n = 707). As diferenças entre a coorte final e esses pacientes excluídos podem ser vistas na **Tabela 1**. Os pacientes excluídos apresentaram maior prevalência de fatores de risco clínicos e maiores evidências de disfunção orgânica nas primeiras 24h de UTI.

Na coorte final, a idade média foi de 60 ± 15 anos, 58% eram homens, 24% tinham obesidade e 35% tinham diabetes. A **Tabela 2** resume as características clínicas da população do estudo nos grupos de acordo com a CAC. Calcificação arterial coronariana foi detectada em 376 pacientes (49%), dos quais 218 (58%)

apresentaram CAC > 300. Quando comparados com pacientes com CAC 0, aqueles com CAC > 300 eram mais velhos (70 ± 10 vs. 53 ± 14 anos, $p < 0,001$), mais provavelmente do sexo masculino (70% vs. 50%, $p < 0,001$) e com uma maior prevalência de diabetes, hipertensão, doença cardíaca crônica, AVE/AIT, DPOC e DRC. No dia da admissão na UTI, 57% receberam suporte ventilatório mecânico invasivo e 33% drogas vasopressoras.

Tabela 1 - Diferenças das características clínicas basais entre a coorte analisada e os pacientes excluídos do estudo.

	Sem TC (n = 707)	Coorte analisada (n = 768)	valor-p
Características clínicas			
Idade \geq 70 anos	198 (28)	203 (26)	0,535
Sexo masculino	438 (62)	443 (58)	0,106
Obesidade	156 (22)	180 (23)	0,572
Diabetes	294 (42)	262 (34)	0,004
Hipertensão	422 (60)	419 (55)	0,053
Doença cardíaca crônica	133 (19)	78 (10)	<0,001
AVE/AIT	32 (5)	30 (4)	0,643
Asma	14 (2)	25 (3)	0,173
DPOC	46 (7)	41 (5)	0,400
DRC	74 (11)	74 (10)	0,456
Câncer	40 (6)	105 (14)	<0,001
Primeiras 24h de admissão na UTI			
D-dímero > 2.500 ng/mL	253 (36)	248 (32)	0,174
Linfócitos $\leq 1 \times 10^9/L$	458 (65)	480 (63)	0,392
SOFA ≥ 8	313 (44)	287 (37)	0,008
Mortalidade no 28º dia	359 (51)	286 (37)	<0,001

Os valores são apresentados em n (%).

AVE significa acidente vascular encefálico; AIT, ataque isquêmico transitório; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC, doença renal crônica; SOFA, avaliação sequencial de falência de órgãos, TC, tomografia computadorizada.

Tabela 2 - Características clínicas dos pacientes incluídos no estudo.

Continua

	Pacientes (n = 768)	CAC				valor-p
		0 (n = 392)	1-100 (n = 94)	101-300 (n = 64)	> 300 (n = 218)	
Idade, anos	60 ± 15	53 ± 14	65 ± 11*	68 ± 10*	70 ± 10* ^γ	< 0,001
Sexo masculino, n (%)	443 (58)	196 (50)	55 (59)	40 (63)	152 (70)*	< 0,001
IMC, kg/m²	27 ± 6	28 ± 7	27 ± 5	27 ± 5	26 ± 5	0,149
Comorbidades						
Obesidade, n (%)	180 (23)	110 (28)	22 (23)	14 (22)	34 (16)*	0,007
Tabagismo atual, n (%)	33 (4)	10 (3)	1 (1)	6 (9)	16 (7)	0,003
Diabetes, n (%)	262 (34)	85 (21)	29 (31)	31 (48)	117 (54)*	<0,001
Hipertensão, n (%)	419 (55)	159 (41)	53 (56)*	42 (66)*	165 (76)* ^γ	<0,001
Doença cardíaca crônica, n (%)	78 (10)	23 (6)	7 (7)	10 (16)*	38 (17)* ^γ	<0,001
AVE/AIT, n (%)	30 (4)	8 (2)	3 (3)	3 (5)	16 (7)*	0,013
Asma, n (%)	25 (3)	16 (4)	5 (5)	2 (3)	2 (1)	0,116
DPOC, n (%)	41 (5)	11 (3)	3 (3)	2 (3)	25 (12)* ^γ	<0,001
DRC, n (%)	74 (10)	19 (5)	9 (10)	9 (16)	36 (16)*	<0,001
Câncer, n (%)	105 (14)	48 (12)	13 (14)	8 (13)	36 (17)	0,523

Continuação

Primeiras 24h de admissão na UTI

Bilirrubina, mg/dL	0,43 (0,28-0,66)	0,43 (0,28-0,67)	0,44 (0,29-0,80)	0,35 (0,21-0,56)	0,44 (0,30-0,62)	0,0678
Creatinina, mg/dL	1,10 (0,74-2,04)	0,93 (0,67-1,59)	1,11 (0,77-2,08)	1,36 (0,87-3,06)*	1,55 (0,93-2,46)*	<0,001
CPK, U/L	122 (55-441)	100 (53-405)	154 (52-502)	109 (53-377)	165 (66-481)	0,203
D-dímero, ng/dL	1971 (1013-6718)	1891 (1051-6749)	3209 (1256-7137)	1815 (1052-5596)	1828 (900-5742)	0,246
LDH, U/L	501 (399-659)	505 (402-667)	486 (400-618)	540 (417-677)	499 (384-634)	0,566
PCR, mg/L	183 (94-279)	188 (94-282)	179 (91-303)	190 (92-299)	167 (94-260)	0,711
Linfócitos, 1×10 ⁹ /L	0,82 (0,54-1,19)	0,81 (0,54-1,20)	0,88 (0,54-1,32)	0,86 (0,50-1,19)	0,80 (0,57-1,13)	0,841
Plaquetas, 1×10 ³ /μL	228 (166-306)	238 (174-321)	227 (175-286)	222 (163-303)	215 (149-284)*	0,025
SOFA	6 (2-9)	5 (2-9)	7 (3-10)	6 (2-9)	7 (3-10)*	0,001
SAPS 3	62 (50-74)	57 (47-70)	65 (55-77)*	62 (49-74)	68 (55-77)* ^σ	< 0,001

Os valores são apresentados em n (%) ou mediana (intervalo interquartil).

Símbolo maios-menos representa média ± desvio padrão.

valor-p: * para comparação com CAC 0; † com CAC 1-100; σ com CAC 101-300

AIT significa ataque isquêmico transitório; AVE, acidente vascular encefálico; CAC, calcificação arterial coronariana; CPK, creatina fosfoquinase; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC, doença renal crônica; IMC, índice de massa corporal; LDH, lactato desidrogenase; PCR, proteína C-reativa; SAPS3, escore fisiológico agudo simplificado; SOFA, avaliação sequencial de falência de órgãos.

4.2 Desfecho

Em nossa amostra final (n = 768), 286 (37%) pacientes morreram dentre dos primeiros 28 dias após a admissão na UTI, 273 (36%) receberam alta hospitalar com vida no 28º dia e 209 (27%) permaneceram internados no 28º dia. A mediana do tempo de permanência na UTI foi de 10 dias (IQR, 6 a 20 dias). Os riscos relativos (RR) não ajustados para mortalidade dentro de 28 dias após a admissão na UTI são apresentadas na **Tabela 3**.

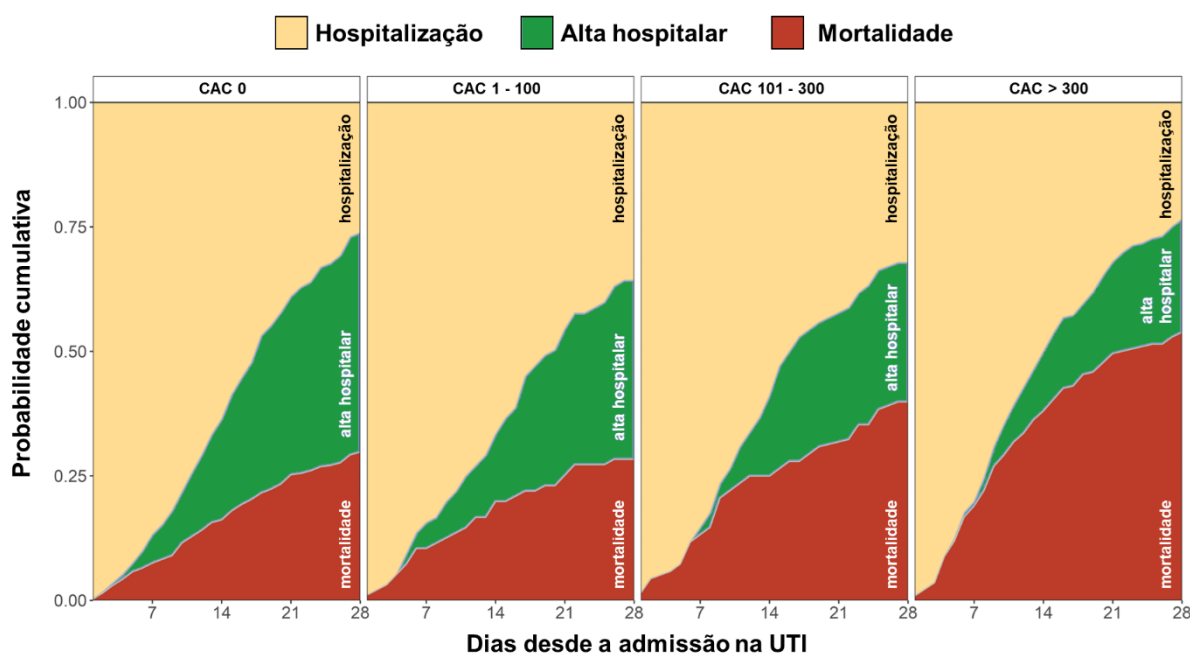
Tabela 3 - Análise univariada para predição de mortalidade na unidade de terapia intensiva durante o seguimento de 28 dias após a admissão.

	RR (IC 95%)	valor-p
Fatores clínicos		
Idade ≥ 70 anos	2,06 (1,62 - 2,61)	<0,001
Sexo masculino	1,05 (0,83 - 1,32)	0,670
Obesidade	0,54 (0,39 - 0,74)	<0,001
Hipertensão	1,28 (1,01 - 1,61)	0,039
Diabetes	1,25 (0,99 - 1,59)	0,064
Doença cardíaca crônica	1,34 (0,95 - 1,89)	0,095
AVE/AIT	1,70 (1,04 - 2,79)	0,035
Asma	0,90 (0,44 - 1,84)	0,760
DPOC	1,08 (0,66 - 1,77)	0,750
DRC	1,77 (1,25 - 2,50)	0,001
Câncer	2,49 (1,88 - 3,29)	<0,001
Primeiras 24h de admissão na UTI		
D-dímero > 2.500 ng/dL	1,41 (1,11 - 1,79)	0,004
Linfócitos ≤ 1×10 ⁹	1,83 (1,41 - 2,38)	<0,001
SOFA ≥ 8	2,82 (2,23 - 3,55)	<0,001
CAC > 300	2,13 (1,69 - 2,70)	<0,001

AVE significa acidente vascular encefálico; AIT, ataque isquêmico transitório; CAC, calcificação arterial coronariana; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC, doença renal crônica; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo; SOFA, avaliação sequencial de falência de órgãos.

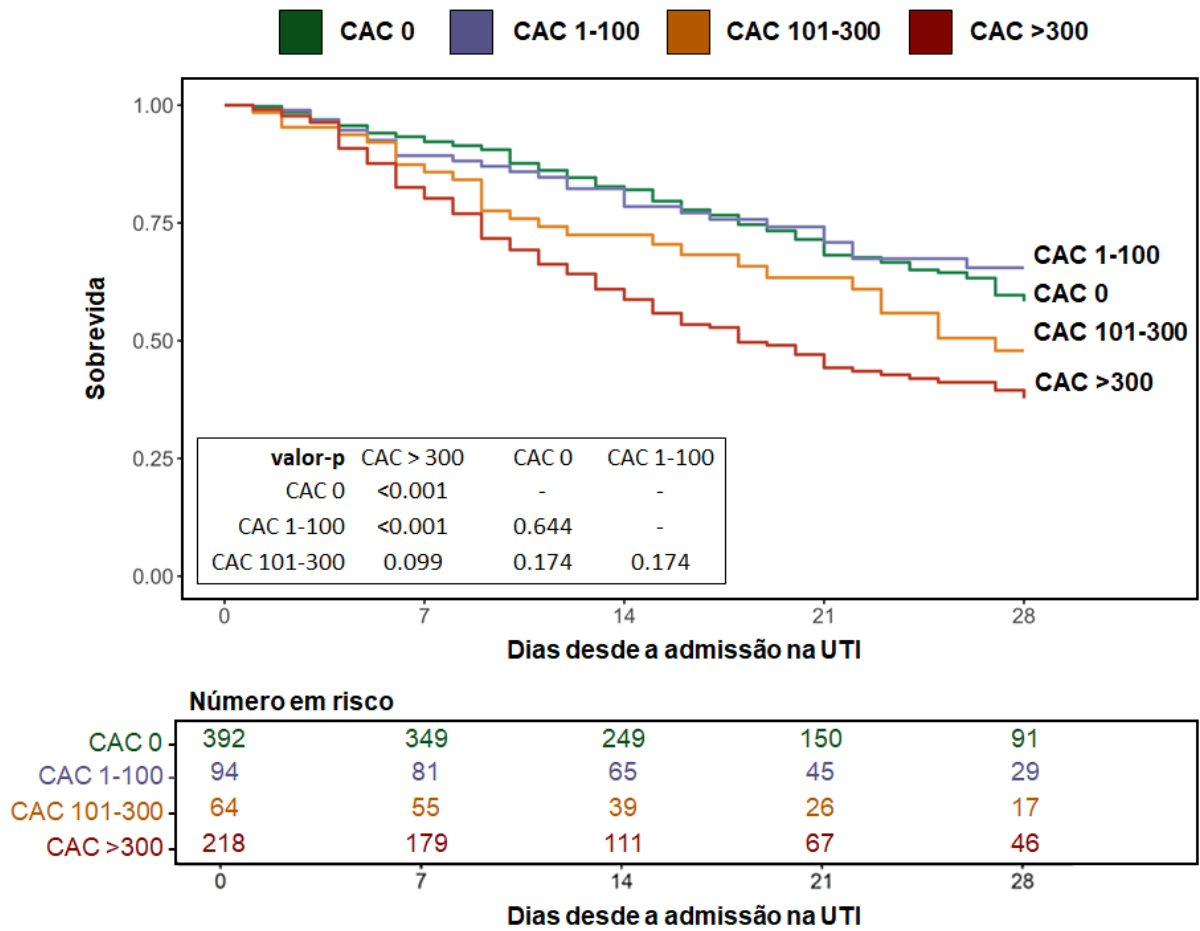
Nos grupos estratificados de acordo com a CAC, a **Figura 7** ilustra a probabilidade cumulativa para os três resultados possíveis (hospitalização, alta hospitalar ou mortalidade) no 28º dia após a admissão na UTI, e a **Figura 8** e **Apêndice E**, o risco de morte conforme avaliado por meio de Kaplan-Meier. CAC > 300 foi associado com alta hospitalar menos frequente e maior probabilidade cumulativa de morte quando comparado com outros grupos de CAC. O risco de morte em pacientes com CAC > 300 foi significativamente maior quando comparado com aqueles com CAC 0 ou CAC 1-100. Como pode ser visto na **Figura 9**, o risco foi consistente quando estratificado por idade, com pacientes ≥ 70 anos e CAC > 300 apresentando o maior risco de óbito. Vale ressaltar que pacientes mais jovens (< 70 anos) com CAC > 300 apresentaram risco de morte semelhante quando comparados àqueles com ≥ 70 anos e CAC ≤ 300 .

Figura 7 - Gráfico de incidência cumulativa para os três possíveis desfechos (hospitalização, alta hospitalar e mortalidade) de acordo com as categorias de calcificação arterial coronariana.



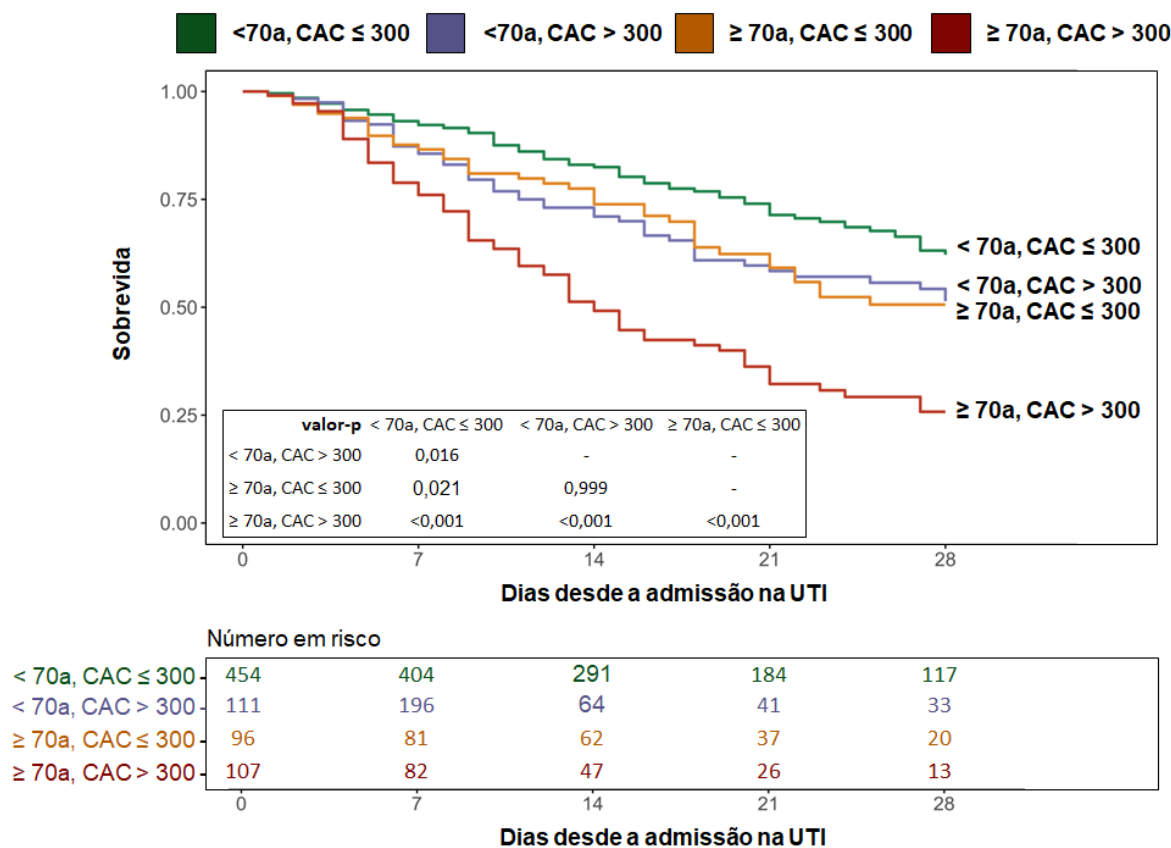
CAC significa calcificação arterial coronariana, UTI, unidade de terapia intensiva.

Figura 8 - Curva de Kaplan-Meier para mortalidade na unidade de terapia intensiva estratificada por categorias crescentes de calcificação arterial coronariana. Teste Log Rank com ajuste para comparações múltiplas.



CAC significa calcificação arterial coronariana, UTI, unidade de terapia intensiva.

Figura 9 - Curva de Kaplan-Meier para mortalidade na unidade de terapia intensiva estratificada por idade e categorias de calcificação arterial coronariana. Teste Log Rank com ajuste para comparações múltiplas.



CAC significa calcificação arterial coronariana, UTI, unidade de terapia intensiva.

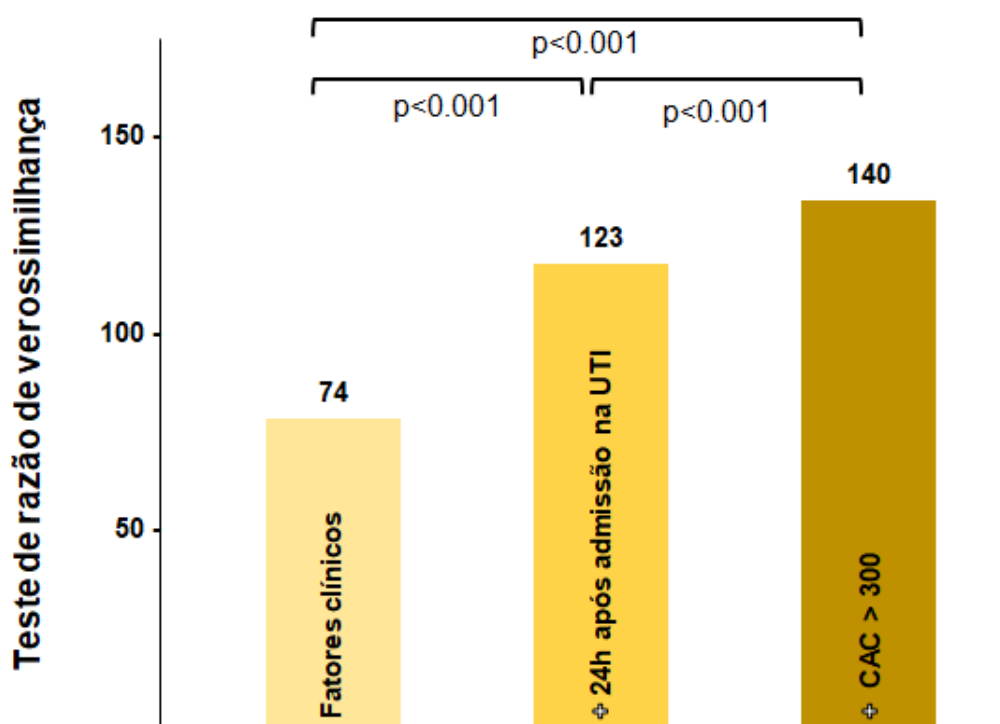
Na análise de regressão multivariada de Cox (**Tabela 4**), CAC > 300 permaneceu um preditor significativo de mortalidade (RR 1.79; IC 95% 1,36 – 2.36, p < 0,001). Outros preditores independentes de óbito foram idade ≥ 70 anos (RR: 1,40; IC 95%: 1,08 – 1,82; p = 0,010); história de câncer (RR: 2,16; IC 95%: 1,61 – 2,88; p < 0,001); e, nas primeiras 24h de internação na UTI, contagem de linfócitos ≤ 1×10⁹/L (RR: 1,59; IC 95%: 1,21 – 2,07; p = 0,001); SOFA ≥ 8 (RR: 2,07; IC 95%: 1,62 – 2,64; p < 0,001). É importante ressaltar que neste modelo final, CAC > 300 melhorou de forma incremental e independente a predição de morte em relação ao modelo com características clínicas e biomarcadores avaliados dentro de 24 horas após a admissão na UTI (**Figura 10**).

Tabela 4 - Análise multivariada para predição de mortalidade na unidade de terapia intensiva durante o seguimento de 28 dias após a admissão.

	RR (IC 95%)	valor-p
Idade \geq 70 anos	1,40 (1,08 – 1,82)	0,010
Obesidade	0,78 (0,57 – 1,06)	0,113
Hipertensão	0,95 (0,73 – 1,25)	0,741
AVE/AIT	1,53 (0,91 – 2,58)	0,105
Doença renal crônica	1,36 (0,95 – 1,96)	0,091
Câncer	2,16 (1,61 – 2,88)	<0,001
D-dímero > 2.500 ng/dL	1,07 (0,83 – 1,38)	0,601
Linfócitos \leq $1 \times 10^9/L$	1,59 (1,21 - 2,07)	0,001
SOFA \geq 8	2,07 (1,62 – 2,64)	<0,001
CAC > 300	1,79 (1,36 – 2,36)	<0,001

CAC significa calcificação arterial coronariana; IC, intervalo de confiança; RR, risco relativo; SOFA, avaliação sequencial de falência de órgãos.

Figura 10 - Valores do teste de razão de verossimilhança na predição de mortalidade em 28 dias após a admissão na unidade de terapia intensiva.



CAC significa calcificação arterial coronariana; UTI, unidade de terapia intensiva.

4.3 Análise do subgrupo de pacientes com troponina

Dos 768 pacientes incluídos neste estudo, 533 (69%) apresentaram troponina também nas primeiras 24h de internação na UTI, além dos demais marcadores laboratoriais deste estudo. Na análise univariada, alterações de troponina se associaram significativamente com maior risco de mortalidade hospitalar, tanto como variável contínua (RR de 4,80, IC 95% de 2,90 – 7,94, $p < 0.001$) como troponina $> 0,03$ ng/mL (RR de 2,41, IC 95% de 1,82 – 3,19, $p < 0.001$). Na análise ajustada do modelo final, que incluiu fatores clínicos, marcadores laboratoriais de 24h e CAC, tanto troponina quanto a carga de cálcio permaneceram como preditores independentes associados à mortalidade: troponina (RR de 2,62, IC 95% de 1,40 – 4,91, $p = 0,003$) e CAC > 300 (RR de 1,72, IC de 95% de 1,22 – 2,44, $p = 0,002$) quando contínua; e troponina $> 0,03$ ng/mL (RR de 1,43, IC 95% de 1,02 – 2,01, $p = 0,04$) e CAC > 300 (RR de 1,79, IC 95% de 1,26 – 2,54, $p = 0,001$) quando categórico.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

O presente estudo foi o primeiro a encontrar uma relação entre a carga de CAC e a mortalidade em pacientes críticos com COVID-19 internados em UTI. Neste estudo de coorte retrospectivo de quase 800 pacientes com COVID-19 admitidos na UTI com doença grave, descobrimos que:

- 1) a presença de CAC avaliada por TC de tórax não sincronizada ao ECG foi comum, mais frequentemente numa classificação de risco moderada a severamente aumentada (CAC > 300).
- 2) maior carga de CAC foi associada a um risco ajustado aumentado de mortalidade por COVID-19 em 28 dias;
- 3) a carga da CAC adicionou um valor prognóstico incremental sobre uma avaliação clínica abrangente durante as primeiras 24h na UTI;

A avaliação da CAC, marcador altamente específico da carga aterosclerótica coronariana global com alto valor preditivo negativo para a aterosclerose clinicamente significativa, tem passado por uma evolução dramática nas últimas décadas, desde as análises histológicas até a TC de multidetectores, sendo uma importante ferramenta na estratificação do risco cardiovascular e na determinação de terapia preventiva apropriada(54,86,87).

Como a CAC é atualmente considerada um achado de imagem essencial na predição do risco de doença cardiovascular, várias diretrizes a reconhecem e recomendam o seu uso na tomada de decisão compartilhada entre o clínico e o paciente(51,54,88,89), sendo uma importante ferramenta de estratificação de risco cardiovascular e na determinação de terapia preventiva apropriada em pacientes assintomáticos com risco cardiovascular intermediário ou indefinido(27,54,90). Com a ampla disponibilidade e o uso crescente da TC de tórax durante a pandemia pela COVID-19 para a avaliação do parênquima pulmonar, a CAC pode ser calculada de forma objetiva e fácil, simultaneamente à aquisição de imagens pulmonares, beneficiando também pacientes com DAC até então não diagnosticados ou estratificados(28,30,91,92). De acordo com as diretrizes da *American College of Cardiology* e *American Heart Association* para a prevenção de doenças cardiovasculares, a avaliação da CAC é recomendação de classe IIa além da avaliação de fatores tradicionais para o risco cardiovascular naquelas indivíduos com

risco limítrofe ou intermediário para a doença cardiovascular aterosclerótica em 10 anos, e classe I para a avaliação de rotina da CAC na TC de tórax não sincronizada ao ECG(39,54,93), como aqueles pacientes que compõem nossa coorte.

Ressalta-se a importância da detecção precoce da doença aterosclerótica em sua fase subclínica, de alta prevalência em todo o mundo, e que varia entre indivíduos em qualquer idade, podendo ser, inclusive, generalizada, acometendo territórios coronarianos e múltiplos territórios não coronarianos, com risco de progressão e predição de eventos cardiovasculares agudos(87,94). Embora a aterosclerose seja uma doença sistêmica, estes diferentes territórios vasculares variam em sua vulnerabilidade à doença, fazendo-se necessário o emprego de métodos não invasivos para a identificação da doença subclínica não complicada como uma janela de oportunidade para uma intervenção eficaz na interrupção da progressão da placa, antes da manifestação da doença cardiovascular, geralmente representada por estágios tardios da doença e com maior carga de doença(95,96). Historicamente, a CAC foi vista como um estimador da probabilidade de doença arterial coronariana obstrutiva, porém é mais adequada como marcador da carga aterosclerótica global, sendo uma ferramenta de previsão de risco mais robusta para eventos de doença arterial coronariana em comparação com outros biomarcadores, particularmente quando utilizada em adição aos escores de risco(54).

Na nossa coorte, a presença e a extensão da CAC demonstraram estar independentemente associadas ao risco de mortalidade hospitalar por COVID-19, mas não aos fatores de risco cardiovascular tradicionais e comorbidades prévias. Em primeiro lugar, confirmamos essa desconexão entre a carga de CAC e os fatores de risco em uma grande coorte de pacientes com COVID-19 que necessitaram de cuidados intensivos. Digno de nota, diabetes, hipertensão, obesidade, história de doença cardíaca crônica e AVE/AIT não foram preditores independentes de mortalidade em 28 dias em nossa coorte.

De acordo com a revisão sistemática e metanálise realizada por Cereda et al.(97), essa sobreposição estatística da CAC com outros fatores de risco na predição de mortalidade na COVID-19 é fisiopatologicamente explicável porque a CAC é um marcador cumulativo de danos cardiovasculares com diferentes graus de gravidade, mesmo no paciente assintomático.

Rosendael et al.(98) também já demonstraram esta desconexão quando os fatores de risco não influenciam a sobrevida livre de eventos cardíacos adversos

maiores entre pacientes sem DAC na TC, representando um subgrupo menos suscetível aos efeitos pró-ateroscleróticos e trombogênicos dos fatores de risco nas artérias coronárias. Isso reforça a maioria dos eventos cardiovasculares que ocorrem em pacientes com DAC, enquanto sua ausência está associada a excelentes resultados a longo prazo(26,86,98,99). Enquanto a presença de aterosclerose na TC prediz de forma independente os eventos adversos cardiovasculares a longo prazo, os fatores de risco parecem não fornecer informações prognósticas adicionais. Dessa maneira, a extensão da DAC tem importância prognóstica ao refletir um resumo da exposição ao longo da vida a fatores de risco mensuráveis e não mensuráveis para aterosclerose vascular, sugerindo, desta forma, efeitos sinérgicos da carga de placa de aterosclerose com os seus conhecidos fatores de risco(98).

Por outro lado, de acordo com a maioria das evidências, a idade avançada (\geq 70 anos) apresentou risco ajustado aumentado de mortalidade em pacientes com COVID-19(68). Entretanto, também vale destacar aqui que, em nossa amostra, o risco de morte foi similar entre pacientes mais velhos com baixa carga de CAC e pacientes mais jovens com alta carga de CAC. Embora mais estudos sejam necessários, o conjunto destes dados dão suporte aos achados anteriormente descritos de que uma resposta imune diminuída após a infecção por SARS-CoV-2 pode desempenhar um papel importante na comorbidade relacionada à idade(100). Estudos avaliando o prognóstico a curto prazo da COVID-19 sugerem uma variedade de mecanismos complexos que permanecem incompletos, e que necessitam de análises mais profundas e robustas(2,13,101). No âmbito das complicações cardiovasculares da COVID-19, uma correlação de CAC com parâmetros inflamatórios pode fornecer maiores informações para avaliação e estratificação de risco desses pacientes(3,30).

Quanto ao substrato fisiopatológico dessas complicações, acredita-se que o SARS-CoV-2 possa ser responsável por uma elevação de múltiplas citocinas e biomarcadores de citocinas com falência de múltiplos órgãos (descrita como uma “tempestade de citocinas”) que precipita o início de uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (pela resposta imune excessiva), possivelmente levando não apenas à inflamação vascular e à instabilidade da placa aterosclerótica, mas também à inflamação miocárdica(4,10,91,102–104). Além disso, níveis aumentados de biomarcadores inflamatórios, como procalcitonina, ferritina, velocidade de hemossedimentação, PCR, IL-6 e TNF- α , foram recentemente associados à doença grave(3,105–107).

Foi demonstrado ainda que a insuficiência respiratória grave no SARS-CoV-2 é provavelmente desencadeada pela liberação de calprotectina, o que leva à superprodução das citocinas pró-inflamatórias IL-1 α e IL-1 β (16,17,20). No sistema cardiovascular, essa resposta inflamatória aumentada pode predispor a ruptura da placa coronariana, trombose com infarto agudo do miocárdio e isquemia miocárdica, principalmente em pacientes com DAC extensa (e disfunção microvascular), afetando também o grau de cicatrização e progressão da disfunção miocárdica(8–10,15). Nesse contexto, nossos achados suportam uma quantificação de rotina de CAC para melhor informar o atendimento ao paciente nesse cenário clínico, uma vez que pacientes com doença crítica por COVID-19 provavelmente serão submetidos a TC de tórax não sincronizada ao ECG e a prevalência de CAC parece ser alta (49%) nessa população.

Quando comparados com os resultados de um estudo italiano com 1.625 pacientes hospitalizados com COVID-19 (com e sem doença crítica), o qual sugeriu que a CAC obtido da TC de tórax não sincronizada ao ECG foi associado à mortalidade intra-hospitalar, mas não melhorou a estratificação de risco(28); nossos resultados sugerem que a CAC forneceu uma informação prognóstica incremental mesmo ao considerar marcadores agudos de disfunção orgânica e morbidade na UTI. Tal discordância quanto ao poder discriminatório prognóstico pode ser explicada pelo nosso foco em pacientes críticos.

Nossos resultados também discordam do estudo de Pergola et al.(32) com 284 pacientes, que demonstraram que a CAC perdeu a predição significativa de complicações cardiovasculares e mortalidade após ajuste dos fatores de risco tradicionais associados a piores resultados da COVID-19, como idade, diabetes, hipertensão e dislipidemia, sem aumento da mortalidade para cada incremento da pontuação da CAC. Seus pacientes foram estratificados de forma dicotômica (CAC = 0 e CAC \geq 1), sem uma melhor definição da proporção de pacientes com CAC \geq 1 nas análises. Eles analisaram uma população geral (com e sem doença crítica) com uma menor incidência de CAC acentuada (CAC > 400(69)) e uma menor taxa de mortalidade. Não encontramos essa associação na nossa coorte, provavelmente por estarmos diante de uma grande amostra populacional de pacientes críticos controlados, com múltiplos fatores prognósticos e alta incidência de CAC acentuada (CAC > 300), e maior taxa de mortalidade.

Entretanto, concordamos parcialmente com Pergola et al(32). quando eles demonstram a troponina superior a CAC na predição de mortalidade. Na nossa coorte, com análise do subgrupo de troponina nas primeiras 24h de internação na UTI, tanto troponina quanto a CAC > 300 permaneceram como preditores independentes de mortalidade hospitalar no modelo final, sendo o risco relativo da CAC > 300 discretamente superior ao risco relativo da troponina > 0,03 ng/mL (categórica). Com o devido cuidado de se tratar de um subgrupo de pacientes que tiveram coleta de troponina nas primeiras 24 horas de admissão na UTI, estes dados podem reforçar a CAC como marcador prognóstico, sendo indicador da carga aterosclerótica global, e não somente coronariana (avaliada na nossa coorte), moduladas pela resposta inflamatória e imune local a partir de produtos inflamatórios e virais semeados na circulação sistêmica, a partir de uma cascata inflamatória caracterizada pelo efeito “eco”(12,54).

A elevação do nível de troponina, como indicador de lesão miocárdica, foi relatada em 70% dos pacientes hospitalizados com COVID-19(35,106) e esteve presente em 50% dos óbitos(14), estando também associada à mortalidade após a recuperação(108). Níveis elevados de troponina ultrasensível também foram encontrados em quase metade daqueles com história não cardíaca(35).

Quanto à estratificação clínica, o escore SOFA utilizado em nosso estudo reflete o estado e o grau de disfunção de múltiplos órgãos por ser considerado um bom marcador diagnóstico para sepse e choque séptico(67,109), sendo a CAC um fator prognóstico incremental ao SOFA na nossa coorte. Da mesma maneira, a elevação do D-dímero nos pacientes da amostra pode indicar um pior prognóstico por complicações trombóticas(3,106,110,111).

É importante ressaltar que a TC de tórax empregada para a avaliação do parênquima pulmonar em pacientes críticos com COVID-19 também podem fornecer informações prognósticas adicionais além da CAC, como a espessura da gordura epicárdica e a composição corporal(112,113). A espessura da gordura epicárdica é fator de risco independente para COVID-19 grave e mortalidade, assim como também foi associada ao aumento dos níveis de troponina cardíaca, sugerindo um papel no risco nas complicações cardiovasculares na COVID-19(112).

5.1 Limitações

As limitações deste estudo incluem seu desenho de estudo retrospectivo. Os pacientes foram internados em um sistema de saúde terciário de centro único, durante um intervalo de tempo específico, quando o país (e o mundo) foi gravemente afetado pela rápida disseminação viral da COVID-19. Dessa forma, a reprodutibilidade desses achados em outros contextos epidemiológicos pode ser algo limitada. Entretanto, o complexo do HCFMUSP é um centro único por vezes de dimensões maiores que aqueles observados em estudos multicêntricos, com 800 leitos dedicados para o enfrentamento à pandemia (sendo 300 deles em UTI), recebendo pacientes de dentro e fora do estado de São Paulo, de todo o território nacional, e que apresentou menores taxas de mortalidade de UTI em relação à literatura internacional.

Outra limitação é o número relativamente alto de pacientes excluídos devido à falta de TC sem contraste para quantificação da CAC, o que pode refletir algum viés de seleção. A TC de tórax não sincronizada ao ECG foi realizada a critério clínico, mas, em terapia intensiva, a TC pode ser impeditiva em pacientes instáveis, ressaltando-se esta condição inerente à população grave. De fato, os pacientes sem TC de tórax sem contraste apresentaram disfunção orgânica mais grave nas primeiras 24 horas de UTI e maior mortalidade em 28 dias do que os pacientes incluídos na coorte final. Apesar desta limitação, 51% pacientes compuseram a coorte analisada, sendo o cálculo da CAC totalmente factível nestes pacientes inclusos. Contudo, apresentamos uma amostra grande de uma população controlada de pacientes críticos, na qual a avaliação do impacto diagnóstico da COVID-19 na doença cardiovascular pode representar um obstáculo.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Em conclusão, uma alta carga de CAC quantificada por meio de uma TC de tórax não sincronizada ao ECG realizada para avaliação da extensão da pneumonia pela COVID-19 é um preditor independente de morte em pacientes gravemente enfermos.

A CAC também fornece informações prognósticas relevantes para predição de mortalidade em 28 dias, com valor incremental em relação à uma avaliação clínica abrangente nas primeiras 24 horas de admissão na UTI, além de importante protagonista na resposta inflamatória adversa ao SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

1. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):363–74.
2. Gupta A, Madhavan M v., Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkind MS v., Stone GW, Schwartz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017–32.
3. Masi P, Hékimian G, Lejeune M, Chommeloux J, Desnos C, Pineton De Chambrun M, Martin-Toutain I, Nieszkowska A, Lebreton G, Bréchet N, Schmidt M, Edouard Luyt C, Combes A, Frere C. Systemic Inflammatory Response Syndrome Is a Major Contributor to COVID-19–Associated Coagulopathy. *Circulation*. 2020 Aug;142(6):611–4.
4. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020 Aug;41(32):3038–44.
5. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, Neil D, Hofer IE, Fragiadaki M, Waltenberger J, Weber C, Bochaton-Piallat M-L, Bäck M. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020 Dec;116(14):2177–84.
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu N-H, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr;181(2):271-280.e8.
7. Abd El-Aziz TM, Al-Sabi A, Stockand JD. Human recombinant soluble ACE2 (hrsACE2) shows promise for treating severe COVID19. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Nov;5(1):258.

8. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020 May;395(10234):1417–8.
9. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul;5(7):831.
10. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Sep;17(9):543–58.
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1054–62.
12. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, Hasan AA, Amar S. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct;72(17):2071–81.
13. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute Infection and Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jan;380(2):171–6.
14. Dillinger JG, Benmessaoud FA, Pezel T, Voicu S, Sideris G, Chergui N, Hamzi L, Chauvin A, Leroy P, Gautier JF, Sène D, Henry P. Coronary Artery Calcification and Complications in Patients With COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Nov;13(11):2468–70.
15. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis*. 2010 Feb;10(2):83–92.
16. de Luca A, Smeekens SP, Casagrande A, Iannitti R, Conway KL, Gresnigt MarkS, Begun J, Plantinga TS, Joosten LAB, van der Meer JWM, Chamilos G, Netea MG, Xavier RJ, Dinarello CA, Romani L, van de Veerdonk FL. IL-1 receptor blockade restores autophagy and reduces inflammation in chronic granulomatous disease in mice and in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014 Mar;111(9):3526–31.

17. Renieris G, Karakike E, Gkavogianni T, Droggiti D-E, Stylianakis E, Andriopoulou T, Spanou V-M, Kafousopoulos D, Netea MG, Eugen-Olsen J, Simard J, Giamarellos-Bourboulis EJ. IL-1 Mediates Tissue-Specific Inflammation and Severe Respiratory Failure in COVID-19. *J Innate Immun.* 2022 May;1–14.
18. Galea J, Armstrong J, Gadsdon P, Holden H, Francis SE, Holt CM. Interleukin-1 β in Coronary Arteries of Patients With Ischemic Heart Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996 Aug;16(8):1000–6.
19. Satterthwaite G, Francis SE, Suvarna K, Blakemore S, Ward C, Wallace D, Braddock M, Crossman D. Differential gene expression in coronary arteries from patients presenting with ischemic heart disease: Further evidence for the inflammatory basis of atherosclerosis. *Am Heart J.* 2005 Sep;150(3):488–99.
20. Morton AC, Rothman AMK, Greenwood JP, Gunn J, Chase A, Clarke B, Hall AS, Fox K, Foley C, Banya W, Wang D, Flather MD, Crossman DC. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study. *Eur Heart J.* 2015 Feb;36(6):377–84.
21. Ferreira JC, Ho YL, Besen BAMP, Malbouisson LMS, Taniguchi LU, Mendes PV, Costa ELV, Park M, Daltro-Oliveira R, Roepke RML, Silva-Jr JM, Carmona MJC, Carvalho CRR, Hirota A, Kanasiro AK, Crescenzi A, Fernandes AC, Miethke-Morais A, Bellintani AP, Canasiro AR, Carneiro BV, Zanbon BK, Batista BPSN, Nicolao BR, Biselli B, Macedo BR de, Toledo CMG de, Carvalho CRR de, Mol CG, Stipanich C, Bueno CG, Garzillo C, Tanaka C, Forte DN, Joelsons D, Robira D, Silva Júnior EM da, Regalio FA, Segura GC, Louro GS, Marcelino GB, Ferreira IA, Gois JO, Silva-Jr JM da, Reusing Junior JO, Ribeiro JF, Ferreira JC, Galleti KV, Silva KR, Isensee LP, Oliveira LS, Letaif LS, Lima LT, Park LY, Netto LC, Nobrega LC, Haddad LBP, Hajjar LA, Pandolfi MCA, Carmona MJC, Andrade MCPH, Santos MM, Bateloché MP, Suiama MA, Oliveira MF de, Sousa ML, Garcia ML, Huemer N, Lins PRG, Santos PG dos, Moreira PFP, Guazzelli RM, Reis RB dos, Roepke RML, Pedro RAM, Kondo R, Rached SZ, Fonseca SRS da, Borges TS, Ferreira T, Cobello Junior V, Sales VVT, Ferreira WSC.

- Protective ventilation and outcomes of critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Ann Intensive Care*. 2021 Dec;11(1).
22. Xie X, Zhao Y, Bock GH de, Jong PA de, Mali WP, Oudkerk M, Vliegenthart R. Validation and Prognosis of Coronary Artery Calcium Scoring in Nontriggered Thoracic Computed Tomography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Jul;6(4):514–21.
 23. Knez A, Becker A, Leber A, White C, Becker CR, Reiser MF, Steinbeck G, Boekstegers P. Relation of coronary calcium scores by electron beam tomography to obstructive disease in 2,115 symptomatic patients. *Am J Cardiol*. 2004 May;93(9):1150–2.
 24. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney M-T, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen M-L, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, Worp HB van der, Dis I van, Verschuren WMM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016 Aug;37(29):2315–81.
 25. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC, Virani SS, Williams KA, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep;74(10):1376–414.
 26. Budoff MJ, Young R, Burke G, Jeffrey Carr J, Detrano RC, Folsom AR, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J*. 2018 Jul;39(25):2401–8.
 27. Greenland P, Blaha MJ, Budoff MJ, Erbel R, Watson KE. Coronary Calcium Score and Cardiovascular Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jul;72(4):434–47.
 28. Scoccia A, Gallone G, Cereda A, Palmisano A, Vignale D, Leone R, Nicoletti V, Gnasso C, Monello A, Khokhar A, Sticchi A, Biagi A, Tacchetti C, Campo G, Rapezzi C, Ponticelli F, Danzi GB, Loffi M, Pontone G, Andreini D, Casella G,

- Iannopollo G, Ippolito D, Bellani G, Patelli G, Besana F, Costa C, Vignali L, Benatti G, Iannaccone M, Vaudano PG, Pacielli A, Carlini CC de, Maggiolini S, Bonaffini PA, Senni M, Scarnecchia E, Anastasio F, Colombo A, Ferrari R, Esposito A, Giannini F, Toselli M. Impact of clinical and subclinical coronary artery disease as assessed by coronary artery calcium in COVID-19. *Atherosclerosis*. 2021 Jul;328:136–43.
29. Nai Fovino L, Cademartiri F, Tarantini G. Subclinical coronary artery disease in COVID-19 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 Sep;21(9):1055–6.
30. Zimmermann GS, Fingerle AA, Müller-Leisse C, Gassert F, Schacky CE von, Ibrahim T, Laugwitz K-L, Geisler F, Spinner C, Haller B, Makowski MR, Nadjiri J. Coronary calcium scoring assessed on native screening chest CT imaging as predictor for outcome in COVID-19: An analysis of a hospitalized German cohort. *PLoS One*. 2020 Dec;15(12):e0244707.
31. Fervers P, Kottlors J, Große Hokamp N, Bremm J, Maintz D, Tritt S, Safarov O, Persigehl T, Vollmar N, Bansmann PM, Abdullayev N. Coronary artery calcification on low-dose chest CT is an early predictor of severe progression of COVID-19—A multi-center, multi-vendor study. *PLoS One*. 2021 Jul;16(7):e0255045.
32. Pergola V, Cabrelle G, Previtero M, Fiorencis A, Lorenzoni G, Dellino CM, Montonati C, Continisio S, Masetto E, Mele D, Perazzolo Marra M, Giraudo C, Barbiero G, Conti G De, Salvo G Di, Gregori D, Iliceto S, Motta R. Impact of the “atherosclerotic pabulum” on in-hospital mortality for SARS-CoV-2 infection. Is calcium score able to identify at-risk patients? *Clin Cardiol*. 2022 Jun;45(6):629–40.
33. Giannini F, Toselli M, Palmisano A, Cereda A, Vignale D, Leone R, Nicoletti V, Gnasso C, Monello A, Manfrini M, Khokhar A, Sticchi A, Biagi A, Turchio P, Tacchetti C, Landoni G, Boccia E, Campo G, Scoccia A, Ponticelli F, Danzi GB, Loffi M, Muri M, Pontone G, Andreini D, Mancini EM, Casella G, Iannopollo G, Nannini T, Ippolito D, Bellani G, Franzesi CT, Patelli G, Besana F, Costa C, Vignali L, Benatti G, Sverzellati N, Scarnecchia E, Lombardo FP, Anastasio F, Iannaccone M, Vaudano PG, Pacielli A, Baffoni L, Gardi I, Cesini E, Sperandio

- M, Micossi C, Carlini CC de, Spreafico C, Maggiolini S, Bonaffini PA, Iacovoni A, Sironi S, Senni M, Fominskiy E, Cobelli F de, Maggioni A, Rapezzi C, Ferrari R, Colombo A, Esposito A. Coronary and total thoracic calcium scores predict mortality and provides pathophysiologic insights in COVID-19 patients. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2021 Sep;15(5):421–30.
34. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul;5(7):811.
35. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, Cani DS, Pasquale M Di, Tomasoni D, Italia L, Zaccone G, Tedino C, Fabbricatore D, Curnis A, Faggiano P, Gorga E, Lombardi CM, Milesi G, Vizzardi E, Volpini M, Nodari S, Specchia C, Maroldi R, Bezzi M, Metra M. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J*. 2020 May;41(19):1821–9.
36. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, Li Y, Guan W, Sang L, Lu J, Xu Y, Chen G, Guo H, Guo J, Chen Z, Zhao Y, Li S, Zhang N, Zhong N, He J. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020 Aug;180(8):1081.
37. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw PJ, Baillie JK, Semple MG. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May;m1985.
38. Fried MW, Crawford JM, Mospan AR, Watkins SE, Munoz B, Zink RC, Elliott S, Burleson K, Landis C, Reddy KR, Brown RS. Patient Characteristics and Outcomes of 11 721 Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalized Across the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 May;72(10):e558–65.

39. Hecht HS, Cronin P, Blaha MJ, Budoff MJ, Kazerooni EA, Narula J, Yankelevitz D, Abbara S. 2016 SCCT/STR guidelines for coronary artery calcium scoring of noncontrast noncardiac chest CT scans: A report of the Society of Cardiovascular Computed Tomography and Society of Thoracic Radiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017 Jan;11(1):74–84.
40. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009 Apr;42(2):377–81.
41. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, McLeod L, Delacqua G, Delacqua F, Kirby J, Duda SN. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019 Jul;95:103208.
42. Metnitz PGH, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Gall J-R le. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med*. 2005 Oct;31(10):1336–44.
43. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Gall J-R le. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005 Oct;31(10):1345–55.
44. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonça A de, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22(7):707–10.
45. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990 Mar;15(4):827–32.

-
46. McCollough CH, Ulzheimer S, Halliburton SS, Shanneik K, White RD, Kalender WA. Coronary Artery Calcium: A Multi-institutional, Multimanufacturer International Standard for Quantification at Cardiac CT. *Radiology*. 2007 May;243(2):527–38.
 47. Koweek L, Achenbach S, Berman DS, Carr JJ, Cury RC, Ghoshhajra B, Litmanovich D, McCollough CH, Taylor AJ, Truong QA, Wang J, Weigold WG, Arbab-Zadeh A, Abbara S, Chen MY. Standardized medical terminology for cardiac computed tomography 2023 update. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2023 Jun;
 48. Hecht HS, Blaha MJ, Kazerooni EA, Cury RC, Budoff M, Leipsic J, Shaw L. CAC-DRS: Coronary Artery Calcium Data and Reporting System. An expert consensus document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT). *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018 May;12(3):185–91.
 49. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O’Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary Calcium as a Predictor of Coronary Events in Four Racial or Ethnic Groups. *New England Journal of Medicine*. 2008 Mar;358(13):1336–45.
 50. Orringer CE, Blaha MJ, Blankstein R, Budoff MJ, Goldberg RB, Gill EA, Maki KC, Mehta L, Jacobson TA. The National Lipid Association scientific statement on coronary artery calcium scoring to guide preventive strategies for ASCVD risk reduction. *J Clin Lipidol*. 2021 Jan;15(1):33–60.
 51. Hecht H, Blaha MJ, Berman DS, Nasir K, Budoff M, Leipsic J, Blankstein R, Narula J, Rumberger J, Shaw LJ. Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: Expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2017 Mar;11(2):157–68.
 52. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC, Watson K, Wilson PWF. 2013 ACC/AHA Guideline on the

- Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul;63(25):2889–934.
53. Gandrud C. simPH: An R Package for Showing Estimates for Interactive and Nonlinear Effects from Cox Proportional Hazard Models. *SSRN Electronic Journal*. 2013;
 54. Obisesan OH, Osei AD, Uddin SMI, Dzaye O, Blaha MJ. An Update on Coronary Artery Calcium Interpretation at Chest and Cardiac CT. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021 Feb;3(1):e200484.
 55. Liu Y, Chen X, Liu X, Yu H, Zhou L, Gao X, Li Q, Su S, Wang L, Zhai J. Accuracy of non-gated low-dose non-contrast chest CT with tin filtration for coronary artery calcium scoring. *Eur J Radiol Open*. 2022;9:100396.
 56. Wu MT, Yang P, Huang YL, Chen JS, Chuo CC, Yeh C, Chang RS. Coronary Arterial Calcification on Low-Dose Ungated MDCT for Lung Cancer Screening: Concordance Study with Dedicated Cardiac CT. *American Journal of Roentgenology*. 2008 Apr;190(4):923–8.
 57. Shin JM, Kim TH, Kim JY, Park CH. Coronary artery calcium scoring on non-gated, non-contrast chest computed tomography (CT) using wide-detector, high-pitch and fast gantry rotation: comparison with dedicated calcium scoring CT. *J Thorac Dis*. 2020 Oct;12(10):5783–93.
 58. Kruskal WH, Wallis WA. Use of Ranks in One-Criterion Variance Analysis. *J Am Stat Assoc*. 1952 Dec;47(260):583–621.
 59. Beasley TM, Schumacker RE. Multiple Regression Approach to Analyzing Contingency Tables: Post Hoc and Planned Comparison Procedures. *The Journal of Experimental Education*. 1995 Oct;64(1):79–93.
 60. Bland JM, Altman DG. Statistics notes: Multiple significance tests: the Bonferroni method. *BMJ*. 1995 Jan;310(6973):170–170.
 61. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc*. 1958 Jun;53(282):457–81.

-
62. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc.* 1999 Jun;94(446):496–509.
 63. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation.* 2016 Feb;133(6):601–9.
 64. Abdel-Qadir H, Fang J, Lee DS, Tu J V., Amir E, Austin PC, et al. Importance of Considering Competing Risks in Time-to-Event Analyses. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2018 Jul;11(7).
 65. Wolkewitz M, Lambert J, Cube M von, Bugiera L, Grodd M, Hazard D, White N, Barnett A, Kaier K. Statistical Analysis of Clinical COVID-19 Data: A Concise Overview of Lessons Learned, Common Errors and How to Avoid Them. *Clin Epidemiol.* 2020 Sep;Volume 12:925–8.
 66. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021 Jan;47(1):60–73.
 67. Ferreira FL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA.* 2001 Oct;286(14):1754.
 68. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021 Dec;21(1):855.
 69. Greenland P. Coronary Artery Calcium Score Combined With Framingham Score for Risk Prediction in Asymptomatic Individuals. *JAMA.* 2004 Jan;291(2):210.
 70. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, Brenner SK, Leonberg-Yoo A, Schenck EJ, Radbel J, Reiser J, Bansal A, Srivastava A, Zhou Y, Sutherland A, Green A, Shehata AM, Goyal N, Vijayan A, Velez JCQ, Shaefi S, Parikh CR, Arunthamakun J, Athavale AM, Friedman AN, Short SAP, Kibbelaar ZA, Abu Omar S, Admon AJ, Donnelly JP, Gershengorn HB, Hernán MA, Semler MW, Leaf DE, Walther CP, Anumudu SJ, Kopecky KF, Milligan GP,

McCullough PA, Nguyen T-D, Krajewski ML, Shankar S, Pannu A, Valencia JD, Waikar SS, Hart P, Ajiboye O, Itteera M, Rachoin J-S, Schorr CA, Shea L, Edmonston DL, Mosher CL, Karp A, Cohen Z, Allusson V, Bambrick-Santoyo G, Bhatti N ul aain, Mehta B, Williams A, Walters P, Go RC, Rose KM, Zhou AM, Kim EC, Lisk R, Coca SG, Altman DR, Saha A, Soh H, Wen HH, Bose S, Leven EA, Wang JG, Mosoyan G, Nadkarni GN, Guirguis J, Kapoor R, Meshberger C, Garibaldi BT, Corona-Villalobos CP, Wen Y, Menez S, Malik RF, Cervantes CE, Gautam SC, Nguyen HB, Ahoulim A, Thomas LF, Sirganagari DR, Guru PK, Bergl PA, Rodriguez J, Shah JA, Gupta MS, Kumar PN, Lazarous DG, Kassaye SG, Johns TS, Mocerino R, Prudhvi K, Zhu D, Levy R V, Azzi Y, Fisher M, Yunes M, Sedaliu K, Golestaneh L, Brogan M, Raichoudhury R, Cho SJ, Plataki M, Alvarez-Mulett SL, Gomez-Escobar LG, Pan D, Lee S, Kirshnan J, Whalen W, Charytan D, Macina A, Ross DW, Leidner AS, Martinez C, Kruser JM, Wunderink RG, Hodakowski AJ, Price-Haywood EG, Matute-Trochez LA, Hasty AE, Mohamed MM, Avasare RS, Zonies D, Baron RM, Sise ME, Newman ET, Pokharel KK, Sharma S, Singh H, Correa S, Shaukat T, Kamal O, Yang H, Boateng JO, Lee M, Strohbehn IA, Li J, Muhsin SA, Mandel EI, Mueller AL, Cairl NS, Rowan C, Madhai-Lovely F, Peev V, Byun JJ, Vissing A, Kapania EM, Post Z, Patel NP, Hermes J-M, Patrawalla A, Finkel DG, Danek BA, Arikapudi S, Paer JM, Puri S, Sunderram J, Scharf MT, Ahmed A, Berim I, Hussain S, Anand S, Levitt JE, Garcia P, Boyle SM, Song R, Zhang J, Sharshir MA, Rusnak V V, Podoll AS, Chonchol M, Sharma S, Burnham EL, Rashidi A, Hejal R, Judd ET, Latta L, Tolwani A, Albertson TE, Adams JY, Chang SY, Beutler RM, Schulze CE, Macedo E, Rhee H, Liu KD, Jotwani VK, Koyner JL, Shah C V, Jaikaransingh V, Toth-Manikowski SM, Joo MJ, Lash JP, Neyra JA, Chaaban N, Iardino A, Au EH, Sharma JH, Sosa MA, Taldone S, Contreras G, Zerda DD La, Blakely P, Berlin H, Azam TU, Shadid H, Pan M, O'Hayer P, Meloche C, Feroze R, Padalia KJ, Bitar A, Flythe JE, Tugman MJ, Brown BR, Spiardi RC, Miano TA, Roche MS, Vasquez CR, Bansal AD, Ernecoff NC, Kovesdy CP, Molnar MZ, Azhar A, Hedayati SS, Nadamuni M V, Khan SS, Willett DL, Renaghan AD, Bhatraju PK, Malik BA, Joy CM, Li T, Goldberg S, Kao PF, Schumaker GL, Faugno AJ, Hsu CM, Tariq A, Meyer L, Weiner DE, Christov M, Wilson FP, Arora T, Ugwuowo U. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* 2020 Nov;180(11):1436.

71. Sulaiman KA Al, Aljuhani O, Eljaaly K, Alharbi AA, Shabasy AM Al, Alsaeedi AS, Mutairi M Al, Badreldin HA, Harbi SA Al, Haji HA Al, Zumai OI Al, Vishwakarma RK, Alkatheri A. Clinical features and outcomes of critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter cohort study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 Apr;105:180–7.
72. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, Aaron JG, Claassen J, Rabbani LE, Hastie J, Hochman BR, Salazar-Schicchi J, Yip NH, Brodie D, O'Donnell MR. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Jun;395(10239):1763–70.
73. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Liu L, Shan H, Lei C, Hui DSC, Du B, Li L, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R, Tang C, Wang T, Chen P, Xiang J, Li S, Wang J, Liang Z, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hu Y, Peng P, Wang J, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Zhong N. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr;382(18):1708–20.
74. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May;323(20):2052.
75. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A, Agosteo E, Alaimo V, Albano G, Albertin A, Alborghetti A, Aldegheri G, Antonini B, Barbara E, Belgiorno N, Belliato M, Benini A, Beretta E, Bianciardi L, Bonazzi S, Borelli M, Boselli E, Bronzini N, Capra C, Carnevale L, Casella G, Castelli G, Catena E, Cattaneo S, Chiumello D, Cirri S, Citerio G, Colombo S, Coppini D, Corona A, Cortellazzi P, Costantini E, Covello RD, Filippi G De, Dei Poli M, Mura

- F Della, Evasi G, Fernandez-Olmos R, Forastieri Molinari A, Galletti M, Gallioli G, Gemma M, Gnesin P, Grazioli L, Greco S, Gritti P, Grosso P, Guatteri L, Guzzon D, Harizay F, Keim R, Landoni G, Langer T, Lombardo A, Malara A, Malpetti E, Marino F, Marino G, Mazzoni MG, Merli G, Micucci A, Mojoli F, Muttini S, Nailescu A, Panigada M, Perazzo P, Perego GB, Petrucci N, Pezzi A, Protti A, Radrizzani D, Raimondi M, Ranucci M, Rasulo F, Riccio M, Rona R, Roscitano C, Ruggeri P, Sala A, Sala G, Salvi L, Sebastiano P, Severgnini P, Sforzini I, Sigurtà FD, Subert M, Tagliabue P, Troiano C, Valsecchi R, Viola U, Vitale G, Zambon M, Zoia E. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr;323(16):1574.
76. Anesi GL, Jablonski J, Harhay MO, Atkins JH, Bajaj J, Baston C, Brennan PJ, Candeloro CL, Catalano LM, Cereda MF, Chandler JM, Christie JD, Collins T, Courtright KR, Fuchs BD, Gordon E, Greenwood JC, Gudowski S, Hanish A, Hanson CW, Heuer M, Kinniry P, Kornfield ZN, Kruse GB, Lane-Fall M, Martin ND, Mikkelsen ME, Negoianu D, Pascual JL, Patel MB, Pugliese SC, Qasim ZA, Reilly JP, Salmon J, Schweickert WD, Scott MJ, Shashaty MGS, Sicoutris CP, Wang JK, Wang W, Wani AA, Anderson BJ, Gutsche JT. Characteristics, Outcomes, and Trends of Patients With COVID-19–Related Critical Illness at a Learning Health System in the United States. *Ann Intern Med*. 2021 May;174(5):613–21.
77. Auld SC, Harrington KR V., Adelman MW, Robichaux CJ, Overton EC, Caridi-Scheible M, Coopersmith CM, Murphy DJ. Trends in ICU Mortality From Coronavirus Disease 2019: A Tale of Three Surges. *Crit Care Med*. 2022 Feb;50(2):245–55.
78. Biccard BM, Gopalan PD, Miller M, Michell WL, Thomson D, Ademuyiwa A, Aniteye E, Calligaro G, Chaibou MS, Dhufera HT, Elfagieh M, Elfiky M, Elhadi M, Fawzy M, Fredericks D, Gebre M, Bayih AG, Hardy A, Joubert I, Kifle F, Kluyts H-L, Macleod K, Mekonnen Z, Mer M, Morais A, Msosa V, Mulwafu W, Ndonga A, Ngumi Z, Omigbodun A, Owoo C, Paruk F, Piercy JL, Seman Y, Taylor EH, Straaten D van, Elfiky M, Fawzy M, Awad A, Hussein H, Shaban M, Elbadawy M, Elmehrath AO, Cordie A, Elganainy M, El-Shazly M, Essam M, Abdelwahab

OA, Ali A, Hussein AM, kamel EZ, Monib FA, Ahmed I, Saad MM, Al-Quossi MA, Rafaat N, Galal I, labib B, Omran DO, Fawzy M, Elfiky M, Azzam A, Azab M, Ghozy S, Tawheed A, Gamal M, Kassas M El, Azzam A, Ahmed N, NasrEldin Y, Abdelsalam A, Abdewahab O, Elganainy M, Elmandouh O, Dhufera HT, Gebre M, Bayih AG, Kifle F, Mekonnen Z, Seman Y, Addisie A, Eshete A, Kifle F, Desita K, Araya H, Agidew Y, Andabo AD, Tesfaye E, Yesuf EA, Hailemariam G, Sime H, Keneni DF, Mohammed MS, Gebremedhin Y, Taye Y, Mebrate TA, Gemechu TB, Bedane TT, Abera ET, Teshome A, Aniteye E, Owoo C, Doku A, Owoo C, Afriyie-Mensah JS, Lawson A, Owoo C, Sottie DA, Addae E, Ofosu-Appiah E, Obeng W, Ndonga A, Ngumi Z, Ndonga A, Mugera A, Bitta C, Elfagieh M, Elhadi M, Huwaysh MA, Yahya MMA, Mohammed AAK, Majeed AAM, Mohammed AEM, Majeed E, Abusalama AA, Altayr E, Abubaker T, Alkaseek AM, Abdulhafith B, Alziyituni Z, Gamra MF, Anaiba MM, Khel S, Abdelkabir M, Abdeewi S, Adam S, Alhadi A, Alsoufi A, Binnawara M, Msherghi A, Bouhuwaish AEM, Taher AS, Msosa V, Mulwafu W, Masoo F, Chikumbanje SS, Chisala P, Mabedi D, Morais A, Carlos A, Morais A, Lorenzoni C, Mambo J, Isabel Chissaque I, Mouzinho Saide M, Chaibou MS, Mamane M, Amadou F, Adesoji Ademuyiwa AA, Akinyinka Omigbodun AO, Adeyeye A, Akinmade A, Momohsani Y, Bamigboye J, Orshio D, Isamade ES, Embu H, Nuhu S, Ojiakor S, Nuhu A, Kwayabura S, Fowotade A, Sanusi A, Osinaike B, Idowu O, Adekanmbi O, Amali AO, Ibrahim S, Adamu AA, Kida I, Otokwala J, Essam M, Alagbe-Briggs O, Ojum S, Paruk F, Scribante J, Kalla IS, Mdladla A, Mabotja T, Naidoo R, Matos-Puig R, Ramkillawan A, Smith M, Arnold-Day C, Thomson D, Calligaro G, Joubert I, Jagga J, Piercy J, Michell L, Devenish L, Miller M, Fernandes N, Gopalan PD, Pershad S, Grabowski N, Rammego M, Zwane S, Dhlamini ME, Neuhoff M, Fodo T, Usenbo A, Mrara B, Kabambi F, Cloete E, Caires L De, Dickerson R, Louw C, Theron A, Herselman R, Badenhorst J, Moletsane G, Loots H, Vorster FC, Paruk F, Chausse J, Neuhoff M, Sebastian M, Grabowski N, Rheeder P, Hougenhouck-Tulleken W van, Snyman C, Adeleke D, Esterhuizen J, Man L de, Mosola M, Linde P van der, Swart R, Maasdorp S, Martins T, Govender V. Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study. *The Lancet*. 2021 May;397(10288):1885–94.

-
79. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 May;m1966.
 80. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):475–81.
 81. Peckham H, Gruijter NM de, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, Rosser EC, Webb K, Deakin CT. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun*. 2020 Dec;11(1):6317.
 82. Hosmer DW, Lemeshow S, May S. *Applied Survival Analysis*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2008.
 83. Hosmer Jr. DW, Lemeshow S, May S. *Applied Survival Analysis. Regression Modeling of Time-to-Event Data*. 2nd ed. Vol. 1. New York: Wiley-Interscience; 2011. 1–416 p.
 84. Kutner MH, Nachtsheim C, Neter J, Li W. *Applied Linear Statistical Models*. 5th ed. New York: McGraw Hill/Irwin; 2004. 1–1424 p.
 85. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, Zhao S, Somani S, Vleck T Van, Vaid A, Chaudhry F, Freitas JK De, Fayad ZA, Pinney SP, Levin M, Charney A, Bagiella E, Narula J, Glicksberg BS, Nadkarni G, Mancini DM, Fuster V. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Aug;76(5):533–46.
 86. Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffman U, Cury RC, Abbara S, Brady TJ, Budoff MJ, Blumenthal RS, Nasir K. Diagnostic and Prognostic Value of Absence of Coronary Artery Calcification. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Jun;2(6):675–88.

-
87. Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract*. 2008 Jun;62(8):1246–54.
88. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC, Virani SS, Williams KA, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep;74(10):e177–232.
89. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, Backer GG de, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen M-R, Tokgozoglul L, Wiklund O, Windecker S, Aboyans V, Baigent C, Collet J-P, Dean V, Delgado V, Fitzsimons D, Gale CP, Grobbee D, Halvorsen S, Hindricks G, Jung B, Jüni P, Katus HA, Landmesser U, Leclercq C, Lettino M, Lewis BS, Merkely B, Mueller C, Petersen S, Petronio AS, Richter DJ, Roffi M, Shlyakhto E, Simpson IA, Sousa-Uva M, Touyz RM, Nibouche D, Zelveian PH, Siostrzonek P, Najafov R, Borne P van de, Pojskic B, Postadzhiyan A, Kypris L, Špinar J, Larsen ML, Eldin HS, Viigimaa M, Strandberg TE, Ferrières J, Agladze R, Laufs U, Rallidis L, Bajnok L, Gudjónsson T, Maher V, Henkin Y, Gulizia MM, Mussagaliyeva A, Bajraktari G, Kerimkulova A, Latkovskis G, Hamoui O, Slapikas R, Visser L, Dingli P, Ivanov V, Boskovic A, Nazzi M, Visseren F, Mitevska I, Retterstøl K, Jankowski P, Fontes-Carvalho R, Gaita D, Ezhov M, Foscoli M, Giga V, Pella D, Fras Z, Perez de Isla L, Hagström E, Lehmann R, Abid L, Ozdogan O, Mitchenko O, Patel RS. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019 Nov;290:140–205.
90. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS, Harrington RA, Abrams J, Anderson JL, Bates ER, Eisenberg MJ, Grines CL, Hlatky MA, Lichtenberg RC, Lindner JR, Pohost GM, Schofield RS, Shubrooks SJ, Stein JH, Tracy CM, Vogel RA, Wesley DJ. ACCF/AHA 2007 Clinical Expert Consensus Document on Coronary Artery Calcium Scoring By Computed Tomography in Global Cardiovascular Risk Assessment and in

- Evaluation of Patients With Chest Pain. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jan;49(3):378–402.
91. Leigh A, McEvoy JW, Garg P, Carr JJ, Sandfort V, Oelsner EC, Budoff M, Herrington D, Yeboah J. Coronary Artery Calcium Scores and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Stratification in Smokers. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 May;12(5):852–61.
 92. Mangion K, Morrow A, Bagot C, Bayes H, Blyth KG, Church C, Corcoran D, Delles C, Gillespie L, Grieve D, Ho A, Kean S, Lang NN, Lennie V, Lowe DJ, Kellman P, Macfarlane PW, McConnachie A, Roditi G, Sykes R, Touyz RM, Sattar N, Wereski R, Wright S, Berry C. The Chief Scientist Office Cardiovascular and Pulmonary Imaging in SARS Coronavirus disease-19 (CISCO-19) study. *Cardiovasc Res*. 2020 Dec;116(14):2185–96.
 93. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC, Virani SS, Williams KA, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019 Sep 10;140(11).
 94. López-Melgar B, Fernández-Friera L, Oliva B, García-Ruiz JM, Sánchez-Cabo F, Bueno H, Mendiguren JM, Lara-Pezzi E, Andrés V, Ibáñez B, Fernández-Ortiz A, Sanz J, Fuster V. Short-Term Progression of Multiterritorial Subclinical Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr;75(14):1617–27.
 95. Ibanez B, Fernández-Ortiz A, Fernández-Friera L, García-Lunar I, Andrés V, Fuster V. Progression of Early Subclinical Atherosclerosis (PESA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jul;78(2):156–79.
 96. Ahmadi A, Argulian E, Leipsic J, Newby DE, Narula J. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Sep;74(12):1608–17.
 97. Cereda A, Allievi L, Palmisano A, Tumminello G, Barbieri L, Mangieri A, Laricchia A, Khokhar A, Giannini F, Toselli M, Sangiorgi GM, Esposito A, Aseni P,

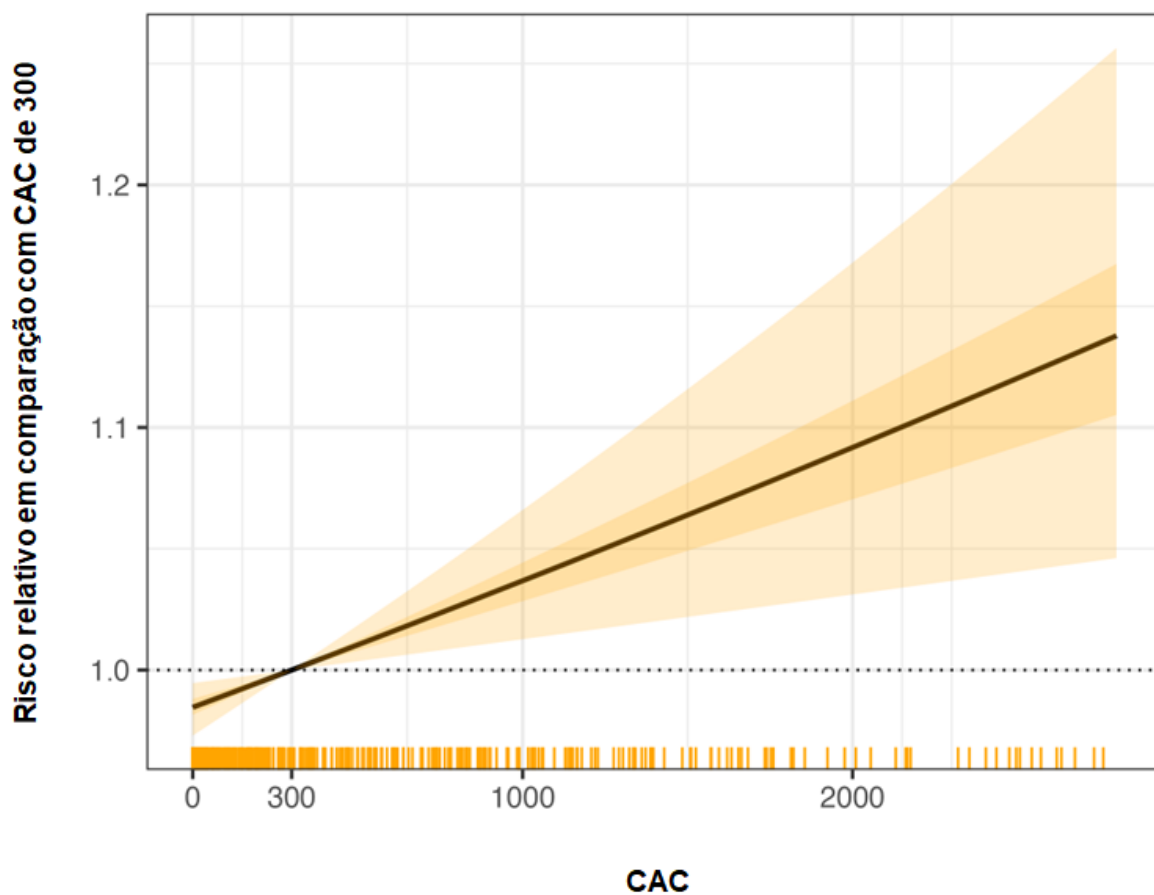
- Lucreziotti S, Mafri A, Carugo S. Systematic review and meta-analysis on coronary calcifications in COVID-19. *Emerg Radiol*. 2022 Aug;29(4):631–43.
98. Rosendaal AR van, Bax AM, Smit JM, Hoogen IJ van den, Ma X, Al'Aref S, Achenbach S, Al-Mallah MH, Andreini D, Berman DS, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang H-J, Chinnaiyan K, Chow BJW, Cury RC, DeLago A, Feuchtner G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann PA, Kim Y-J, Leipsic JA, Maffei E, Marques H, Araújo Gonçalves P de, Pontone G, Raff GL, Rubinshtein R, Villines TC, Gransar H, Lu Y, Peña JM, Lin FY, Shaw LJ, Min JK, Bax JJ. Clinical risk factors and atherosclerotic plaque extent to define risk for major events in patients without obstructive coronary artery disease: the long-term coronary computed tomography angiography CONFIRM registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020 May;21(5):479–88.
99. Min JK, Dunning A, Lin FY, Achenbach S, Al-Mallah M, Budoff MJ, Cademartiri F, Callister TQ, Chang H-J, Cheng V, Chinnaiyan K, Chow BJW, Delago A, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann P, Maffei E, Raff G, Shaw LJ, Villines T, Berman DS. Age- and Sex-Related Differences in All-Cause Mortality Risk Based on Coronary Computed Tomography Angiography Findings. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Aug;58(8):849–60.
100. Oishi K, Horiuchi S, Frere J, Schwartz RE, tenOever BR. A diminished immune response underlies age-related SARS-CoV-2 pathologies. *Cell Rep*. 2022 Jun;39(13):111002.
101. Cosyns B, Motoc A, Luchian ML, Lochy S, Belsack D. Coronary Calcium Score in COVID-19 Hospitalized Patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Dec;13(12):2698.
102. Duan J, Wu Y, Liu C, Yang C, Yang L. Deleterious effects of viral pneumonia on cardiovascular system. *Eur Heart J*. 2020 May;41(19):1833–8.
103. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020 Aug;46(8):1603–6.

104. Basso C, Leone O, Rizzo S, Gaspari M de, Wal AC van der, Aubry M-C, Bois MC, Lin PT, Maleszewski JJ, Stone JR. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J*. 2020 Oct;41(39):3827–35.
105. Valle DM del, Kim-Schulze S, Huang H-H, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, Lavin Y, Swartz TH, Madduri D, Stock A, Marron TU, Xie H, Patel M, Tuballes K, Oekelen O van, Rahman A, Kovatch P, Aberg JA, Schadt E, Jagannath S, Mazumdar M, Charney AW, Firpo-Betancourt A, Mendu DR, Jhang J, Reich D, Sigel K, Cordon-Cardo C, Feldmann M, Parekh S, Merad M, Gnjjatic S. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020 Oct;26(10):1636–43.
106. Manocha KK, Kirzner J, Ying X, Yeo I, Peltzer B, Ang B, Li HA, Lerman BB, Safford MM, Goyal P, Cheung JW. Troponin and Other Biomarker Levels and Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19: Derivation and Validation of the HA₂T₂ COVID-19 Mortality Risk Score. *J Am Heart Assoc*. 2021 Mar;10(6).
107. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, Berger JS. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J*. 2021 Jun;42(23):2270–9.
108. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimallesvaran K, Thornton G, Patel R, Chacko L, Brown JT, Coyle C, Leith D, Shetye A, Ariff B, Bell R, Captur G, Coleman M, Goldring J, Gopalan D, Heightman M, Hillman T, Howard L, Jacobs M, Jeetley PS, Kanagaratnam P, Kon OM, Lamb LE, Manisty CH, Mathurdas P, Mayet J, Negus R, Patel N, Pierce I, Russell G, Wolff A, Xue H, Kellman P, Moon JC, Treibel TA, Cole GD, Fontana M. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2021 May;42(19):1866–78.
109. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, Poll T van der, Vincent J-L,

-
- Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb;315(8):801.
110. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol*. 2020 Nov;13(11):1265–75.
111. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020 Mar;395(10229):1033–4.
112. Mehta R, Bello-Chavolla OY, Mancillas-Adame L, Rodriguez-Flores M, Pedraza NR, Encinas BR, Carrión CIP, Ávila MIJ, Valladares-García JC, Vanegas-Cedillo PE, Juárez DH, Vargas-Vázquez A, Antonio-Villa NE, Chapa-Ibarguengoitia M, Almeda-Valdés P, Elias-Lopez D, Galindo-Fraga A, Gulas-Herrero A, Leon AP de, Sifuentes-Osornio J, Aguilar-Salinas CA. Epicardial adipose tissue thickness is associated with increased COVID-19 severity and mortality. *Int J Obes*. 2022 Apr;46(4):866–73.
113. Bunnell KM, Thaweethai T, Buckless C, Shinnick DJ, Torriani M, Foulkes AS, Bredella MA. Body composition predictors of outcome in patients with COVID-19. *Int J Obes*. 2021 Oct;45(10):2238–43.

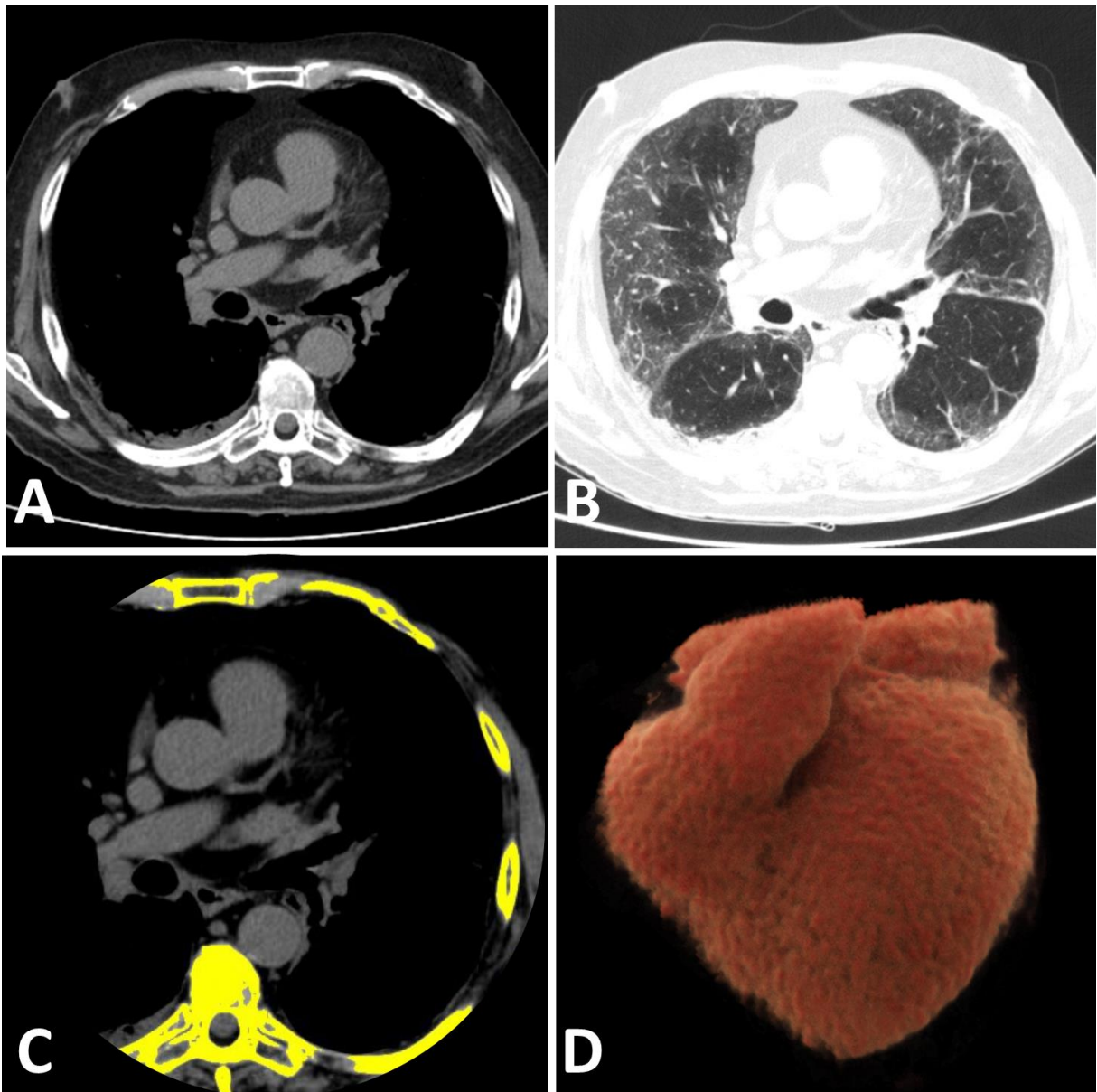
APÊNDICES

Apêndice A - Relação entre calcificação arterial coronariana e mortalidade em 28 dias. Os valores estimados de razões de risco através de regressão de Cox são exibidos usando 300 como valor de referência. As estimativas plotadas são derivadas da análise univariada. As áreas sombreadas representam o IC de 50% (área mais escura) e o IC 95% (área mais clara).

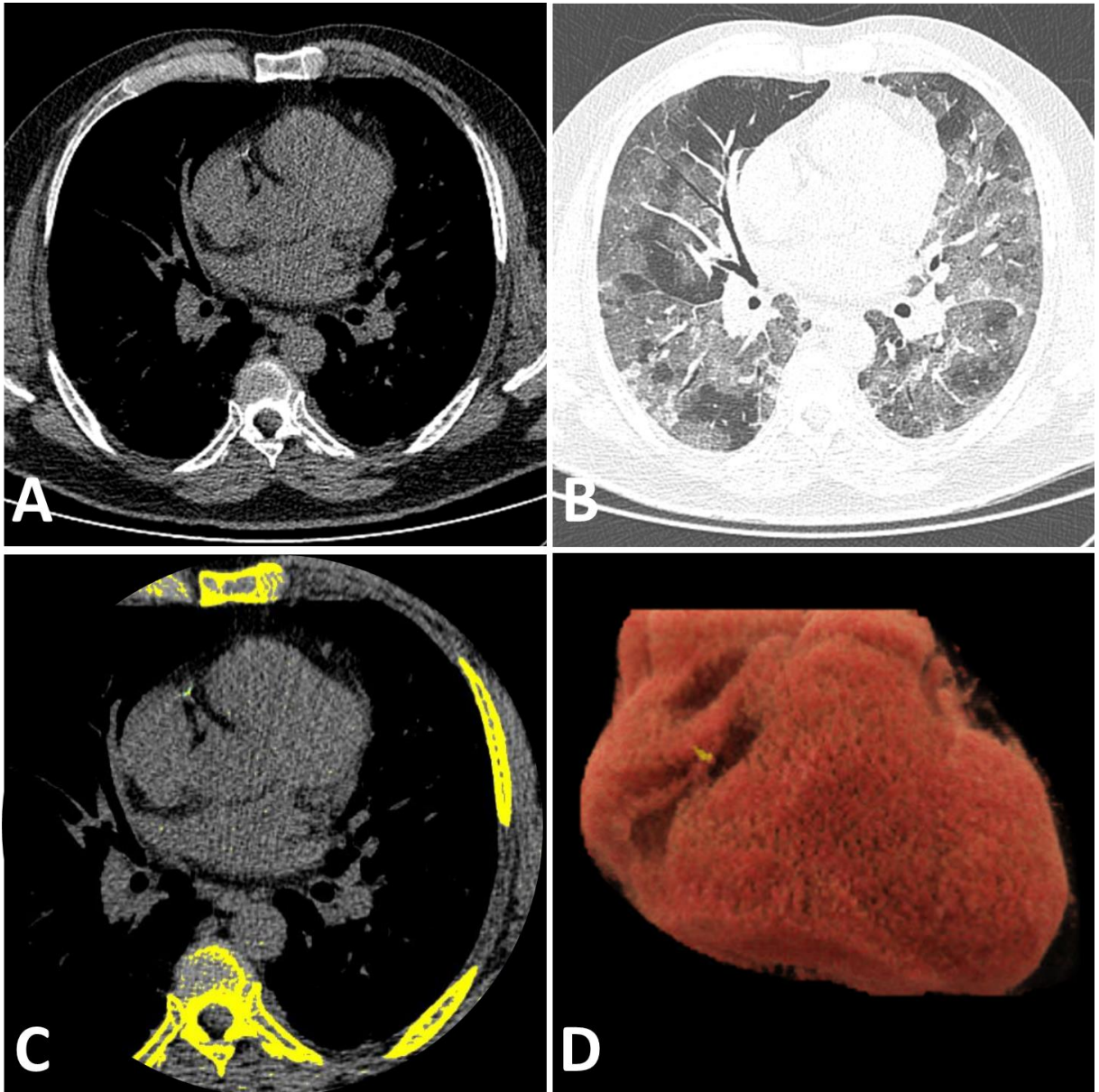


CAC significa calcificação arterial coronariana.

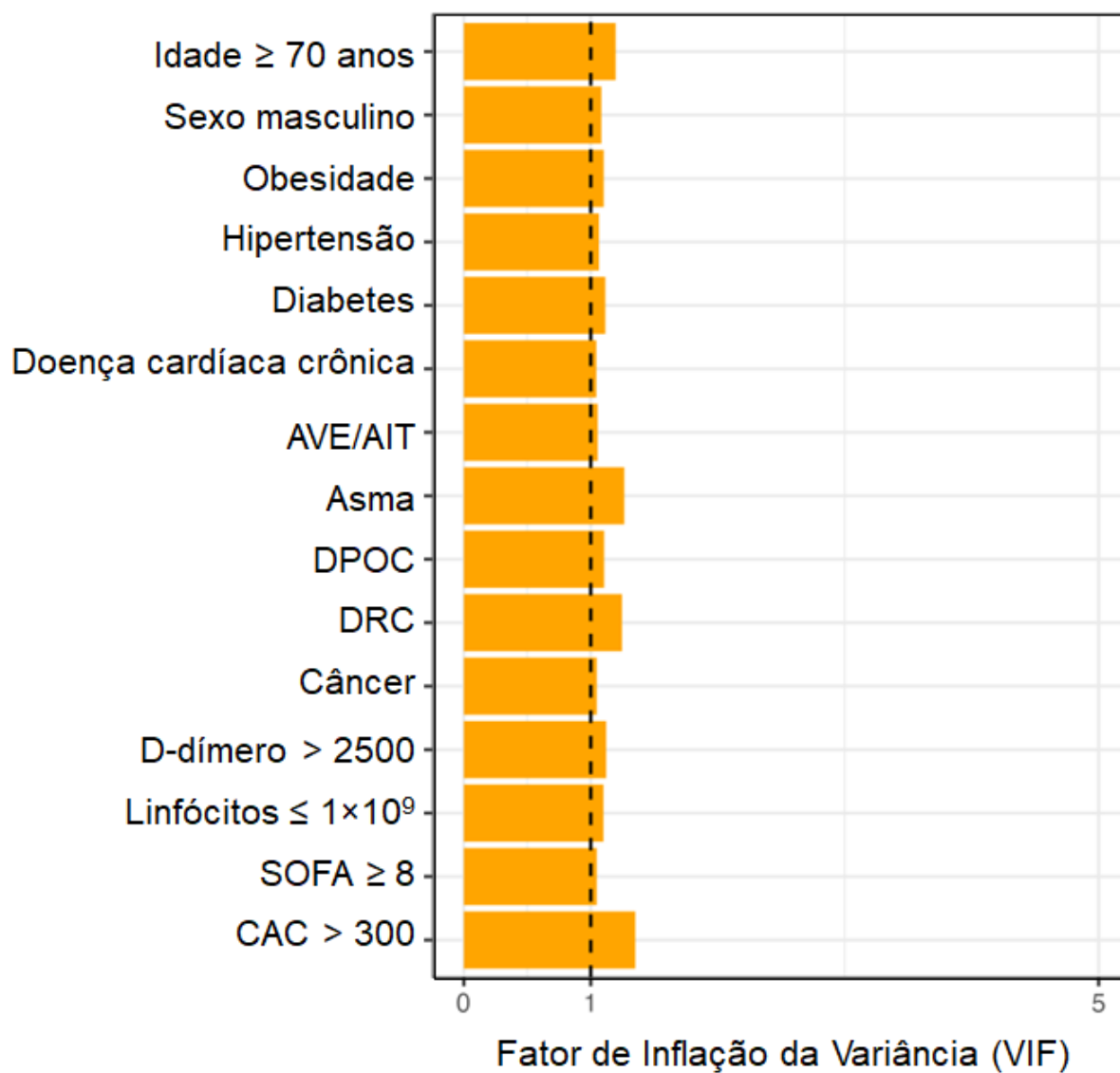
Apêndice B - Quantificação da CAC em TC de tórax não sincronizada ao ECG durante a avaliação do acometimento pulmonar pela COVID-19 em um paciente do sexo masculino, 71 anos, sem CAC. (A) Imagem axial na janela de mediastino; (B) imagem axial na janela de pulmão; (C) imagem axial na janela de mediastino com detecção semiautomática de calcificações, sem calcificações coronarianas detectáveis ao método; (D) reconstrução tridimensional ilustrando o coração.



Apêndice C - Quantificação da CAC em TC de tórax não sincronizada ao ECG durante a avaliação do acometimento pulmonar pela COVID-19 em um paciente do sexo masculino, 49 anos, com CAC leve (36,6 Agatston). (A) Imagem axial na janela de mediastino; (B) imagem axial na janela de pulmão; (C) imagem axial na janela de mediastino com detecção semiautomática da calcificação arterial coronariana no território da artéria coronária direita (verde); (D) reconstruções tridimensionais ilustrando o coração e as calcificações arteriais coronarianas num padrão uniarterial.

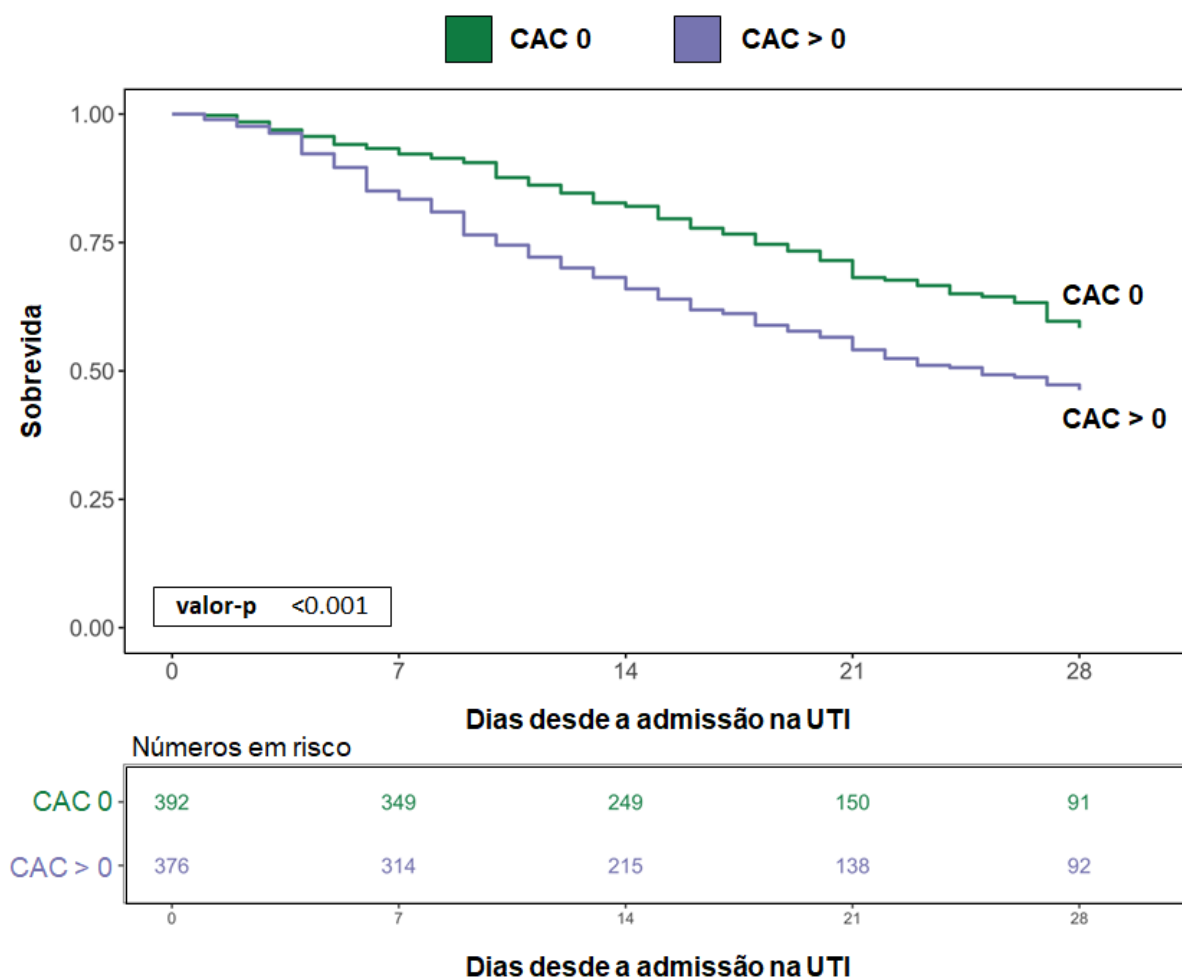


Apêndice D - Avaliação de multicolinearidade. Os valores do fator de inflação da variância (VIF) ficaram ao redor de 1. Quanto menor o valor, menor a chance de colinearidade. Valores maiores que 5 indicam existência de redundância entre as variáveis preditoras, sendo recomendada a remoção da variável.



AIT significa ataque isquêmico transitório; AVE, acidente vascular encefálico; CAC, calcificação arterial coronariana; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC, doença renal crônica; SOFA, avaliação sequencial de falência de órgãos.

Apêndice E - Curva de Kaplan-Meier para mortalidade na unidade de terapia intensiva estratificada por CAC 0 e CAC > 0. Teste Log Rank ($p < 0,001$).



CAC significa calcificação arterial coronariana, UTI, unidade de terapia intensiva.

Apêndice F - Artigo publicado no *Journal of Cardiovascular Computed Tomography* (Fator de Impacto 2022: 5,4)



Correspondence

28-day prognostic value of coronary artery calcification burden in critically ill patients with COVID-19

ARTICLE INFO

Keywords
 COVID-19
 Critically ill patients
 Coronary artery disease
 Calcium score
 Non-gated chest CT
 In-hospital mortality

ABSTRACT

Background: From pathophysiological mechanisms to risk stratification, much debate and discussion persist regarding the coronary artery disease as a risk factor for adverse outcomes in patients with COVID-19. Therefore, the aim of this study was to investigate the role of coronary artery calcification (CAC) burden by non-gated chest computed tomography (CT) for the prediction of 28-day mortality in critically ill patients with COVID-19 admitted to intensive care unit (ICU).

Methods: Consecutive critically ill adult patients with acute respiratory failure due to COVID-19 admitted to ICU who underwent non-contrast non-gated chest CT performed for pneumonia assessment between March and June 2020 (n = 768) were identified. Patients were stratified in four groups: (a) CAC = 0, (b) CAC 1–100, (c) CAC 101–300, and (d) CAC >300.

Results: CAC was detected in 376 patients (49%), of whom 218 (58%) showed CAC >300. CAC >300 was independently associated with ICU mortality at 28 days after admission (adjusted hazard ratio [aHR] 1.79, 95% confidence interval [CI] 1.36–2.36, p < 0.001), and incrementally improved prediction of death over a model with clinical features and biomarkers assessed within the first 24h in ICU (likelihood ratio test = 140 vs. 123, respectively, p < 0.001). In the final cohort, 286 (37%) patients died within 28 days of ICU admission.

Conclusion: In critically ill patients with COVID-19, a high CAC burden quantified with a non-gated chest CT performed for COVID-19 pneumonia assessment is an independent predictor of 28-day mortality, with an incremental prognostic value over a comprehensive clinical assessment during the first 24h in ICU.

Abbreviations

CAC	coronary artery calcium
CI	confidence interval
CKD	chronic kidney disease
COVID-19	coronavirus disease 2019
CT	computed tomography
(a)HR	(adjusted) hazard ratio
ICU	intensive care unit
SAPS3	simplified acute physiology score 3
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SOFA	sequential organ failure assessment
TIA	transient ischemic attack

1. Introduction

Recent data suggested that SARS-CoV-2 stimulates a vicious innate immune pro-inflammatory response that leads to acute respiratory distress syndrome in patients with COVID-19,^{1,2} including the release of cytokines also implicated in arterial wall inflammation and atherosclerotic plaque rupture.^{3–5} This response may contribute to poor outcomes among critically ill patients with COVID-19, especially those who develop respiratory failure and require mechanical ventilation.⁶ The present study investigated the role of coronary artery calcification (CAC) burden

by non-gated chest CT for the prediction of 28-day mortality in critically ill patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit (ICU).

2. Materials and methods

We enrolled 768 consecutive patients with acute respiratory failure due to COVID-19 admitted to ICU who underwent non-gated chest CT performed for pneumonia assessment between March 30 and June 30, 2020. The Institutional Review Board approved this research and waived the informed consent. Primary outcome was defined as survival within 28 days of ICU admission. Cumulative event-free survival curves and Fine and Gray method (accounting for discharge as a competing event) was made with the following nested models: (1) clinical features; (2) + biomarkers within the first 24h of ICU admission, including Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score; (3) + CAC >300. Incremental prognostic value of each sequential model was assessed with the likelihood ratio test.

3. Results

CAC was detected in 376 patients (49%), of whom 218 (58%) showed CAC >300. When compared with patients with CAC 0, those with CAC >300 were more likely male (70% vs 50%, p < 0.001), older (70 ± 10 vs 53 ± 14 years, p < 0.001), had a higher Simplified Acute Physiology Score (SAPS3) (68 [55–77] vs 57 [47–70], p < 0.001), and a higher prevalence of diabetes, hypertension, chronic heart disease, stroke/transient ischemic attack (TIA), chronic obstructive pulmonary disease, and chronic kidney disease (CKD).

<https://doi.org/10.1016/j.jcct.2023.03.012>

Received 29 March 2023; Accepted 29 March 2023

Available online xxx

1934-5925/© 2023 Society of Cardiovascular Computed Tomography. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Please cite this article as: de Pádua Gomes de Farias L, 28-day prognostic value of coronary artery calcification burden in critically ill patients with COVID-19, *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*, <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2023.03.012>

ARTICLE IN PRESS

Correspondence

Journal of Cardiovascular Computed Tomography xxx (xxxx) xxx

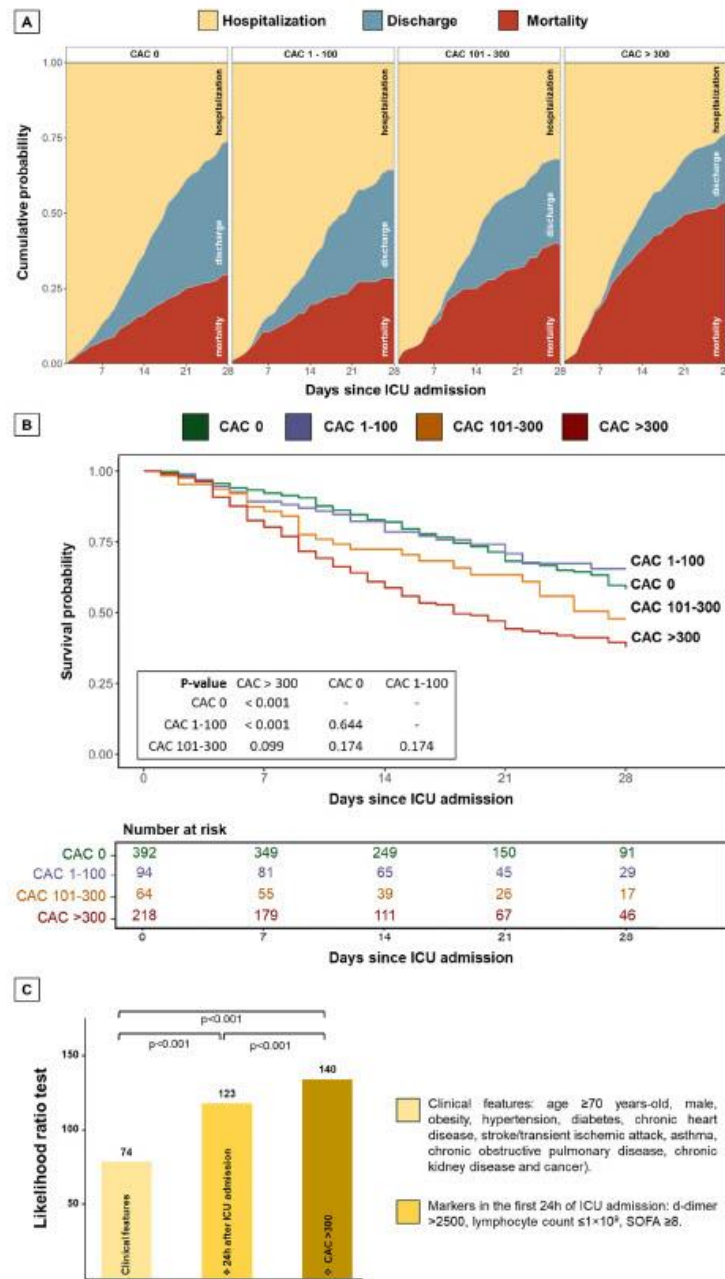


Fig. 1. (A) Cumulative incidence plots for the three possible endpoints (hospitalization, discharge, and mortality) according to CAC categories. (B) Kaplan-Meier survival analysis for in-ICU mortality stratified by increasing CAC categories. (C) Likelihood ratio test values to predict death within 28 days of ICU admission. CAC = coronary calcium calcification; ICU = intensive care unit; SOFA = sequential organ failure assessment.

ARTICLE IN PRESS

Correspondence

Journal of Cardiovascular Computed Tomography xxx (xxxx) xxx

Table 1
Cox regression analysis for the prediction of death in-ICU during follow-up of 28 days after admission.

	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	P-value	aHR (95% CI)	P-value
Clinical features				
Aged ≥ 70 years	2.06 (1.62–2.61)	<0.001	1.40 (1.08–1.82)	0.010
Male	1.05 (0.83–1.32)	0.670	0.94 (0.74–1.21)	0.678
Obesity	0.54 (0.39–0.74)	<0.001	0.78 (0.57–1.06)	0.113
Hypertension	1.28 (1.01–1.61)	0.039	0.95 (0.73–1.25)	0.741
Diabetes	1.25 (0.99–1.59)	0.064	1.01 (0.77–1.31)	0.971
CHD	1.34 (0.95–1.89)	0.095	0.99 (0.68–1.45)	0.976
Stroke/TIA	1.70 (1.04–2.79)	0.035	1.53 (0.91–2.58)	0.105
Asthma	0.90 (0.44–1.84)	0.760	1.79 (0.87–3.67)	0.114
COPD	1.08 (0.66–1.77)	0.750	0.74 (0.44–1.25)	0.265
CKD	1.77 (1.25–2.50)	0.001	1.36 (0.95–1.96)	0.091
Cancer	2.49 (1.88–3.29)	<0.001	2.16 (1.61–2.88)	<0.001
First 24h of ICU admission				
D-dimer > 2500	1.41 (1.11–1.79)	0.004	1.07 (1.38–0.83)	0.601
Lymphocyte count $\leq 1 \times 10^9$	1.83 (1.41–2.38)	<0.001	1.59 (1.21–2.07)	0.001
SOFA ≥ 8	2.82 (2.23–3.55)	<0.001	2.07 (1.62–2.64)	<0.001
CAC > 300	2.13 (1.69–2.70)	<0.001	1.79 (1.36–2.36)	<0.001

CAC = coronary artery calcium; CHD = chronic heart disease; CI = confidence interval; CKD = chronic kidney disease; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; HR = hazard ratio; aHR = adjusted hazard ratio; SOFA = sequential organ failure assessment; TIA = transient ischemic attack.

Overall, 286 (37%) patients died within 28 days of ICU admission, 273 (36%) were discharged alive from the hospital within 28 days, and 209 (27%) remained hospitalized after 28 days. The median length of ICU stay was 10 days (IQR, 6–20 days). CAC > 300 was associated with less frequent discharge and higher cumulative probability of death when compared with other groups (Fig. 1A). The risk of death in patients with CAC > 300 was significantly greater when compared with those with CAC 0 or 1–100 (Fig. 1B), which was consistent when stratified by age. Of note, younger patients (< 70 years) with CAC > 300 presented similar risk of death when compared to those with ≥ 70 years and CAC < 300 .

Clinical features (age ≥ 70 years-old, history of stroke/TIA, CKD, cancer), biomarkers within 24h after ICU admission (d-dimer, lymphocyte count, SOFA score), and CAC > 300 were associated with risk of death. In the multivariate Cox regression analysis, CAC > 300 , age ≥ 70 years-old, history of cancer; lymphocyte count $\leq 1 \times 10^9$ and SOFA ≥ 8 remained a significant predictor of death (Table 1). Importantly, CAC > 300 incrementally improved prediction of death over the model with clinical features and biomarkers assessed within 24h after ICU admission (Fig. 1C).

4. Discussion

The present study was the first to find a relationship between CAC burden and mortality in a large cohort of critically ill patients with COVID-19. In this population, we found that: (1) the presence of CAC was common, more often > 300 ; (2) higher CAC score was associated with an increased adjusted risk of 28-day mortality; (3) CAC burden added an incremental prognostic value over a comprehensive clinical assessment during the first 24h in ICU, even when considering acute biomarkers of organ dysfunction and morbidity.

The presence and extent of CAC has been shown to be independently associated with the risk of COVID-19 in-hospital mortality, but not traditional cardiovascular risk factors and previous comorbidities. Since critically ill patients with COVID-19 are likely to undergo non-gated chest CT and the prevalence of CAC seems to be high in this population (49%), our findings support that CAC quantification better inform patient care and the risk of death in this clinical setting, warranting appropriate preventive therapy.

These results must be interpreted in the context of some study limitations, mostly related to its retrospective design and inclusion criteria. Therefore, a selection bias might have occurred, limiting the extrapolation for the entire population.

5. Conclusion

In critically ill patients with COVID-19, CAC burden quantified with a non-gated chest CT performed for pneumonia assessment has an incremental prognostic value for death over a comprehensive clinical assessment in the first 24h of ICU.

Funding

The entire financial support for the study was delivered by participating departments. No external funding was used for coverage of expenditures.

Data availability

The data underlying this article will be shared on reasonable request to the corresponding author.

Declaration of competing interest

J.C.F. reports personal fees from Medtronic, outside the submitted work. All other authors had no disclosures to declare.

References

- de Luca A, Smeekens SP, Casagrande A, et al. IL-1 receptor blockade restores auto-phagy and reduces inflammation in chronic granulomatous disease in mice and in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(9):3526–3531.
- Renieris G, Karakike E, Gkavogianni T, et al. IL-1 mediates tissue-specific inflammation and severe respiratory failure in COVID-19. *J Innate Immun*. 2022;14(6):643–656.
- Gales J, Armstrong J, Gadadon P, et al. Interleukin-1 β in coronary arteries of patients with ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(8):1000–1006.
- Satterthwaite G, Francis SE, Suvarna K, et al. Differential gene expression in coronary arteries from patients presenting with ischemic heart disease: further evidence for the inflammatory basis of atherosclerosis. *Am Heart J*. 2005;150(3):488–499.
- Morton AC, Rothman AMK, Greenwood JP, et al. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study. *Eur Heart J*. 2015;36(6):377–384.
- Ferreira JC, Ho YL, Besen BAMP, et al. Protective ventilation and outcomes of critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1).

Lucas de Pádua Gomes de Farias*

Institute of Radiology, University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, SP, Brazil

Antonildes Nascimento Assuncao-Jr

Heart Institute, University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, SP, Brazil

José de Arimatéia Batista Araújo-Filho

Sírio-Libanês Hospital, Sao Paulo, SP, Brazil

Eduardo Kaiser Ururahy Nunes Fonseca

Heart Institute, University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, SP, Brazil

Daniel Giunchetti Strabelli

Institute of Radiology, University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, SP, Brazil

Marcio Valente Yamada Sawamura

Institute of Radiology, University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, SP, Brazil

Sírio-Libanês Hospital, Sao Paulo, SP, Brazil

Giovanni Guido Cerri

Institute of Radiology, University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, SP, Brazil

ARTICLE IN PRESS

Correspondence

Heart Institute, University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, SP, Brazil
Srio-Libanês Hospital, Sao Paulo, SP, Brazil

Juliana Carvalho Ferreira
Heart Institute, University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, SP, Brazil
Intensive Care Unit, AC Camargo Cancer Center, Sao Paulo, SP, Brazil

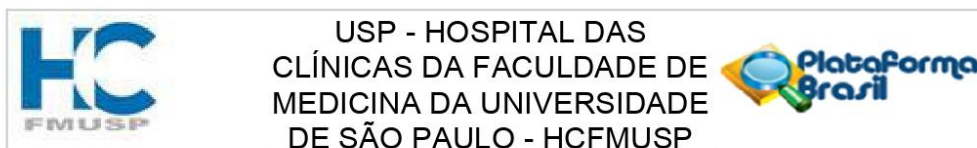
Cesar Higa Nomura
Institute of Radiology, University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo,
SP, Brazil

Journal of Cardiovascular Computed Tomography xxx (xxxx) xxx

Heart Institute, University of Sao Paulo Medical School, Sao Paulo, SP, Brazil
Srio-Libanês Hospital, Sao Paulo, SP, Brazil

* Corresponding author. Institute of Radiology, University of Sao Paulo
Medical School, Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 75, Cerqueira César,
São Paulo, SP, 05403-010, Brazil.
E-mail address: lucas.padua@hc.fm.usp.br (L. de Pádua Gomes de
Farias).

Apêndice G - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: CARACTERÍSTICAS E DESFECHOS DE PACIENTES COM COVID-19 INTERNADOS EM UTI: ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO

Pesquisador: Juliana Carvalho Ferreira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 31382620.0.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.417.467

Apresentação do Projeto:

No documento denominado SUBPROJETO_DOUTORADO_LUCAS.pdf, a emenda enuncia "Ainda não existe na literatura brasileira uma análise consistente do SARS-CoV-2 em pacientes críticos nas unidades de terapia intensiva no Brasil, principalmente aqueles que correlacionam os achados radiológicos pulmonares e cardiovasculares com a faixa etária, sexo e grupos de risco mais acometidos, características clínicas e laboratoriais da doença, dias de internação, parâmetros de ventilação mecânica, fatores prognósticos e análise de sobrevida. Isso impossibilita a avaliação de possíveis particularidades em uma dada população específica e que, eventualmente, possam alterar conceitos das práticas clínicas e o enfrentamento da doença. Os estudos retrospectivos disponíveis na literatura internacional, e que avaliaram o desfecho de pacientes (alta hospitalar, admissão em UTI ou óbito), também não apresentaram uma população homogênea para análise quantitativa e/ou qualitativa do parênquima pulmonar, incluindo pacientes ambulatoriais e/ou hospitalizados (enfermarias e UTI), sem uma análise extensiva de condições clínicas, laboratoriais e ventilatórias dos pacientes durante o tempo de internação. Um estudo prospectivo multicêntrico com 120 pacientes consecutivos submetidos à tomografia computadorizada avaliou quantitativamente as opacidades em vidro fosco e consolidações no parênquima pulmonar, porém devido aos dados clínicos não uniformes, os desfechos avaliados foram apenas intubação / ventilação mecânica invasiva. Já os achados radiológicos cardiovasculares, principalmente o efeito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br