

Os impactos da COVID-19 no sistema cardiovascular e suas implicações prognósticas

The impacts of COVID-19 on the cardiovascular system and its prognostic implications

DOI:10.34117/bjdv7n8-374

Recebimento dos originais: 07/07/2021

Aceitação para publicação: 16/08/2021

Sarah Godoi de Carvalho

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília — UniCEUB
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: sarah.godoi@sempreceub.com

Regina Tavares Carmona

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília — UniCEUB
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: regina.carmona@sempreceub.com

Bruno Carrijo Ramos

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília — UniCEUB
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: bruno.ramos@sempreceub.com

Aline Rocha Oliveira

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília — UniCEUB
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: aline.rocha@sempreceub.com

Juliana Barrozo Fernandes Borges

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília — UniCEUB
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: juliana.bb@sempreceub.com

Gabriela Strini Pereira

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília — UniCEUB
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: gabriela.strini@sempreceub.com

Marina Toscano Silveira

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília — UniCEUB

Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: ninahtoscano@sempreceub.com

Sofia Prado

Estudante de Medicina, pelo Centro Universitário de Brasília
Instituição: Centro Universitário de Brasília — UniCEUB
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: sofia.prado@sempreceub.com

Alexandre Sampaio Rodrigues Pereira

Especialista em Saúde Mental pela Universidade Estácio de Sá
Instituição: Centro Universitário de Brasília — UniCEUB
Endereço: SEPN 707/907, Asa Norte - Brasília, DF, CEP: 70790-075
E-mail: prof.alexandresampaio@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: Sabe-se que o COVID19 pode ter efeitos sistêmicos, em que o enfoque maior está nas complicações pulmonares. Entretanto, deve-se avaliar também as implicações do SARS-COV 2 no sistema cardiovascular, bem como seu mecanismo patológico e impactos cardíacos e circulatórios. **METODOLOGIA:** O presente estudo compreende em uma revisão integrativa da literatura, cuja busca foi feita nas bases de dados PUBMED, SciELO e BVS, utilizando os descritores “cardiovascular system”, “COVID-19” e “Prognosis”. Foram incluídos artigos em Inglês e Português, publicados a partir de 2020. **RESULTADOS:** Foram encontrados 81 artigos, tendo sido selecionados 29 a partir dos critérios de inclusão e exclusão, cujas informações possuíam relação com a temática. **DISCUSSÃO:** A infecção por COVID 19 e o aparelho cardiovascular estão intimamente relacionados, pois a presença de lesões prévias no coração pode levar a um pior prognóstico no curso da infecção, a doença pode causar lesões micro e macroscópicas no tecido cardíaco. **CONCLUSÃO:** Assim, a elucidação em relação às consequências do novo coronavírus ainda devem ser estudadas com mais ímpeto, pois muito se sabe em relação às consequências pulmonares, porém, ainda deve-se desenvolver uma base de estudos maior em relação às alterações cardiovasculares, de forma a melhorar o prognóstico geral.

Palavras-chave: “sistema cardiovascular”, “COVID-19” e “Prognóstico”.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The COVID-19 virus may have systemic effects on the human body, with the greatest focus on pulmonary complications. However, the SARS-COV 2 implications on the cardiovascular system should be also evaluated, such as its pathological mechanism and cardiac and circulatory effects. **METHODOLOGY:** The present study consists of an integrative literature review, carried out in the PUBMED, SciELO, and BVS databases, using the descriptors “cardiovascular system”, “COVID-19” and “Prognosis”. Articles in English and Portuguese published since 2020 were included. **RESULTS:** 81 articles were found, 29 of which were selected based on the inclusion and exclusion criteria, whose information was important to compose the article. **DISCUSSION:** The infection due to COVID-19 and the cardiovascular apparatus are intimately related because the presence of previous lesions in the heart might take to a were prognosis on the course of the infection, the diseases can cause micro and macroscopic lesions on the cardiac tissue. **CONCLUSION:** Therefore, the elucidation

about the consequences of the new coronavirus still have to be studied with more impetus, because a lot is known in relation to the pulmonary consequences, but, there's a need to develop a bigger base of studies when treating the cardiovascular alterations, to improve the therapeutic and the general prognosis.

Keywords: “cardiovascular system”, "COVID-19" e “Prognosis”.

1 INTRODUÇÃO

A Covid-19 (*COronaVirus Disease 2019*) teve seu primeiro caso documentado na província chinesa de Wuhan, em dezembro de 2019. Sua disseminação ocorreu de forma extremamente acelerada até que, no dia 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou pandemia em razão do novo Coronavírus. Sabe-se que, até aquela data, mais de meio milhão de pessoas já tinham morrido, vítimas desse vírus (CARRILLO-ESPER, et al., 2020; GARCÍA-SAAVEDRA, et al., 2020). O SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*) é o vírus responsável pela infecção. Esse vírus utiliza uma de suas proteínas estruturais, denominada proteína spike (S), para invadir a célula hospedeira, cuja interação ocorre com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), que está presente na membrana celular (SHARMA, 2021).

O ECA-2 está expresso em vários órgãos e tecidos, como pulmões, sobretudo nos pneumócitos do tipo II, trato gastrointestinal, rins, fígado e miocárdio. Com isso, as manifestações clínicas da Covid-19 são muito variáveis, visto que o vírus é capaz de invadir diversos tipos celulares. O paciente pode apresentar desde quadros mais leves, caracterizados pela presença de febre, tosse, disenteria e anosmia, até quadros mais graves, em que existe a possibilidade de se desenvolver insuficiência respiratória e trombozes (SHARMA, 2021; ÖZTÜRK, 2020). Concomitante a isso, apesar do alvo principal do SARS-CoV-2 consistir no sistema respiratório, vários estudos têm relatado o envolvimento cardiovascular como um fator relevante no curso da doença, cujos possíveis sintomas incluem taquicardia, bradicardia, lesões miocárdicas e arritmias. O acometimento cardíaco e vascular pode decorrer da ação direta do vírus ou do uso de anti-inflamatórios e antivirais — fármacos que fazem parte do tratamento da doença (SHI, 2021; HO, 2020).

O prognóstico dos pacientes com a Covid-19 pode variar bastante de acordo com o comprometimento cardiovascular. Estudos mostraram que indivíduos com deficiências cardíacas prévias e níveis elevados de troponina possuem uma maior probabilidade de desenvolverem quadros graves. Em decorrência disso, esses pacientes estão mais

suscetíveis a procedimentos invasivos, leitos de UTI e, por conseguinte, óbito. (SHAH P, et al. 2020). Outro ponto importante se refere a pacientes previamente hígidos que passam a apresentar manifestações cardíacas e vasculares após a progressão da infecção pelo SARS-CoV-2, com alterações micro e macroscópicas na estrutura miocárdica (HO SY, et al. 2020).

Ressalta-se que as mudanças nos aparelhos respiratório e digestório, bem como suas repercussões, estão bem consolidadas, porém pouco se sabe sobre as consequências da infecção por SARS-CoV-2 no coração (ÖZTÜRK R, 2020). É de suma importância a realização de estudos que visem elucidar os mecanismos patológicos envolvidos nas alterações do sistema cardiovascular. Dessa forma, o presente artigo tem por objetivo contribuir para um melhor entendimento acerca dos impactos do novo coronavírus no miocárdio e na circulação, além de abordar as possíveis implicações prognósticas.

2 METODOLOGIA

Elaborou-se uma revisão de literatura integrativa com o objetivo de analisar os efeitos do vírus SARS-CoV-2 no sistema cardiovascular, bem como descrever os mecanismos patogênicos envolvidos e as implicações no prognóstico do paciente. Utilizou-se a estratégia PICO para formulação da pergunta norteadora, direcionamento da busca bibliográfica e definição dos descritores, dos delimitadores (operadores booleanos) e das bases de dados.

O presente trabalho foi feito durante os meses de maio e junho de 2021. A coleta de informações foi realizada a partir das bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMED), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Empregaram-se os termos de busca referentes aos Descritores em Ciências da Saúde e aos Medical Subject Headings (DeCS/MeSH). Além disso, os operadores booleanos “AND” e “OR” foram utilizados a fim de relacionar os descritores.

Durante a pesquisa na base de dados MEDLINE/PubMED, utilizou-se a ferramenta de busca avançada, combinando os descritores “cardiovascular system”, “COVID-19” e “Prognosis)por meio do operador booleano restritivo “AND”. Foram aplicados os filtros para textos completos e gratuitos, cujos estudos configuraram ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises, redigidos em inglês, espanhol e português, publicados há um ano. Na plataforma da BVS, por sua vez, também se implementaram os três descritores supracitados, além da busca avançada e do operador “AND”. Adotou-

se os filtros que incluíam apenas textos completos, cujos assuntos principais figuravam o sistema cardiovascular, as doenças cardiovasculares e o betacoronavírus, com intervalo de publicação entre 2020 e 2021. Por fim, na SciELO, o descritor “betacoronavirus” foi incorporado à pesquisa, bem como o operador aditivo “OR”. Nessa ocasião, não foram utilizados filtros ou restrições de idioma.

Foram encontrados um total de 81 artigos, sendo 43 obtidos na BVS, 13 na base de dados SciELO e 25 na MEDLINE/PubMED. Após análise rigorosa dos títulos e resumos, foram selecionados 28 artigos para compor o estudo, sendo feita a leitura de todos esses na íntegra. Os critérios de exclusão consistiram em artigos com acesso restrito e publicados em períodos anteriores a 2020, cujas informações fornecidas não corroboravam para a temática da análise pretendida.

3 RESULTADOS

Em um total de 81 artigos, obtidos por meio de três bases de dados, os 29 selecionados para a confecção do estudo foram organizados de acordo com título, autoria, ano de publicação e achados mais importantes, conforme a tabela 1. Todos os estudos são recentes, publicados entre os anos de 2020 e 2021.

Tabela 1: Estudos sobre os Impactos da COVID-19 no Sistema Cardiovascular e suas implicações prognósticas

Título	Autoria	Ano de Publicação	Achados mais importantes
Understanding Viral Infection Mechanisms and Patient Symptoms for the Development of COVID-19 Therapeutics.	CHOI, H.M. et al.	2021	Como não há tratamento licenciado para COVID-19, uma associação entre antivirais e anti-inflamatórios vem sendo utilizada. Proteínas recombinantes terapêuticas têm sido estudadas, na busca de seus efeitos anti-inflamatórios. O inibidor de serina protease, inibidores da ativação do complemento e moduladores da expressão de enzima conversora de angiotensina tipo 2 - ECA2, também estão sendo estudados. Assim, é necessário compartilhar informações de estudos e ensaios sobre os medicamentos e seus potenciais terapêuticos.
Cardiac Biomarker Abnormalities Are Closely Related to Prognosis in Patients with COVID-19.	TUO, H. et al.	2021	Os biomarcadores cardíacos servem de alerta precoce em pacientes com COVID-19, e o monitoramento desses biomarcadores em pacientes infectados deve ser iniciado a partir do 11º dia de doença.
The cardiovascular disorders and prognostic cardiac	SHI, X. et al.	2021	O estudo conclui que a compreensão das doenças cardíacas associadas com a infecção pelo SARS-CoV-

biomarkers in COVID-19.			2, pode prever o resultado clínico e mais conhecimento sobre respostas ao tratamento que sejam mais racionais.
COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica.	BRANDÃO, S.C.S et al.	2020	O COVID-19 parece ter o mesmo receptor TLR4 como as Doenças Cardiovasculares e Síndromes Metabólicas, e a ativação inadequada desse receptor leva a resposta imunológica exagerada. Enquanto se espera a vacina, o melhor tratamento é aquele de melhoria cardiovascular e condições metabólicas, além daqueles que reduzem a replicação viral, risco de trombose e inflamação exagerada.
Cardiovascular molecular mechanisms of disease with COVID-19.	FOO, R. et al.	2020	Descoberta sobre o impacto dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores do receptor de angiotensina e anti-inflamatórios não esteroidais como fator de suscetibilidade e prognóstico da COVID-19, tem impacto direto na abordagem.
COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options.	GUZIK, T.J. et al.	2020	Embora a enzima conversora de angiotensina 2 seja importante para a invasão viral, não há evidência que os inibidores de ECA ou bloqueadores do receptor de angiotensina levem a um pior prognóstico, ou seja, os pacientes não devem interromper uso desses medicamentos. Ademais, os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona podem ser benéficos na infecção por COVID-19. Monitorar dano cardíaco e coagulação precocemente pode ser importante para um melhor prognóstico.
COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas.	ANGHEBEM, M.I. REGO, F. G. M.; PICHETH, G.	2020	A hiperglicemia e as alterações metabólicas causadas pelo SARS-CoV-2, levam a alterações imunológicas e favorecem um ambiente inflamatório, o que predispõe infecções severas e difíceis de tratar.
Manifestaciones extrapulmonares de la infección por SARS-CoV-2.	CARRILLO-ESPER, R. et al.	2020	A infecção pelo SARS-CoV-2 possui várias formas de apresentação. As alterações relacionadas ao SNC incluem: tontura, cefaléia e alteração do estado de alerta. As manifestações ligadas ao sistema cardiovascular são: elevação de biomarcadores e miocardite. Quanto ao Sistema Gastrointestinal: náusea, diarreia, vômitos, anorexia. Já as manifestações cutâneas: exantemas maculopapulares, livedo reticular, entre outros. Diante disso, os profissionais devem estar atualizados sobre as distintas formas de apresentação que essa doença pode ter.
Effect of coronavirus infection on the human heart: A scoping review.	HO, J.S. et al.	2020	O estudo possibilitou destacar as maneiras pelas quais o novo coronavírus afeta o sistema cardiovascular e interage com doenças já pré-existentes.
COVID-19: pathogenesis, genetic polymorphism,	ÖZTÜRK, R. et al.	2020	São diversas as complicações ocasionadas pela COVID-19. Entre elas estão: Síndrome da dificuldade respiratória aguda, condições tromboembólicas, lesões

clinical features and laboratory findings.			cardíacas, entre outros. Testes laboratoriais são de extrema importância para diagnóstico e prognóstico da doença.
Cardiovascular manifestations of COVID-19: An evidence-based narrative review.	SHARMA, Y.P. et al.	2020	A associação entre COVID-19 e alterações cardiovasculares requer um alto conhecimento para se ter um cuidado adequado. Diante disso, enquanto não há um tratamento específico, continuará apenas sintomático.
Potential Anti-COVID-19 Therapeutics that Block the Early Stage of the Viral Life Cycle: Structures, Mechanisms, and Clinical Trials.	AL-HORANI, R.A. et al.	2020	A terapêutica analisada aborda pequenas moléculas e macromoléculas de polissacarídeos sulfatados, polipeptídios e anticorpos monoclonais. A terapia tem como foco proteínas virais e/ou do hospedeiro, entre outros. Sendo os mais frequentes a proteína viral <i>spike</i> , a Enzima de Conversão da Angiotensina tipo 2 no hospedeiro, entre outras. O estudo busca abordar detalhes atualizados desse tratamento.
Cardiovascular Complications Associated with COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies.	SAMIDURAI, A. et al.	2020	A progressão da COVID-19 com complicações cardiovasculares leva a necessidade do desenvolvimento de novos medicamentos em paralelo com medicamentos já aprovados, para evitar um aumento dessas complicações.
COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: Qual a Inter-Relação?	SCHOLZ, J.R. et al.	2020	Com os dados do estudo o raciocínio é de que pacientes tabagistas ou com DPOC são mais suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2. Diante disso, o papel do Sistema Renina-angiotensina depende da expressão da Enzima Conversora de angiotensina tipo 2 (ECA-2) no epitélio respiratório, assim, mecanismos celulares desencadeados pelos receptores nicotínicos promovem entrada e proliferação da COVID-19 por meio da co-expressão da ECA-2.
Cardiovascular implications of SARS-CoV-2 infection: A literature review.	GARCÍA-SAAVEDRA, M.B. et al.	2020	O COVID-19 constitui uma ameaça àqueles pacientes portadores de doenças cardiovasculares, com altas taxas de morbidade e mortalidade. Ainda não há total compreensão sobre os mecanismos, porém sabe-se que há papel da alta carga inflamatória, mas ainda há muito a ser estudado.
Cardiovascular system and COVID-19: perspectives from a developing country.	KUNAL, S. et al.	2020	Comorbidades cardiovasculares são comuns em pacientes com COVID-19 e têm sido associadas a piores prognósticos, o que explica a necessidade de monitoramento precoce e detalhado.
Cardiovascular complications and its impact on outcomes in COVID-19.	KUNAL, S. et al.	2020	Epidemiologicamente, estudos sugerem que as complicações cardiovasculares são comuns em pacientes com COVID-19, mas o mecanismo exato ainda não está tão evidente. O tratamento mais utilizado é focado no prolongamento do intervalo QT.

COVID-19: Dados Atualizados e sua Relação Com o Sistema Cardiovascular.	FERRARI, F.	2020	Paciente idosos portadores de doenças cardiovasculares infectados pelo SARS-CoV-2 podem apresentar pior prognóstico, sendo essencial que os protocolos de prevenção ao COVID-19 sejam fomentados.
Cardiac manifestations in COVID-19 patients— A systematic review.	SHAFI, A.M.A. et al.	2020	A literatura demonstra a existência de relação entre gravidade da COVID-19 e a doença cardiovascular, as manifestações clínicas são de extrema importância e incluem: fibrilação atrial, insuficiência cardíaca e choque cardiogênico. O uso de biomarcadores cardíacos específicos demonstrou valor prognóstico, e níveis elevados aumentam a chance de mortalidade. Os médicos devem estar cientes dessa relação, das manifestações e das investigações que podem mudar o quadro do paciente.
Prognostic Value of Elevated Cardiac Troponin I in Hospitalized Covid-19 Patients.	SHAH, P. et al.	2020	A lesão miocárdica é frequente em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, sendo um preditor para piores prognósticos.
Will the COVID-19 Pandemic Change National Security and Healthcare in the Spectrum of Cardiovascular Disease?	SZYMANSKI, F.M. et al.	2020	O efeito a longo prazo da pandemia em termos de saúde só vai poder ser mensurado após o retorno ao que pode ser chamado de “novo normal”.
Covid-19 and cardiovascular risk: Susceptibility to infection to SARS-CoV-2, severity and prognosis of Covid-19 and blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. An evidence-based viewpoint.	CAPPUCCIO, F.P. et al.	2020	Pacientes portadores de doenças renais ou cardiovasculares podem apresentar excesso de risco e vigilância, sendo necessário o desenvolvimento de mais pesquisas para entender a relação de causalidade. Além disso, nem inibidores da enzima conversora de angiotensina, nem bloqueadores dos receptores de angiotensina estão relacionados com maior risco e gravidade da infecção por SARS-Cov-2, ou seja, as evidências não apoiam a descontinuação desses medicamentos.
A close-up on COVID-19 and cardiovascular diseases.	LI, G. et al.	2020	Na infecção por COVID-19, muita atenção deve ser direcionada aos pulmões e ao coração, principalmente, naqueles pacientes com sintomas cardiovasculares, a identificação precoce, e a busca pela manutenção eletrofisiológica e hemodinâmica é importante para o prognóstico.
The Science Underlying COVID-19: Implications for	LIU, P. et al.	2020	O envolvimento cardiovascular é nítido na infecção por COVID-19, assim, uma conduta expectante pode melhorar o prognóstico.

the Cardiovascular System.			
COVID-19 and Major Organ Thromboembolism: Manifestations in Neurovascular and Cardiovascular Systems.	PILLAI, P. et al.	2020	A presença de trombose em vários sistemas orgânicos aponta para a questão de que o tromboembolismo é um componente da patogênese dessa doença, sendo o principal fator para morbidade e mortalidade. Ademais, os valores de D-dímero podem ser usados como marcador precoce, visto que, está aumentado mesmo no estado pré-sintomático.
A Systematic Review of the Cardiovascular Manifestations and Outcomes in the Setting of Coronavirus-19 Disease.	THAKKAR, S. et al.	2020	O estudo revelou manifestações cardiovasculares com potenciais tratamentos e prevenção, mas ainda há a necessidade de mais estudos para compreender o efeito da COVID-19 no miocárdio e na vasculatura, a fim de melhorar a morbimortalidade.
COVID-19: relación entre enzima convertidora de angiotensina 2, sistema cardiovascular y respuesta inmune del huésped.	BEVACQUA, R.J. et al.	2020	A enzima conversora de angiotensina 2 tem papel importante na infecção pela COVID-19. Pacientes com mais de 60 anos e doenças crônicas pré-existentes apresentam piores prognósticos se infectados. Atualmente, não há um tratamento específico para COVID-19, e a vacina baseada na proteína S e na infusão de rhECA2 pode se tornar uma das abordagens mais promissoras e melhorar os prognósticos. O mecanismo de lesão cardíaca ainda não está evidente, mas acredita-se que há relação entre o dano direto causado pelo vírus e as citocinas da resposta imune do hospedeiro.
COVID-19 and the heart: An update for clinicians.	GOHA, A. et al.	2020	O SARS-CoV-2 pode afetar o sistema cardiovascular direta/indiretamente, levando a lesão aguda do miocárdio, insuficiência cardíaca, entre outros. Ademais, alguns medicamentos sob investigação para o tratamento da infecção causada por esse vírus podem, também, ter efeitos adversos no coração. Assim, o papel do SRAA na entrada viral mostra que é pertinente considerar o impacto de medicamentos que modulam esse sistema. Ou seja, abordar essas questões é importante para o manejo ideal do paciente.

Fonte: Própria

4 DISCUSSÃO

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA envelopado de alta transmissibilidade. Vários estudos estão sendo desenvolvidos acerca do tempo de sobrevivência desse microrganismo fora do hospedeiro, bem como de suas formas de transmissão e, com isso, objetiva-se controlar a doença, uma vez que o vírus tem se espalhado exponencialmente na comunidade (KUNAL, 2020). A transmissão desse novo vírus pode ocorrer por meio

das vias respiratórias a partir da inspiração de aerossóis e de gotículas decorrentes de espirros, tosse e fala de pessoas infectadas. A COVID-19 tem uma alta taxa de mortalidade em algumas populações, os chamados grupos de risco. Entre eles, estão os idosos, os diabéticos, os hipertensos e os indivíduos portadores de outras comorbidades (SZYMANSKI, 2020).

Além do acometimento de vias aéreas e pulmões, o sistema cardiovascular está frequentemente envolvido na doença, evidenciado na liberação de troponina altamente sensível e peptídeos natriuréticos, que possuem valor prognósticos, principalmente naqueles que apresentam aumento contínuo, juntamente com citocinas, como a interleucina-6 (CHOI, 2021). Existem vários mecanismos de lesão efetuados em diferentes órgãos. Assim, o ECA-2 é atualmente considerado um elemento molecular chave na elucidação da patogênese da COVID-19 (PILLAI, 2020; KUNAL, 2020), em que os tecidos cardíacos e pulmonares são órgãos-alvo importantes. A hipoxemia, a dificuldade respiratória e as tempestades inflamatórias, causadas pelo vírus, têm efeitos adversos no coração, devendo-se atentar aos danos cardiovasculares induzidos pelo SARS-CoV-2, que serão abordados a seguir (CHOI, 2021).

4.1 PATOGÊNESE DO SARS-COV-2 NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

Até o presente momento, ainda não há total conhecimento acerca do mecanismo patogênico do SARS-CoV-2 no sistema cardiovascular, porém existem algumas hipóteses que, a partir da análise de como o vírus se comporta com o sistema, buscam explicar a fisiopatologia baseando-se em aspectos como: invasão viral direta no miocárdio; lesão cardíaca aguda provocada por hipoxemia; resposta imunomediada, que atua em conjunto com as citocinas; e cardiomiopatia por estresse oxidativo (KUNAL et al., 2020).

O principal mecanismo que relaciona os eventos cardiovasculares à infecção pelo SARS-CoV-2 é a interação de cunho obrigatório do vírus com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), que está superexpressa nas células β do pâncreas e expressa na membrana plasmática de pneumócitos, cardiomiócitos, hepatócitos, neurônio, assim como nas de células do sistema endotelial e do trato gastrointestinal (ANGHEBEM, REGO e PICHETH, 2020; BARBOSA et al., 2021). O novo coronavírus possui uma proteína estrutural em sua superfície, conhecida como spike (S), capaz de se ligar à ECA-2 e, a partir dessa interação, o vírus consegue adentrar a célula do hospedeiro, sobretudo pela via endocítica (CAPPUCCIO; SIANI, 2020). Desse modo, o SARS-CoV-2 é capaz de invadir a célula cardíaca e, por ação direta ou indireta, ocasionar malefício

ao tecido miocárdico, incluindo dano microvascular, inflamação e lesão induzida por hipóxia (BEVACQUA e PERRONE, 2020).

O receptor ECA-2 faz parte do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Esse sistema atua como um potencializador do sistema nervoso simpático, sendo fundamental na fisiologia humana ao promover manutenção da pressão arterial e balanço hídrico, além de estar envolvido no controle da resistência vascular e da extensão de reações inflamatórias (CHOI, 2021). No interior das células cardíacas, a renina (angiotensinogenase) transforma o precursor angiotensinogênio em angiotensina I (Ang I) que, posteriormente, é convertida em angiotensina II (Ang II) pela ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), expressa nos miócitos cardíacos. Essa conversão pode ocorrer no citoplasma, sendo mediada pela renina e pela quinase, ou pode ocorrer em vesículas secretoras (BEVACQUA e PERRONE, 2020).

A Ang II, uma vez formada, interage com o receptor de angiotensina tipo 1 (AT1) e, com isso, cliva a ancoragem de ECA-2 a membrana, tornando-o livre no plasma, além de promover a liberação de aldosterona e a consequente reabsorção de água e sódio, o que aumenta a pressão arterial. Somado a isso, efeitos como inflamação, fibrose e estresse oxidativo também são induzidos. Contrapondo esses efeitos, as endopeptidases e o receptor ECA-2 convertem tanto Ang I quanto Ang II em angiotensina (1-7), gerando repercussões antagônicas ao da angiotensina II, incluindo: ação anti inflamatória e anti fibrótica, além promoverem diminuição da pressão arterial por meio da liberação de óxido nítrico (BEVACQUA e PERRONE, 2020). Portanto, o ECA-2 ajuda a neutralizar o SRAA, contribuindo para um equilíbrio dito compensatório, bem como proteção do organismo (SCHOLZ, 2020). Entretanto, a invasão do SARS-CoV-2 acarreta diminuição da expressão de ECA-2 devido ao processo de endocitose internalizar tanto o vírus quanto esse receptor. Dessa forma, tem-se o desencadeamento de intensa inflamação sistêmica, comumente observado em pacientes graves com a Covid-19, que decorre da não supressão do SRAA (CHOI, 2021; AL-HORANI, 2020). Ressalta-se que, considerando a superexpressão de ECA 2 nas células beta das ilhotas pancreáticas, a partir da infecção pelo SARS-CoV-2 ocorre uma alteração na função endócrina do pâncreas, provocando hiperglicemia (ANGHEBEM, REGO e PICHETH, 2020). Nessa situação, verifica-se a predominância da via quinase dependente, que provoca hipertrofia celular, aumento da síntese de colágeno e elevação da expressão do fator de crescimento transformador beta (TGF-beta) nos fibroblastos (BEVACQUA e PERRONE, 2020).

Outra teoria relatada como possível mecanismo da lesão cardíaca é justamente a liberação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral (TNF) (THAKKAR et. al, 2020). Essa resposta inflamatória sistêmica, associada à disfunção endotelial observada em pacientes com COVID-19, culmina em redução dos níveis de óxido nítrico, produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e aumento das moléculas de adesão pró-trombóticas. Desse modo, as ROS estimulam o fator tecidual e inibem a proteína C, o que leva a um aumento na quantidade de trombina e redução da fibrinólise, gerando um estado pró-trombótico (BARBOSA, et al., 2021). Além disso, trombose e danos a órgãos extrapulmonares são observados, confirmando que a infecção pelo novo coronavírus provoca uma resposta inflamatória intensa associada a um estado de hipercoagulabilidade e isquemia, o que pode ser observado por meio dos níveis elevados de D-dímero. Como consequência, teriam-se danos ao miocárdio (FERRARI, 2020). Contudo, há controvérsias quanto a essas informações, já que alguns autores defendem que a inflamação sistêmica, embora seja reconhecida, curiosamente, não seria a responsável pelos danos no sistema cardiovascular. Ao invés disso, a ação direta do vírus no miocárdio é que seria o fator causal determinante, e não a oclusão direta dos principais vasos coronários por trombos (PILLAI, 2020).

O tratamento implementado em indivíduos com doenças cardiovasculares pré-existentes pode conferir um risco caso apresentem a COVID-19. Dentre os fármacos utilizados, tem-se os Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) e os Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRA), eficazes em casos de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e insuficiência cardíaca. O principal mecanismo de ação dos IECA consiste em inibir a conversão de angiotensina I em angiotensina II, o que reduz a liberação de ECA-2 para a circulação sanguínea, mantendo-o ancorado à membrana e, assim, aumentando a chance do vírus SARS-CoV-2 se ligar e adentrar a célula hospedeira. Já os BRA atuam como antagonistas da angiotensina II, ao bloquearem os receptores AT1, ou seja, impedem o seu funcionamento e, nesse caso, aumentam a liberação de ECA-2, impossibilitando a invasão viral (CAPPUCCIO e SIANI, 2020). Entretanto, há estudos que afirmam que os BRA intensificam a infecção ao invés de evitar, por meio de um aumento compensatório de ECA-2 (GUZIK, et al., 2020). A partir disso, alguns especialistas questionam o seu uso concomitante à infecção pelo SARS-CoV-2, uma vez que eles podem facilitar a penetração viral, aumentando o risco da infecção. Entretanto, até o momento, as evidências são insuficientes para indicar a suspensão desses

medicamentos, considerando sua importância para os pacientes hipertensos e portadores de insuficiência cardíaca. Assim, a proteção cardiovascular ao longo do tratamento da COVID-19 é fundamental (FERRARI, 2020; GARCÍA-SAAVEDRA et al., 2020). Salienta-se, ainda, que no início da pandemia, o uso de hidroxiquina associado ou não à azitromicina foi uma das terapêuticas sugeridas, justificado pela capacidade desses medicamentos elevarem o pH do endossoma, o que compromete a replicação viral. Contudo, os estudos não apresentaram benefícios concretos e suficientes e, portanto, não é recomendado o uso desses medicamentos em pacientes com a COVID-19. Além do mais, tanto a hidroxiquina como a azitromicina alteram o QT e a associação de ambas as medicações é capaz de provocar arritmias e morte súbita (GARCÍA-SAAVEDRA et al., 2020).

Como consequência, as complicações cardiovasculares, que correspondem a 40% das mortes por COVID-19, abrangem miocardites, disfunção ventricular esquerda e tromboembolismo venoso, sendo que as mais relatadas nos estudos foram: lesão cardíaca aguda, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico, miocardite e síndrome coronariana aguda (KUNAL, et al., 2020; GOHA, et al., 2020; SAMIDURAI e DAS, 2020). É importante enfatizar que grande parte dos pacientes com lesão cardíaca aguda são pacientes mais velhos portadores de comorbidades. Além disso, foram descritas alterações no eletrocardiograma em pacientes com a COVID-19, devido às disfunções metabólicas e à inflamação sistêmica geradas pela infecção viral. Essas alterações incluem mudanças no segmento ST-T, em que há prolongamento do intervalo QT e surgimento de arritmias cardíacas (KUNAL, et al., 2020). A taquicardia foi a principal arritmia reportada, destacando-se a fibrilação atrial seguida de *flutter* atrial e, dentre as bradiaritmias, ressalta-se a bradicardia sinusal grave (SHARMA, et al., 2021; GOHA, et al., 2020; KUNAL, et al., 2020)

4.2 IMPLICAÇÕES PROGNÓSTICAS

Os fatores de risco, envolvidos no surgimento das alterações cardíacas e vasculares, foram identificados por meio de padrões no quadro clínico e na presença de comorbidades, além de outros fatores que se relacionam com o índice de mortalidade.

As comorbidades estão associadas a um pior prognóstico e, em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, configuram-se no principal fator de risco para o desenvolvimento de manifestações cardiovasculares (CAPPUCCIO; SIANI, 2020; SHAFI et al., 2020). As doenças pré-existentes mais comumente encontradas são diabetes

e disfunções cardiovasculares, como a hipertensão, que resultam em: curso mais severo da doença; complicações; morbidade; e elevada taxa de mortalidade. Ressalta-se que, a invasão viral, por meio da interação com os receptores ECA-2, implica em instabilidade vascular e risco aumentado de óbito em indivíduos hipertensos. Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e doença coronariana, tem-se uma expressão mais elevada de ECA-2 em todo o sistema cardiovascular. Em razão disso, é possível explicar a ocorrência de maior infectividade nesses pacientes, tendo em vista que o novo coronavírus utiliza tais receptores para invadir as células do hospedeiro. Observou-se, ainda, que idade mais avançada e gênero masculino conferem importante valor prognóstico, uma vez que interferem na evolução clínica, podendo culminar em complicações graves e, por conseguinte, risco aumento de óbito (GUZIK, et al., 2020).

É importante salientar que a maioria desses pacientes portadores de comorbidades são pessoas idosas, cuja gravidade e mortalidade são ainda mais acentuadas, sobretudo em indivíduos com idades acima de 65 anos (LI, 2020; FOO, 2020; SAMIDURAI e DAS, 2020). Isso ocorre devido aos idosos possuírem níveis mais baixos de receptor ECA-2 e, como consequência, maior sinalização de angiotensina II. Após a invasão viral, tem-se uma diminuição ainda mais significativa da expressão desse receptor, o que agrava o quadro clínico pela ativação desordenada do SRAA (SHA, 2020).

Diversas revisões sistemáticas e estudos apresentam-se concordantes em relação a essas condições supracitadas serem as principais predisponentes de prognóstico desfavorável em pacientes com a COVID-19. Contudo, também são referidos obesidade, doença renal crônica, doenças cerebrovasculares, câncer, doença pulmonar obstrutiva crônica e tabagismo (GUZIK,2020; GOHA, et al, 2020). Concomitante a isso, uma metanálise, que avaliou um compilado de estudos realizados no território chinês, reforçou a relação entre a presença de comorbidades e o aumento dos casos de óbito, cuja preexistência de condições cardiovasculares são particularmente relevantes e preditoras da severidade da doença em questão. Embora mais pesquisas sejam necessárias, as razões pelas quais esses pacientes apresentam taxas maiores de mortalidade incluem: o agravamento da disfunção vascular prévia, pela infecção do SARS-CoV-2; e a existência de diferentes estados basais dos pacientes (SHA, 2020). O mecanismo patogênico, abordado anteriormente, que induz estado hipercoagulável por superativação de mediadores inflamatórios e regulação negativa de ECA-2, também contribui para a justificativa do agravamento do curso clínico desses pacientes (LIU, 2020).

No que tange ao uso de IECA e de BRA, embora exista um possível aumento de receptores ECA-2, não há evidências consolidadas de que o uso destes medicamentos possa de fato estar relacionado a um pior prognóstico da doença (FERRARI, 2020). Por fim, altos níveis de biomarcadores cardíacos também podem corroborar com a análise prognóstica, incluindo o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP), a creatina quinase miocárdica (CK-MB) e a troponina I de alta sensibilidade (hs-cTnI). Ambos foram detectados em pacientes que apresentavam quadros mais graves da infecção por SARS-CoV-2, estando associados a necessidade de admissão na UTI e tendência de arritmias como possíveis complicações. Os biomarcadores hs-cTnI e NT-proBNP, que indicam dano cardíaco e estresse miocárdico, respectivamente, possuem valor prognóstico importante, uma vez que estudos apontam a correlação entre níveis aumentados desses marcadores, prognóstico reservado e elevada mortalidade. Portanto, o aumento progressivo desses indicadores biológicos cardíacos constituem um sinal de alerta (SHI, et al 2021; TUO, 2021).

Identificação precoce, tratamento oportuno e eficaz, manutenção da hemodinâmica e estabilidade eletrofisiológica são de grande significado para aliviar a doença, garantir um bom prognóstico a longo prazo e, assim, promover boa recuperação (PILLAI, 2020).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, percebe-se que existe uma relação entre o SARS-CoV-2 e as manifestações clínicas relacionados ao sistema cardiovascular, em que uma elevada percentagem das mortes por COVID-19 decorre de problemas cardiovasculares. Até o momento da confecção do presente artigo, as principais teorias aceitas na compreensão do surgimento de repercussões cardíacas e vasculares, incluem: a interação obrigatória da proteína spike com o receptor ECA 2 e a liberação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias. A presença de comorbidades pré-existentes consistem no principal fator de risco para o desencadeamento de manifestações cardiovasculares durante a evolução da doença, sendo diabetes e hipertensão as mais relatadas. No que tange aos aspectos prognósticos, observou-se que, além das comorbidade, idade avançada, gênero masculino e biomarcadores cardíacos, como hs-cTnI e NT-proBNP, conferem importante implicação prognóstica, ocasionando desfechos desfavoráveis, como complicações graves — lesão cardíaca aguda, tromboembolismo venoso, miocardite, taquicardia, entre outros — e, por conseguinte, elevada mortalidade. Salienta-se que o mecanismo de

interação entre o vírus e esse sistema não está completamente esclarecido, necessitando haver mais estudos empíricos a fim de identificar precisamente os potenciais impactos clínicos e prognósticos.

REFERÊNCIAS

AL-HORANI, Rami A.; KAR, Srabani; ALITER, Kholoud F. Potential anti-COVID-19 therapeutics that block the early stage of the viral life cycle: Structures, mechanisms, and clinical trials. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 15, p. 5224, 2020.

ANGHEBEM, M. I.; REGO, F. G. M.; PICHETH, G. COVID-19 e Diabetes: a relação entre duas pandemias distintas. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 52, n. 2, p. 1–2, 2020.

BEVACQUA, R. J.; PERRONE, S. V. COVID-19: relación entre enzima convertidora de angiotensina 2, sistema cardiovascular y respuesta inmune del huésped. *Insuficiencia Cardíaca*. V. 15, n. 2, p. 34–51, 2020.

BRANDÃO, Simone Cristina Soares et al. Severe COVID-19: understanding the role of immunity, endothelium, and coagulation in clinical practice. *Jornal Vascular Brasileiro*, v. 19, 2020.

CAPPUCCIO, F. P.; SIANI, A. Covid-19 and cardiovascular risk: Susceptibility to infection to SARS-CoV-2, severity and prognosis of Covid-19 and blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. An evidence-based viewpoint. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. V. 30, n. 8, p. 1227–1235, 2020.

CARRILLO-ESPER, Raúl et al. Manifestaciones extrapulmonares de la infección por SARS-CoV-2. *Cir Ciruj*, v. 88, n. 5, p. 654-663, 2020.

CHOI, Hyung Muk et al. Understanding viral infection mechanisms and patient symptoms for the development of COVID-19 therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 4, p. 1737, 2021.

FERRARI, F. COVID-19: Updated data and its relation to the cardiovascular system. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. V. 114, n. 5, p. 823–826, 2020.

FOO, Roger et al. Cardiovascular molecular mechanisms of disease with COVID-19. *Journal of molecular and cellular cardiology*, v. 141, p. 107, 2020.

GARCÍA-SAAVEDRA, M. B. et al. Implicaciones cardiovasculares de la infección por SARS-CoV-2: revisión de literatura. *Medwave*. V. 20, n. 7, 2020.

GOHA, Ahmed et al. COVID-19 and the heart: An update for clinicians. *Clinical Cardiology*. V.43, n. 11, p. 1216-1222, 2020.

GUZIK, Tomasz J. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular research*, v. 116, n. 10, p. 1666-1687, 2020.

HO, Jamie SY et al. Effect of coronavirus infection on the human heart: A scoping review. *European journal of preventive cardiology*, v. 27, n. 11, p. 1136-1148, 2020.

KUNAL, S. et al. Cardiovascular complications and its impact on outcomes in COVID-19. *Indian Heart Journal*, 2020.

KUNAL, Shekhar et al. Cardiovascular system and COVID-19: perspectives from a developing country. *Monaldi Archives for Chest Disease*, v. 90, n. 2, 2020.

LI, Gang; HU, Rui; GU, Xuefang. A close-up on COVID-19 and cardiovascular diseases. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, v. 30, n. 7, p. 1057-1060, 2020.

LIU, Peter P. et al. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*, v. 142, n. 1, p. 68-78, 2020.

ÖZTÜRK, Recep. COVID-19: pathogenesis, genetic polymorphism, clinical features and laboratory findings. *Turkish Journal of Medical Sciences*, v. 50, n. SI-1, p. 638-657, 2020.

PILLAI, Pesaad et al. COVID-19 and Major Organ Thromboembolism: Manifestations in Neurovascular and Cardiovascular Systems. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, p. 105427, 2020.

SAMIDURAI, A.; DAS, A. Cardiovascular Complications Associated with COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*. v. 21, n. 18, p. 6790, 2020.

SCHOLZ, Jaqueline Ribeiro et al. COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: Qual a Inter-Relação?. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 115, n. 4, p. 708-711, 2020.

SHAFI, A. M. A. et al. Cardiac manifestations in COVID-19 patients - A systematic review. *Journal of Cardiac Surgery*. V. 35, n. 8, p. 1988–2008, 2020.

SHAH, Priyank et al. Prognostic value of elevated cardiac troponin i in hospitalized Covid-19 patients. *The American journal of cardiology*, v. 135, p. 150-153, 2020.

SHARMA, Yash Paul et al. Cardiovascular manifestations of COVID-19: An evidence-based narrative review. *Indian journal of medical research*, v. 153, n. 1, p. 7, 2021.

SHI, Xingjuan; CHEN, Mengying; ZHANG, Yu. The cardiovascular disorders and prognostic cardiac biomarkers in COVID-19. *Molecular Biology Reports*, p. 1-9, 2021.

SZYMANSKI, Filip M.; SMUNIEWSKI, Cezary; PLATEK, Anna E. Will the COVID-19 pandemic change national security and health care in the spectrum of cardiovascular disease?. *Current Problems in Cardiology*, p. 100645, 2020.

TUO, H. et al. Cardiac biomarker abnormalities are closely related to prognosis in patients with COVID-19. *International Heart Journal*. V. 62, n. 1, p. 148-152, 2021.

THAKKAR, Samarthkumar et al. A Systematic Review of the Cardiovascular Manifestations and Outcomes in the Setting of Coronavirus-19 Disease. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, v. 14, p. 1179546820977196, 2020.