

Repercussões hematológicas, cardiovasculares e pulmonares no prognóstico de pacientes infectados por COVID-19: uma revisão integrativa

Hematological, cardiovascular and pulmonary repercussions in the prognosis of patients infected by COVID-19: a literary review

DOI:10.34119/bjhrv4n1-137

Recebimento dos originais: 05/12/2020

Aceitação para publicação: 20/01/2021

Eduardo de Melo Prado

Graduando de Medicina

Instituição de atuação atual: Centro Universitário Inta - UNINTA

Endereço: Av. Noeme Dias Ibiapina, nº550, Apartamento 306, Bairro Junco, Sobral - CE

E-mail: edumeloprado94@gmail.com

Fábio Ulisses da Silva

Graduando de Medicina

Instituição de atuação atual: Centro Universitário Inta - UNINTA

Endereço: R. Antônio Rodrigues Magalhães, 359 - Dom Exedito, Sobral - CE

E-mail: fabioulisses95@gmail.com

José Leonardo Gomes Rocha Júnior

Graduando de Medicina

Instituição de atuação atual: Centro Universitário Christus

Endereço: R. João Adolfo Gurgel, 133, Bairro Cocó, Fortaleza-CE

E-mail: leonardogr2000@hotmail.com

Leticia Maria Queiroz Rocha

Graduanda de Medicina

Instituição de atuação atual: Centro Universitário Christus

Endereço: R. João Adolfo Gurgel, 133, Bairro Cocó, Fortaleza-CE

E-mail: leticiamqrocha@hotmail.com

Lucas Neves Solon Petrola

Graduando de Medicina

Instituição de atuação atual: Centro Universitário Christus

Endereço: R. João Adolfo Gurgel, 133, Bairro Cocó, Fortaleza-CE

E-mail: lucaspetrola@hotmail.com

Bruna Maria de Carvalho Pereira

Graduanda de Medicina

Instituição de atuação atual: Universidade Federal do Delta do Parnaíba - UFDPAR

Endereço: Av. São Sebastião, nº 2819 – Bairro Nossa Sra. De Fátima, Parnaíba -PI

E-mail: brunaluna.bc@gmail.com

Daniele Alcoforado Costa

Graduanda de Biomedicina

Instituição de atuação atual: Universidade Federal do Delta do Parnaíba - UFDPAR

Endereço: Av. São Sebastião, nº 2819 – Bairro Nossa Sra. De Fátima, Parnaíba -PI

E-mail: dani.a.costa712@gmail.com

Peter Richard Hall

Pós-Graduado

Instituição de atuação atual: Centro Universitário Inta - UNINTA

Endereço: R. Antônio Rodrigues Magalhães, 359 - Dom Expedito, Sobral - CE

E-mail: prhsobral@gmail.com

RESUMO

Introdução: O SARS-COV-2 é um vírus que se disseminou pelo mundo inteiro devido a sua característica de fácil contágio. Em poucos meses estabeleceu-se um status de pandemia em todo o planeta onde foram instituídas medidas rígidas de isolamento para evitar uma maior disseminação e um maior número de mortos. Devido aos poucos estudos relacionados ao vírus, tem-se buscado de maneira insidiosa informações relacionadas a sua fisiopatologia e suas principais complicações no corpo humano. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática em que foram utilizadas técnicas de pesquisa em sites de referência com o objetivo de selecionar artigos que abordam principalmente as comorbidades mais comuns encontradas em pacientes internados por SARS-COV-2. **Resultados e Discussão:** Foi permitido conhecer os principais sinais e sintomas adquiridos pela infecção, achados em exames de imagem e as principais comorbidades respiratórias, cardíacas e hematológicas. Foi possível observar que os prognósticos dos pacientes estão relacionados a um conjunto de fatores pregressos como idade, obesidade e doenças crônicas, além de ser possível elucidar a evolução da infecção no âmbito da internação. **Conclusão:** A infecção e a pandemia consequentes ao vírus COVID-19 afetou não só o âmbito da saúde, mas também a economia e até mesmo a maneira com que a população lida com doenças infectocontagiosas. Embora já existam muitas informações comprovadas por estudos, ainda se torna necessário entender mais sobre o comportamento do vírus no corpo humano para que ocorra a constante diminuição do número de infecções e óbitos e para que seja possível a criação de uma vacina segura e com comprovação da eficácia para erradicação do vírus.

Palavras-chave: COVID-19, Pneumopatias, Anormalidades Cardiovasculares, Doenças Hematológicas.

ABSTRACT

Introduction: SARS-COV-2 is a virus that has spread all over the world due to its easy contagion characteristic. In a few months a pandemic status was established all over the planet where strict isolation measures were instituted to avoid further spread and a higher number of deaths. Due to the few studies related to the virus, insidious information has been sought regarding its pathophysiology and its main complications in the human body. **Methods:** This is a systematic review in which research techniques were used in reference sites with the objective of selecting articles that address mainly the most common

comorbidities found in patients hospitalized for SARS-COV-2. Results and Discussion: It was allowed to know the main signs and symptoms acquired by the infection, findings in imaging exams and the main respiratory, cardiac and hematological comorbidities. It was possible to observe that the prognosis of the patients is related to a set of previous factors such as age, obesity and chronic diseases, besides being possible to elucidate the evolution of the infection in the scope of the hospitalization. Conclusion: The infection and the pandemic resulting from the VOCID-19 virus affected not only the health field, but also the economy and even the way the population deals with infectious diseases. Although there is already a lot of information proven by studies, it is still necessary to understand more about the behavior of the virus in the human body in order to occur the constant decrease in the number of infections and deaths and to be able to create a safe vaccine with proof of efficacy to eradicate the virus.

Keywords: COVID-19, Pneumopathies, Cardiovascular abnormalities, Hematological Diseases.

1 INTRODUÇÃO

O família coronavírus é um patógeno que tem como alvo principal o sistema respiratório humano. A nova pneumonia induzida pelo vírus, denominada doença de coronavírus 2019 (COVID-19) pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de fevereiro de 2020, aumentou rapidamente em escala epidêmica.¹ Os surtos anteriores por coronavírus incluem a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS).² Na cidade de Wuhan, na China, onde apareceram os primeiros casos do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), a maior parte dos pacientes infectados com COVID-19 desenvolveu sintomas leves como tosse seca, dor de garganta e febre. Felizmente, a maioria dos casos foi resolvida espontaneamente. No entanto, a ocorrência de complicações possivelmente fatais foi extremamente elevada, incluindo pneumonia grave, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), edema pulmonar, choque séptico e falência de órgãos.^{3,4}

Com a disseminação da COVID-19 na Europa, destaca-se uma nova apresentação atípica da doença: pacientes com disfunções olfativas e gustativas (anosmia e ageusia, respectivamente).⁵

Como um novo tipo de infecção altamente contagiosa em humanos, a fisiopatologia da patogenicidade anormalmente alta para COVID-19 ainda não foi completamente compreendida. Vários estudos têm demonstrado que quantidades aumentadas de citocinas pró-inflamatórias no soro foram associadas à inflamação e danos

pulmonares extensos na infecção por SARS, MERS e mais recentemente por SARS-CoV-2. Entretanto, pouco se sabe sobre linfócitos subconjuntos e resposta imune de pacientes com COVID-19.⁶

Portanto, o principal objetivo deste estudo foi realizar uma síntese integrativa sobre as principais complicações correlacionadas à COVID-19, com base na análise de artigos e dissertações que abordam o assunto, a fim de correlatar a prevalência dos sintomas dos pacientes e os principais achados nos exames de imagem. Diante do exposto, o questionamento da pesquisa urge avaliar quais os principais preditores de piora clínica e as situações que, eventualmente, podem levar o paciente a necessitar de serviços intensivos.

2 MÉTODOS

TIPO DE ESTUDO

Este estudo é uma revisão sistemática com o objetivo de compreender e coletar informações sobre as principais comorbidades relacionadas ao SARS-COV-2.

TÉCNICA DE REVISÃO DE LITERATURA

A técnica utilizada para produção da pesquisa seguiu as etapas de um estudo primário: definição do objetivo do estudo, busca na literatura de informação com foco no objetivo principal, análise dos dados extraídos da pesquisa, elaboração e apresentação de um resumo das informações encontradas e outros fatores relacionados. Para isso, as plataformas de consulta utilizadas foram o PubMed e Google Acadêmico, devido à grande relevância internacional e por disponibilizarem um maior número de trabalhos relacionados ao tema.

ALGORITMO DE BUSCA

Esta revisão foi conduzida pesquisando os algoritmos “COVID-19” E “Sistema respiratório”; “COVID-19” E “Acute respiratory distress syndrome”; “Cardiological repercussions of SARS-CoV-2” e “Hematological and laboratorial findings in Covid-19”, buscando conhecimento sobre a aplicabilidade dos dados epidemiológicos atuais.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os estudos incluídos na revisão foram aqueles que mostraram relevância e consistência de conteúdo, idioma inglês e data de publicação entre 2019 e 2020. Foram

excluídos os artigos que não abordavam o assunto do estudo, que apresentavam informações desatualizadas e outras revisões da literatura.

EXTRAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS

A extração de dados foi revisada por três revisores (E., B., L.) por meio de reuniões síncronas e independentes, que avaliaram os artigos utilizando um formulário padronizado.

3 RESULTADOS

Através do algoritmo de busca utilizado para pesquisa de artigo para esta revisão, nossa pesquisa identifica um total de 232 artigos (após a remoção das duplicatas). De acordo com os títulos e resumos, 190 deles foram selecionados para avaliação. Após uma revisão do texto completo, 50 foram elegíveis para inclusão em nossa revisão. Todos os artigos foram identificados como estudos de precisão diagnóstica, abordagem não gerenciada e declaram este objetivo de pesquisa na introdução.

Embasamento da sintomatologia

Em um estudo de larga escala com base na China,⁷ um quadro clínico detalhado vem de uma série de casos de 41 pacientes com COVID-19 confirmada em laboratório. Nesta coorte, a idade média dos pacientes foi de 49 anos. Os sintomas mais comuns no início da doença foram febre (98%), tosse (76%), dispneia (55%) e mialgia ou fadiga (44%). Notavelmente, poucos pacientes apresentavam sintomas proeminentes do trato respiratório superior, como coriza e diarreia, esta última em apenas um dos pacientes. Outras características clínicas incluíram produção de escarro (28%), dor de cabeça (8%) e, em dois casos, hemoptise. Trinta e dois por cento necessitaram de admissão na unidade de tratamento intensivo (UIT) para suporte respiratório, variando de cânula nasal de alto fluxo a ventilação invasiva. Setenta e três por cento dos pacientes eram do sexo masculino e 32% apresentavam comorbidades preexistentes, como diabetes (20%), hipertensão (15%) e doenças cardiovasculares (15%).⁷

Comparando os dados da sintomatologia, em um único centro de estudos com perspectiva retrospectiva do Hospital Wuhan Jinyintan China⁴, foram analisadas as manifestações clínicas de 99 pacientes com pneumonia por COVID-19 (os casos foram confirmados por RT-PCR em tempo real). A média de idade dos pacientes foi de 55 anos.

Os pacientes apresentavam manifestações clínicas de febre (83%), tosse (82%), falta de ar (31%), dor muscular (11%), confusão (9%), dor de cabeça (8%), dor de garganta (5%), rinorreia (4%), dor no peito (2%), diarreia (2%) e náusea e vômito (um paciente).

Não houve diferença na proporção de homens e mulheres, indicando que o sexo não é um fator de risco para a gravidade da doença. Embora os homens sejam os mais afetados nos estudos, presume-se que se deve ao fato de apresentarem o maior risco de exposição ao vírus.

Tabela 1. Percentual de sintomas da COVID-19, segundo Huang C e colaboradores⁷ e Chen N e colaboradores.⁴

| | Huang C, 2020 ⁷ | Chen N, 2020 ⁴ |
|--|----------------------------|---------------------------|
| Febre | 98% | 83% |
| Tosse | 76% | 82% |
| Falta de ar/ Dispneia | 55% | 31% |
| Dores Musculares/ mialgia ou fadiga | 44% | 11% |
| Produção de expectoração | 28% | Sem relatórios em papel |
| Confusão | Sem relatórios em papel | 9% |
| Dor de Cabeça | 8% | 8% |

Ainda que a maioria dos pacientes varie de sintomas leves e assintomáticos com bom prognóstico, a COVID-19 pode evoluir para complicações graves, incluindo pneumonia, edema pulmonar, SDRA ou síndromes de disfunção orgânica múltipla (MODS) que necessitam de ventilação mecânica e suporte na uma unidade de terapia intensiva (UTI).⁹

Manifestações respiratórias

A **pneumonia** parece ser a manifestação grave de infecção mais frequente entre todos os pacientes, caracterizada, principalmente, por febre, tosse, dispneia e infiltrados bilaterais na imagem do tórax. Ainda não existem características clínicas específicas que possam distinguir com segurança a COVID-19 de outras infecções respiratórias virais, embora o desenvolvimento de dispneia vários dias após o início dos sintomas iniciais seja sugestivo. Os fatores clínicos com idade superior a 50 anos, comorbidades, dispneia, dor no peito, tosse, expectoração, diminuição de linfócitos e aumento dos indicadores de inflamação foram fatores de risco para pneumonia grave / crítica por COVID-19.⁹ Alguns pacientes com sintomas inicialmente leves podem progredir ao longo de uma semana.

Pacientes com pneumonia associada à COVID-19 exibem vários **parâmetros anormais de coagulação**, de acordo com diferentes relatos, e essas anormalidades foram associadas a uma maior taxa de mortalidade. Uma série de 184 pacientes sequenciais com COVID-19 grave na UTI relatou tromboembolismo pulmonar (TEP) em 25 (14%), trombose venosa profunda (TVP) em 1 e trombose associada a cateter em 2.¹⁰ Todos estavam recebendo pelo menos trombopprofilaxia por dose padrão. Outro estudo, que avaliou o exame *post mortem* de 21 indivíduos com COVID-19, encontrou TEP proeminente em quatro, com microtrombos nos capilares alveolares em 5 dos 11 (45 por cento) que tinham histologia disponível.¹¹ Neste estudo, a média de idade dos pacientes foi de 76 anos, a maioria apresentou alto índice de massa corporal (IMC médio de 31 kg/m²) e comorbidades associadas. Informações sobre o uso de anticoagulação antes da morte foram disponíveis para 11 e todos os 11 receberam alguma forma de anticoagulação.

Embora os dados sejam limitados, em geral, as **infecções secundárias** não parecem ser complicações comuns da COVID-19.¹² Em uma revisão de nove estudos, principalmente da China, a taxa relatada de coinfeções bacterianas ou fúngicas foi de 8% (62 de 806), e os organismos identificados foram principalmente *Mycoplasma spp*, *Legionella*, *Chlamydia spp*, *Candida Albicans* e *Aspergillus fumigatus*. Na análise secundária, 1450/2010 (72%) dos pacientes relatados receberam terapia antimicrobiana.¹² No entanto, apesar da prescrição frequente de antimicrobianos empíricos de amplo espectro em pacientes com infecções respiratórias associadas ao coronavírus, há uma escassez de dados para apoiar a associação com a coinfeção bacteriana / fúngica respiratória. A geração de evidências prospectivas é urgentemente necessária para apoiar o desenvolvimento de políticas antimicrobianas e intervenções de gerenciamento apropriadas, específicas da pandemia do COVID-19.¹²

Entre os pacientes severamente afetados pela COVID-19, a **SDRA** é a principal complicação que pode se manifestar logo após o início da dispneia. De acordo com um estudo realizado com 138 pacientes na China, o tempo entre o início dos sintomas e a dispneia foi de 5,0 dias, 7,0 dias para a internação e 8,0 dias para a SDRA.⁸ Nessa perspectiva, preditores como idade avançada (≥ 65 anos), febre alta (≥ 39 ° C), comorbidades associadas, neutrofilia, linfocitopenia (além de contagens mais baixas de células T CD3 e CD4), elevação de marcadores de órgãos-alvo em laboratório (por

exemplo, AST, ureia, LDH), índices elevados relacionados à inflamação, como a proteína C reativa (PCR) e ferritina sérica, e indicadores relacionados à função elevada de coagulação, como o tempo de protrombina (TP) e dímero D, foram significativamente associados ao aumento do risco de desenvolvimento de SDRA, como o geração de uma enorme tempestade de citocinas.¹³ A avaliação de uma coorte com 201 pacientes constatou que 84 (41,8%) pacientes desenvolveram SDRA. Do total, 53 (26,4%) foram internados em UTI, 67 (33,3%) receberam ventilação mecânica e 44 (21,9%) faleceram. Analisando os 67 pacientes que receberam ventilação mecânica isoladamente, 44 (65,7%) faleceram, 14 (20,9%) receberam alta hospitalar e 9 (13,4%) permaneceram internados.¹³ No entanto, estudos clínicos precoces sugerem que a permanência na UTI parece ser longa, com muitos pacientes permanecendo intubados por uma a duas semanas ou mais.¹⁴

Finalmente, o sucesso do tratamento de casos graves e críticos é a chave para reduzir as complicações e a mortalidade. São necessários tratamento básico da doença, prevenção secundária de infecções e suporte oportuno à função orgânica.⁹ A dor no peito pode resultar do acometimento inflamatório da pleura. A dispneia está relacionada ao dano grave aos alvéolos no grupo grave / crítico. A alta temperatura corporal pode indicar que o sistema imunológico de pacientes graves / críticos foi altamente ativado. A ocorrência desses sintomas poderia ajudar os médicos a identificar a gravidade da doença na prática clínica.⁹

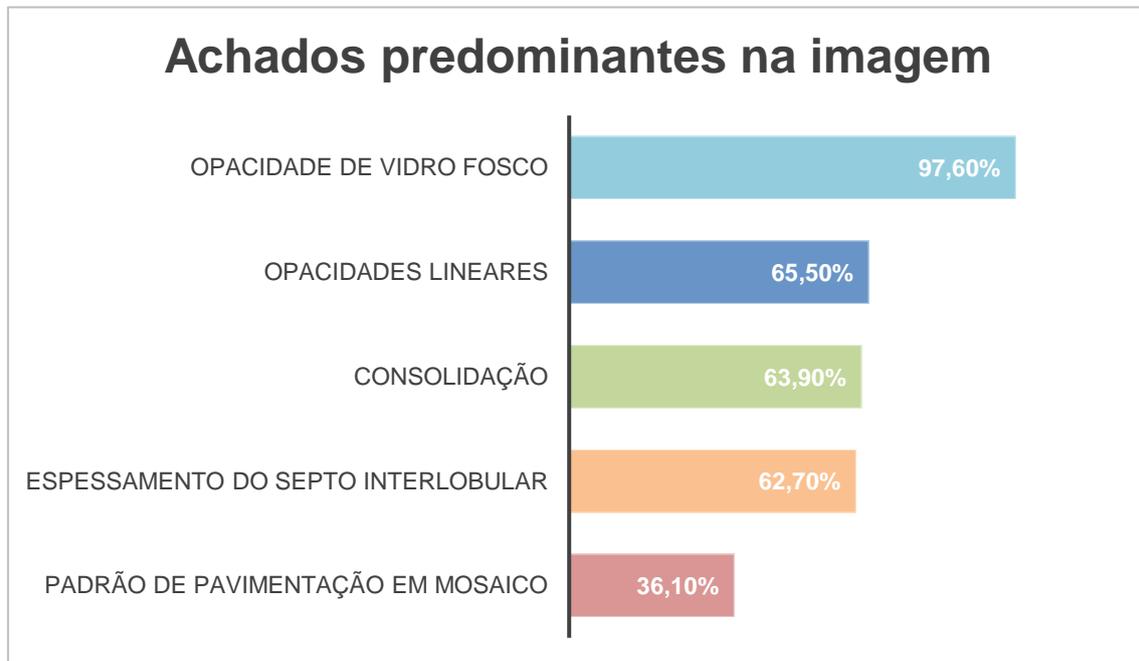
Achados de imagem

As radiografias de tórax podem ser normais em doenças precoces ou leves. Em um estudo retrospectivo de 64 pacientes de Hong Kong com COVID-19 documentado, 20% não apresentaram anormalidades na radiografia de tórax em nenhum momento durante a infecção.¹⁵ Os achados radiológicos anormais comuns foram consolidação e opacidade em vidro fosco, com distribuição pulmonar bilateral, periférica e inferior; o envolvimento pulmonar aumentou durante toda a doença, com um pico de gravidade 10 a 12 dias após o início dos sintomas.

De acordo com o LI e colaboradores,⁹ estudo realizado nas províncias chinesas, 83 pacientes com pneumonia por COVID-19 (incluindo 25 casos graves / críticos e 58 casos comuns foram incluídos), as características comuns da TC de tórax de ambos os grupos incluíam opacidade em vidro fosco (81/83, 97,6%), opacidades lineares (54/83,

65,1%), consolidação (53/83, 63,9%), espessamento septal interlobular (52/83, 62,7%) e padrão de pavimentação em mosaico (30/83, 36,1%).⁹

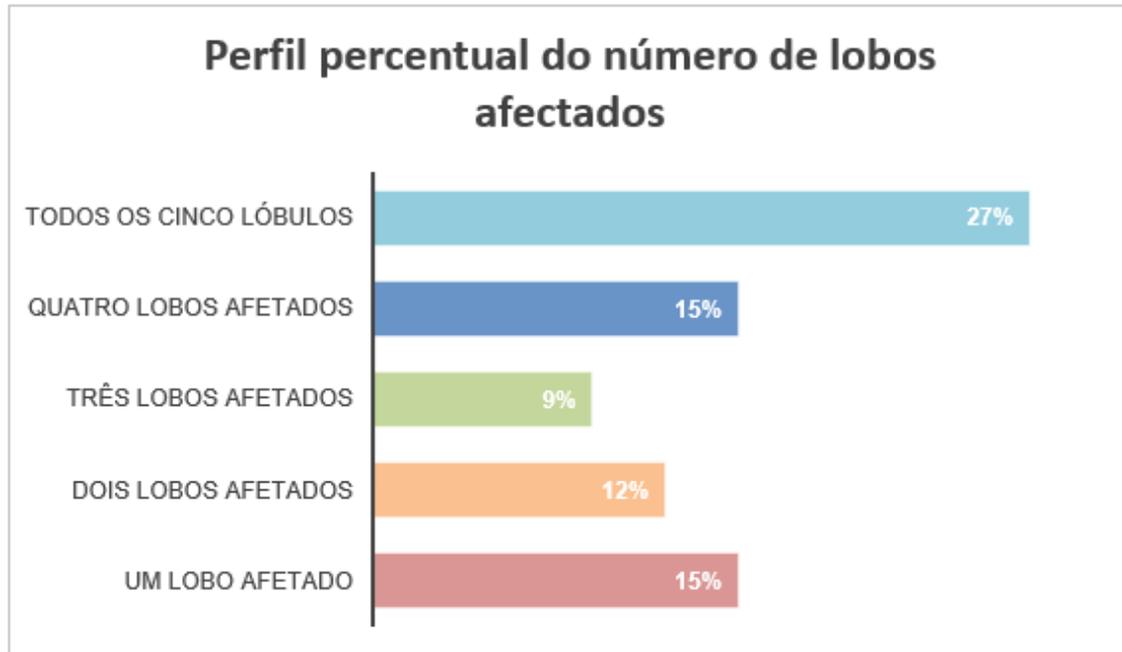
Gráfico 1. Achados de imagem predominantes na COVID-19, de acordo com o LI e colaboradores.⁹



Em um estudo realizado em quatro províncias chinesas, com 121 pacientes testados positivamente por exames laboratoriais, 27 (22%) não apresentaram opacidades em vidro fosco nem consolidação nas tomografias computadorizadas. Dos 94 pacientes com opacidades em vidro fosco, consolidação, ou ambos, 41 (34%) apresentaram apenas opacidades em vidro fosco (sem consolidação) e dois (2%) tiveram consolidação na ausência de opacidades em vidro fosco. Dezoito pacientes (15%) apresentaram opacidades em um lobo, 14 (12%) tiveram dois lobos afetados, 11 (9%) tiveram três lobos afetados, 18 (15%) tiveram quatro lobos afetados e 33 (27%) apresentaram doença afetando todos os cinco lobos. O lobo superior direito esteve envolvido em 53 dos 121 pacientes (44%), o lobo médio direito esteve envolvido em 50 (41%), o lobo inferior direito esteve envolvido em 79 (65%), o lobo superior esquerdo esteve envolvido em 58 (48%) e o lobo inferior esquerdo estava envolvido em 76 (63%). Setenta e três dos 121 pacientes (60%) apresentaram doença pulmonar bilateral (fig. 1). Vinte pacientes (17%) tiveram envolvimento pulmonar exclusivamente unilateral, incluindo 13 pacientes com

apenas envolvimento pulmonar direito (fig 2) e sete com apenas envolvimento pulmonar esquerdo.¹⁶

Gráfico 2. Perfil percentual do número de lobos pulmonares afetados, segundo Bernheim e colaboradores.¹⁶



Manifestações cardiovasculares

Em um estudo de Xiong et al. (2020),¹⁷ foi relatado que hipotensão, taquicardia, bradicardia, arritmia ou outros fatores de risco cardíaco são comuns em pacientes com SARS. Corroborando com este estudo, Mehra *et al.* (2020),¹⁸ usando um banco de dados observacional de 169 hospitais na Ásia, Europa e América do Norte, relataram que idade superior a 65 anos, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) e tabagismo atual foram associados a um risco aumentado de hospitalização morte. O sexo feminino, o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) e o uso de estatinas foram associados a uma melhor chance de sobreviver à alta hospitalar, não sendo encontrada associação para o uso de bloqueador de receptor da angiotensina (BRA). Em um relato de caso, Inciardi et al. (2020)¹⁹ mencionaram que a patogênese do envolvimento cardíaco associado ao SARS-CoV-2 pode refletir um processo de replicação e disseminação do vírus pelo sangue ou pelo sistema linfático do trato respiratório. No entanto, não há relatos de vírus influenza ou RNA de coronavírus no coração até o momento. Como alternativa, ele diz que o SARS-CoV-2 poderia desencadear uma resposta inflamatória exagerada que

pode causar lesão do miocárdio e justificar o uso de corticosteroides para mitigar a inflamação.

Huang *et al.* (2020)^{7,20} demonstraram que, em 5 dos 41 primeiros pacientes diagnosticados com COVID-19 em Wuhan, houve lesão miocárdica associada que se manifestou, principalmente, como aumento da sensibilidade cardíaca, com níveis de troponina I > 28 pg / ml. Neste estudo, quatro dos cinco pacientes com lesão miocárdica foram para a UTI, o que indica a natureza grave da lesão miocárdica em pacientes com COVID-19.

Hendren *et al.* (2020),²¹ em uma proposta para o manejo da Síndrome Cardiovascular Aguda pela COVID-19, demonstraram que, em 183 pacientes chineses consecutivos admitidos com COVID-19, a coagulopatia foi associada a maior mortalidade e 71% dos pacientes não sobreviventes atenderam aos critérios para coagulação intravascular disseminada (CID).

Chen *et al.* (2020),^{4,22} em um estudo retrospectivo, relataram que dos 99 pacientes confirmados com COVID-19 internados no Hospital Wuhan Jinyintan, 75 (76%) apresentaram lactato elevado, sendo um marcador de má perfusão tecidual. Em outro estudo, realizado por Guo *et al.* (2020),²² demonstrou-se que a disfunção miocárdica pode ser indireta, causada pela redução do suprimento de oxigênio, insuficiência pulmonar grave e tempestade após a COVID-19. No entanto, existe também a possibilidade de ser atribuível à diminuição da atividade da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA-2) no coração, bem como à SARS.

Tabela 2. Repercussões Cardiovasculares na COVID-19

| | |
|---|--|
| Fatores de risco comuns na SARS-COV-2 | Hipotensão, taquicardia, bradicardia, arritmia ou outros fatores de risco cardíaco são comuns em pacientes com SARS-COV-2. ¹⁷ Idade superior a 65 anos, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, arritmia cardíaca, DPOC e tabagismo atual foram associados a um maior risco de morte hospitalar. ¹⁸ |
| Fatores associados a bom prognóstico na SARS | Sexo feminino, o uso de inibidores da ECA e o uso de estatinas foram associados a uma melhor chance de sobrevivência à alta hospitalar, sem associação encontrada para o uso de BRA. |
| Patogênese do comprometimento cardíaco associada à COVID-19 | Pode refletir um processo de replicação e disseminação do vírus através do sangue ou do sistema linfático do trato respiratório. No entanto, não se encontram relatos de vírus influenza ou RNA de coronavírus no coração, até o momento. |

| | |
|---|--|
| Uso de corticosteroides para atenuar a inflamação | O SARS-CoV-2 poderia desencadear uma resposta inflamatória exagerada que pode causar lesão miocárdica. |
| Manifestações associadas à lesão miocárdica em pacientes com Covid-19 | Aumento da sensibilidade cardíaca com níveis de troponina I > 28 pg / ml. |
| Coagulopatia foi associada a maior mortalidade | 71% dos pacientes não sobreviventes preencheram os critérios para a coagulopatia intravascular disseminada. |
| Covid-19 associado sistema circulatório | 75 (76%) de 99 pacientes confirmados com Covid-19 apresentaram a elevação de lactato, que é um marcador de má perfusão tecidual. |
| Disfunção miocárdica relacionada à Covid-19 | Pode ser indireta, causada por suprimento reduzido de oxigênio, insuficiência pulmonar grave e tempestade de citocinas após a COVID-19. Contudo, existe também a possibilidade de ser atribuível à diminuição da atividade da ECA-2 no coração, assim como SARS. |

Manifestações hematológicas

Durante o período de incubação, geralmente variando de 1 a 14 dias, e durante a fase inicial da doença, quando sintomas inespecíficos estão presentes, a contagem de leucócitos e linfócitos no sangue periférico é normal ou ligeiramente reduzida. Após a viremia, a COVID-19 afeta principalmente os tecidos que expressam altos níveis de ECA-2, incluindo os pulmões, o coração e trato gastrointestinal. Com o estabelecimento da infecção, ocorre um acentuado aumento sistêmico de mediadores inflamatórios e citocinas, que pode até ser caracterizada como uma tempestade de citocinas. Nesse ponto, torna-se evidente uma linfopenia significativa.²³ Assim, a tempestade de citocinas é caracterizada por níveis marcadamente aumentados de interleucinas (principalmente as do tipo 2,6 e 7), fator estimulador de colônias de granulócitos, proteína induzível por interferon- γ 10 e fator de necrose tumoral, promovendo apoptose linfocitária.²⁵⁻²⁷

Em estudo que realizou uma síntese comparativa dos índices hematimétricos de pacientes em diferentes estágios de gravidade por acometimento de COVID19³⁷, observou-se clara variação do perfil hematológico entre os pacientes com desfechos de melhora clínica e óbito. Comparados com os sobreviventes, eosinopenia, linfopenia e plaquetopenia foram muito comuns em não sobreviventes ($p < 0,05$), que representaram 80,5%, 96,6% e 34,5%, respectivamente. A tendência da diminuição gradual de eosinófilos e linfócitos entre pacientes com diferentes graus de gravidade foi idêntica. Por outro lado, os não sobreviventes apresentaram níveis significativamente elevados de leucócitos, neutrófilos, da proporção de neutrófilos/linfócitos (RNL) e a proporção de

plaquetas/linfócitos (todos $p < 0,05$). Além disso, a porcentagem de células T CD8 + em pacientes graves / críticos foi significativamente menor em comparação com pacientes leves / moderados ($p < 0,01$). Comparados aos sobreviventes, os não sobreviventes apresentaram níveis significativamente aumentados de IL-6, PCR, TP, teste de procalcitonina (PCT), proteína amilóide A sérica (SAA), ferritina e dímero D (todos $p < 0,01$).

Estudos em pacientes consecutivos com COVID-19 relataram que apenas cerca de 5% dos pacientes apresentam uma contagem plaquetária inferior ao limite inferior de normalidade.^{7,29} No entanto, trombocitopenia leve (uma contagem de plaquetas $< 150 \times 10^9$ células) pode ser encontrada em 70-95% dos pacientes com COVID-19 grave. Reforçando a hipótese de que a trombocitopenia no COVID-19 não é um preditor importante da progressão da doença ou desfecho adverso.^{7,42}

Muitos pacientes com COVID-19 grave apresentam anormalidades de coagulação que imitam outras coagulopatias sistêmicas associadas a infecções graves, como CID ou microangiopatia trombótica, mas a COVID-19 tem características distintas.³⁹ Dessa maneira, sabe-se que a coagulopatia em pacientes com COVID-19 é estritamente associada a um risco aumentado de morte.⁴⁰ O achado mais típico em pacientes com COVID-19 e coagulopatia é um aumento da concentração do dímero D, uma diminuição relativamente modesta na contagem de plaquetas e um prolongamento do TP. Em uma série de 1099 pacientes com COVID-19 da China, foi encontrado um dímero D elevado ($> 0,5$ mg / L) em 260 (46%) de 560 pacientes.²⁹

A combinação de trombocitopenia, TP prolongado e aumento do dímero D é sugestiva de CID, embora o padrão seja distintamente diferente da CID observada na sepse.³⁹ Na sepse, a trombocitopenia geralmente é mais profunda e as concentrações do dímero D não atingem os altos valores observados em pacientes com COVID-19. De fato, a maioria dos pacientes com COVID-19 não seria classificada como tendo CID de acordo com o escore CID da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia.³⁹⁻⁴⁰

4 DISCUSSÃO

A COVID-19 é uma infecção emergente com elevado potencial de dispersão e que, no momento, não possui tratamento padrão-ouro estabelecido. Dessa maneira, é altamente recomendável precauções devido à possibilidade de contaminação por meio de

gotículas no ar, sendo estritamente necessário atentar-se ao uso de equipamentos de proteção individual.

Como já visto anteriormente, embora a maioria dos pacientes varie de assintomáticos a sintomas leves com bom prognóstico, deve-se atentar fortemente aos sintomas iniciais expressados pela doença, objetivando evitar a possibilidade de complicações. Isso porque, sobretudo na população mais idosa e em pacientes com comorbidades subjacentes, a infecção pode evoluir para complicações, incluindo pneumonia, infecções pulmonares secundárias, SDRA ou síndromes de disfunção de múltiplos órgãos (MODS), que necessitam de ventilação mecânica e suporte em uma UTI.

Nessa perspectiva, embora as manifestações clínicas da COVID-19 sejam dominadas por sintomas respiratórios, alguns pacientes apresentam graves danos cardiovasculares, portanto entender os danos causados por essa doença ao sistema cardiovascular e os mecanismos subjacentes é essencial para que o tratamento desses pacientes possa ser oportuno e efetivo, e com mortalidade reduzida.²⁰ Convém ressaltar que a patogênese do comprometimento cardíaco pode refletir um processo de replicação e disseminação do vírus através do sistema hematológico e/ou do sistema linfático do trato respiratório. No entanto, até onde sabemos, não há relatos de vírus influenza ou RNA de coronavírus no coração até o momento. Alternativamente, é sabido que o vírus possui o potencial de desencadear uma resposta inflamatória exagerada, podendo causar lesão miocárdica e justificar o uso de corticosteroides para atenuar a inflamação.¹⁹ Acerca dos achados de imagem torácicos, a presente doença expressa um padrão radiológico de lesão pulmonar aguda com predomínio de opacidades em vidro fosco, que podem coalescer em consolidações densas e evoluir progressivamente até organizar-se de maneira linear, com predileção pela periferia pulmonar e de múltiplos lóbulos.

O SARS-CoV-2 entra nas células humanas por ligação à ECA-2, uma aminopeptidase ligada à membrana que é altamente expressa no coração e nos pulmões. A ECA-2 desempenha um papel importante na regulação neuro-humoral do sistema cardiovascular. A ligação do vírus ao seu receptor pode resultar na alteração das vias de sinalização da ECA-2, levando à lesão miocárdica e pulmonar aguda.⁴⁶⁻⁴⁸ Corroborando o que foi citado por INCIARD *et al.* (2020), KOCHI *et al.* (2020) demonstraram que a COVID-19 está associada a uma variedade de mediadores pró-inflamatórios que podem desempenhar papéis importantes na fisiopatologia das complicações cardíacas e

arrítmicas. Em estudo de um único centro, foi observada lesão cardíaca em 19% dos pacientes hospitalizados com COVID-19, sendo associada a um maior risco de mortalidade hospitalar. Portanto, é plausível que esses pacientes apresentem um risco ainda maior de arritmias cardíacas.⁴³ Nesse contexto, de acordo com os dados clínicos disponíveis, 15% a 30% dos pacientes com COVID-19 estão com hipertensão e 2,5% a 15% com doença cardíaca coronária.^{8,22,29,44}

Além disso, SHI *et al.* (2020)⁴⁹ demonstraram que doenças cardiovasculares preexistentes também podem ser mais suscetíveis a danos no coração induzidos por COVID-19, uma vez que, aproximadamente, 30% e 60% dos pacientes com lesão nesse órgão no presente estudo tinham histórico de doença cardíaca coronária e hipertensão, respectivamente, que foram significativamente mais prevalente do que naqueles sem lesão.⁴⁹

De acordo com LI *et al.* (2020),²⁰ pelo menos 8% pacientes com COVID-19 sofreram lesão cardíaca aguda.⁴⁸ Sob essa perspectiva, ZHENG *et al.* (2020) propuseram que o dano cardíaco relacionado a medicamentos durante o tratamento com COVID-19 é uma preocupação, tornando-se necessário o monitoramento constante de drogas antivirais e os demais medicamentos prescritos.²⁰

Nos estudos analisados, foram encontradas algumas limitações, como no estudo de ZHOU *et al.* (2020), onde devido ao desenho do estudo retrospectivo, nem todos os exames laboratoriais foram realizados.³¹ Algumas limitações também existiram no estudo de SHI *et al.* (2020), como deficiências logísticas no início dessas infecções emergentes em Wuhan, alguns dados como ecocardiografia, eletrocardiografia e medições do nível de citocinas; faltavam exames clínicos de pacientes em enfermarias isoladas ou na UTI, o que limita a determinação de potenciais mecanismos de lesão cardíaca.⁴⁹

Embora as pesquisas relacionadas a esse tema não estejam muito elucidadas, as alterações hematológicas mostraram ser bastante importantes para avaliação e seguimento de paciente com COVID-19, já que foram observadas mudanças significativas em níveis de componentes sanguíneos de pacientes graves em comparação aos assintomáticos. Nosso estudo focou em abranger e detalhar estudos que tinham como objetivo a relação entre o estado de saúde de pacientes infectados e as alterações nos níveis dos componentes plasmáticos.

Por meio da avaliação bibliográfica, os estudos descritivos foram capazes de comprovar como a gravidade da doença está diretamente relacionada à linfopenia. Essa alteração se deve ao comportamento do vírus semelhante ao HIV de maneira mais aguda, realizando apoptose das células T e diminuindo seus níveis plasmáticos em poucos dias, devido, principalmente, à afinidade que o vírus possui ao receptor ECA-2 presente na superfície dos linfócitos. Embora essa informação já se encontre aceita, ainda é necessário elucidar vários outros componentes imunológicos e fatores que levam à diminuição dos níveis de linfócitos e à respectiva imunossupressão.

Com a evolução da infecção, observa-se que a COVID-19 se trata de uma síndrome imunossupressora inflamatória, ocasionando degradação clínica de maneira aguda e favorecendo a instalação de infecções secundárias graves, potencialmente fatais.

Já é de conhecimento geral que a internação consiste, por si só, em um fator de risco para a evolução trombótica, entretanto foi documentado que pacientes com COVID-19 no geral tendem a apresentar sintomas de coagulopatia, devido às alterações significativas nos índices trombóticos, tais como TP e D-dímero. Embora os sintomas estabelecidos não entrem no critério classificatório para CID, é provado que pacientes que apresentam a infecção tenham uma maior chance de evoluir com evento trombótico, sendo compreensível um monitoramento contínuo para evitar possível evolução desfavorável do quadro.

5 CONCLUSÃO

Diante dos fatos supracitados, é possível notar que o prognóstico de pacientes infectados com o novo vírus está relacionado não apenas a fatores de risco recém estabelecidos, como padrões genéticos, doenças crônicas, idade avançada, queixa de dispneia e hipoxêmicos, mas relacionado também ao nível de comprometimento sistêmico e a sintomatologia causado principalmente pela característica inflamatória do vírus. Os acometimentos mais comuns encontram-se no sistema cardiorrespiratório que pode ter como evolução desfavorável achados de pneumonia, SDRA, lesão miocárdica e em casos mais complicados, comprometimento de múltiplos órgãos através do processo de inflamação crônica por disseminação do vírus por via hematogênica ou através do processo de infecção secundária pela imunossupressão.

Em meio à pandemia, torna-se de essencial importância o reconhecimento precoce dos achados clínicos e das principais alterações laboratoriais e de imagem que podem

afetar o paciente diagnosticado da COVID-19. Assim, com o estabelecimento da infecção e a interrupção do funcionamento fisiológico do organismo, ocorre uma relação casuística com a possibilidade de alteração prognóstica e risco de desencadear evolução clínica desfavorável, principalmente com a afecção dos sistemas com amplo potencial de complicações fatais, sendo eles os de âmbito hematológico, cardíaco e pulmonar. Sendo assim, um plano de monitoramento contínuo para pacientes com risco de comprometimento grave pela doença mostra-se importante, pois através dela podemos identificar possíveis complicações e estabelecer um manejo para atenuar quadro clínico, trazer menos sofrimento para o paciente e diminuir os índices de mortalidade.

Em suma, de acordo com o levantamento bibliográfico exposto neste trabalho, a presente revisão fornece uma excelente visão da atual situação do COVID-19, expondo situações correlacionadas à fisiopatologia da doença, às manifestações clínicas, aos principais achados diagnósticos e aos impactos que a pandemia causou nos sistemas de saúde em todo mundo. Dessa forma, pesquisas acerca do presente acometimento apresentam uma acelerada onda de crescimento, abrindo preceitos para a possibilidade de criação de uma vacina eficaz, implantação de melhores práticas de gerenciamento de casos e aptidão de manejo em saúde pública em situações de pandemias. Assim, somente quando a vigente pandemia terminar, será possível avaliar o real impacto em âmbito econômico, social e de saúde deste desastre global.

REFERÊNCIAS

1. LI, Xiaowei et al. Molecular immunopathogenesis and diagnosis of COVID-19. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, 2020.
2. ROTHAN, Hussin A.; BYRAREDDY, Siddappa N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of Autoimmunity**, p. 102433, 2020.
3. SOHRABI, Catrin et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). **International Journal of Surgery**, 2020.
4. CHEN, Nanshan et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507-513, 2020.
5. LECHIEN, Jerome R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, p. 1-11, 2020.
6. QIN, Chuan et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. **Clinical Infectious Diseases**, 2020.
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30;:]. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
9. Li, K., Wu, J., Wu, F., Guo, D., Chen, L., Fang, Z., & Li, C. (2020). The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Investigative radiology*, 55(6), 327–331. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000672>
10. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *Thromb Res*. 2020;S0049-3848(20)30120-1. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
11. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Post-mortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lung and other organ system

- esting vascular dysfunction [published online ahead of print, 2020 May 4]. *Histopathology*. 2020;10.1111/his.14134. doi:10.1111/his.14134
12. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing [published online ahead of print, 2020 May 2]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa530. doi:10.1093/cid/ciaa530
13. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *JAMA Intern Med*. 2020;e200994. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
14. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581. doi:10.1001/jama.2020.5394
15. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients [published online ahead of print, 2019 Mar 27]. *Radiology*. 2019;201160. doi:10.1148/radiol.2020201160
16. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020;295(3):200463. doi:10.1148/radiol.2020200463
17. XIONG, Tian-Yuan et al. Coronavirus and the cardiovascular system: acute and long-term implications. **European Heart Journal**, 2020.
18. MEHRA, Mandeep R. et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. **New England Journal of Medicine**, 2020
19. INCIARDI, Riccardo M. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **JAMA cardiology**, 2020.
20. ZHENG, Ying-Ying et al. COVID-19 and the cardiovascular system. **Nature Reviews Cardiology**, v. 17, n. 5, p. 259-260, 2020.
21. HENDREN, Nicholas S. et al. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. **Circulation**, 2020.
22. GUO, Junyi et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. **Journal of the American Heart Association**, v. 9, n. 7, p. e016219, 2020.

23. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020 Dec; 9(1): 687-690.
24. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020 Feb 24; 12(1): 8.
25. Singh S, Sharma A, Arora SK. High producer haplotype (CAG) of -863C/A, -308G/A and -238G/A polymorphisms in the promoter region of TNF-alpha gene associate with enhanced apoptosis of lymphocytes in HIV-1 subtype C infected individuals from North India. *PLoS One* 2014; 9(5): e98020.
26. Liao YC, Liang WG, Chen FW, Hsu JH, Yang JJ, Chang MS. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *J Immunol* 2002 Oct 15; 169(8): 4288-4297.
27. Aggarwal S, Gollapudi S, Gupta S. Increased TNF-alpha-induced apoptosis in lymphocytes from aged humans: changes in TNF-alpha receptor expression and activation of caspases. *J Immunol* 1999 Feb 15; 162(4): 2154-2161.
28. Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 26.
29. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
30. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
31. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1054-62.
32. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8:420-2. 617
33. Wong RS, Wu A, To KF, Lee N, Lam CW, Wong CK, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ* 2003; 326:1358-62.
34. Hwang SM, Na BJ, Jung Y, Lim HS, Seo JE, Park SA, et al. Clinical and Laboratory Findings of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Jpn J Infect Dis* 2019; 72:160-7.

35. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020; 63:364-74.
36. Channappanavar R, Zhao J, Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunol Res* 2014; 59:118-28.
37. Chen, Ruchong, et al. "Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2020).
38. Terpos, Evangelos, et al. "Hematological findings and complications of COVID-19." *American journal of hematology* (2020).
39. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood* 2018; 131: 845–54.
40. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844–47.
41. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; published online March 27. DOI:10.1111/jth.14817.
42. Thachil J, Wada H, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; published online March 25. DOI:10.1111/jth.14810.
43. KOCHI, Adriano Nunes et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. **Journal of Cardiovascular Electrophysiology**, v. 31, n. 5, p. 1003-1008, 2020.
44. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–513
45. Lia Y, Cheng X, Zeng Q, Chen Z, Wang Z, Yuan J, Wang X, Zhou Z, Wei Y, Cao G. Expert recommendations for management and treatment of cardiovascular diseases under the epidemic situation of novel corona-virus pneumonia in Hubei province. *J Clin Cardiol*. 2020;36:201–203. Available at: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1130.R.20200221.0950.001.html>. Accessed March 22, 2020.
46. BANSAL, Manish. Cardiovascular disease and COVID-19. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, 2020.
47. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020.

48. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020.
49. SHI, Shaobo et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. **JAMA cardiology**, 2020.
50. Sakabe, M., Yoshioka, R. & Fujiki, A. Sick sinus syndrome induced by interferon and ribavirin therapy in a patient with chronic hepatitis C. *J. Cardiol. Cases* 8, 173–175 (2013).

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SARS – síndrome respiratória aguda grave.

MERS – síndrome respiratória do Oriente Médio.

SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

COVID-19 – Doença de Coronavírus 2019.

SARS-CoV-2 – Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2.

TEP – Tromboembolismo Pulmonar.

TVP – trombose venosa profunda.

IMC – índice de massa corporal.

ECA – enzima conversora da angiotensina.

ECA2 – enzima conversora da angiotensina 2.

BRA – bloqueador de receptor da angiotensina.

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.

IL-6 – interleucina-6.

IL-2 – interleucina-2.

IL-7 – interleucina-7.

PCT – teste de procalcitonina.

SAA – proteína amilóide A sérica.

CID – coagulação intravascular disseminada.

MODS – síndromes de disfunção de múltiplos órgãos.

UTI – unidade de terapia intensiva.