

CAPÍTULO 01

Envolvimento Cardiovascular na COVID-19

Andrey Rafael Pereira Damasceno¹ – Bárbara Gomes Cavalcanti¹
Iris Luna de Menezes¹ – Lucas Iago Bezerra Monteiro¹
Rafael Nóbrega Cavalcante¹ – Renato Douglas Cavalcanti Farias¹
Thaís Regina de Souza Lins Nascimento Ribeiro¹

¹Discente de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco, Campus Acadêmico do Agreste, Núcleo Ciências da Vida, Caruaru-PE.

RESUMO

Introdução. Desde sua descoberta em dezembro de 2019 na China, o SARS-CoV-2, vírus causador da COVID-19, tem provocado uma verdadeira pandemia em todo o mundo e vitimado milhões de pessoas ao redor do globo. Apesar de sua afinidade pelo trato respiratório, motivo pelo qual em muitos casos associa-se à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), a COVID-19 também mostra uma propensão a apresentar envolvimento cardiovascular e, dessa forma, aumentar a morbimortalidade da doença. No entanto, esse mecanismo patológico permanece pouco compreendido, o que dificulta uma abordagem terapêutica mais assertiva.

Objetivo. Revisar a literatura, de maneira integrativa, quanto ao envolvimento cardiovascular na COVID-19 e seus principais aspectos clínicos.

Metodologia. Foi feita uma busca nas bases de dados PubMed e ScienceDirect, utilizando os descritores “SARS-CoV-2”, “COVID-19” e “Cardiovascular diseases”, relacionados por AND, entre agosto e outubro de 2020. Os estudos foram filtrados por ano de publicação (2020), idioma (inglês, português, espanhol), espécie abordada (humana), disponibilidade do texto completo e tipo de estudos segundo sua relevância científica (revisões, ensaios clínicos etc.). Após aplicados os filtros e excluídos estudos repetidos, chegou-se a 152 artigos, que foram analisados inicialmente por seu resumo e posteriormente por seu conteúdo integral, resultando finalmente em 16 artigos para composição desta revisão.

Resultados. As manifestações cardíacas

de COVID-19 podem estar relacionadas ao ambiente inflamatório sistêmico e a síndrome de liberação de citocinas causadas por SARS-CoV-2. A principal porta de entrada para esses efeitos é a enzima conversora de angiotensina (ECA2) altamente expressa nas células cardíacas. Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e os bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) são os medicamentos mais usados para doenças cardiovasculares, e o impacto clínico dos IECA/BRA em pacientes com COVID-19 ainda é incerto. Atenção especial é definitivamente necessária em pessoas com COVID-19 com comorbidades associadas, incluindo hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares estabelecidas. Os biomarcadores específicos para o coração, incluindo o CK-MB e troponinas, fornecem uma ferramenta de prognóstico útil para ajudar a identificar os pacientes com doença grave precocemente e permitir o escalonamento do tratamento em tempo hábil. **Conclusão.** Ainda são necessários mais estudos, mas sabe-se que pacientes com COVID-19 estão suscetíveis a comprometimento cardiovascular desencadeado pela infecção a depender de fatores pessoais e relativos à própria doença. Comorbidades podem agravar a severidade desse acometimento bem como serem agravadas por ele. Por isso, há uma conjugação de esforços científicos em busca de combate à doença, que se traduz, por exemplo, na corrida por uma vacina efetiva contra COVID-19.

Palavras-chave: SARS-CoV-2. COVID-19. Doenças cardiovasculares.

1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus SARS-CoV-2, descoberto na cidade de Wuhan na China em dezembro de 2019, causa a COVID-19 (do inglês, *Coronavirus Disease 2019*), cujos principais sintomas são febre, fadiga e tosse seca, podendo evoluir para dispneia ou, em casos mais graves, para síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Em maio de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado de pandemia devido às altas taxas de disseminação do vírus (BRASIL, 2020). Por conseguinte, diversas instituições de saúde e pesquisadores começaram buscas por respostas sobre a fisiopatologia e aspectos clínicos da doença. Até o momento, estudos científicos evidenciam que a afinidade das partículas virais com receptores humanos é aumentada na presença de comorbidades como hipertensão, insuficiência cardíaca e aterosclerose, daí advinda a forte relação entre aumento de mortalidade nos pacientes com história prévia de doença cardiovascular e fatores de risco cardiovasculares (COSTA *et al.*, 2020a; SHOAR *et al.*, 2020). Além disso, mecanismos de lesão cardíaca secundária à COVID-19 ainda permanecem pouco elucidados. Portanto, é necessário maior entendimento sobre os mecanismos patológicos da doença e suas apresentações clínicas a fim de que os sistemas de saúde atuem de maneira mais assertiva no tratamento e prevenção da COVID-19 (BANSAL, 2020; NISHIDA *et al.*, 2020).

2. OBJETIVO

Fazer uma revisão integrativa de literatura quanto ao envolvimento cardiovascular na COVID-19, em termos de acometimento, agravamento e principais quadros clínicos da infecção por SARS-CoV-2.

3. METODOLOGIA

A revisão de literatura consistiu inicialmente em buscar artigos nas bases de dados PubMed e ScienceDirect, no período de agosto a outubro de 2020, conduzida por 7 autores de forma independente. Foram utilizados os descritores “SARS-CoV-2”, “COVID-19” e “Cardiovascular Diseases”, relacionados pelo operador lógico AND. Os filtros de pesquisa foram: artigos publicados em 2020, nos idiomas, português, inglês e espanhol, cujos textos estivessem integralmente disponíveis, que envolvessem apenas populações humanas em estudos do tipo revisões (de todos os tipos), ensaios clínicos, meta-análises, observacionais, randomizados e multicêntricos, tendo sido excluídos aqueles que não se encaixaram em nenhuma dessas categorias.

Aplicados os filtros supramencionados, chegou-se a um número de 127 artigos encontrados nas bases de dados PubMed e 87 artigos na ScienceDirect. Todos foram então comparados a fim de excluir artigos em duplicidade, o que resultou na exclusão de 62 artigos. Foram então lidos os resumos desses artigos com vistas a verificar se havia relação direta com o tema em questão, o que resultou

na exclusão de mais 75 artigos. Os restantes foram então lidos integralmente a fim de checar as pertinências ao objetivo da pesquisa. Após a análise de filtro, foram selecionados 16 artigos para compor a revisão integrativa.

4. RESULTADOS

4.1. Fisiopatologia e Terapêutica Farmacológica

Evidenciou-se que o vírus SARS-CoV-2 interage com a enzima conversora de angiotensina do tipo 2 (ECA2) por meio de uma proteína presente em seu capsídeo viral, chamada proteína spike. A ECA2 é expressa em alto nível nas células epiteliais pulmonares e em outros órgãos como no endotélio vascular, rins, intestino e coração. Os mecanismos fisiopatológicos de lesão miocárdica por COVID-19 englobam inflamação sistêmica causada pela tempestade de citocinas, o desequilíbrio entre a oferta e demanda de oxigênio provocada pelo aumento da demanda cardiometabólica durante a inflamação sistêmica, a necrose miocárdica e a predisposição a arritmias (BANSAL, 2020; TOMASONI *et al.*, 2020). Além disso, levantou-se a possibilidade de que a lesão ao sistema cardiovascular também possa ser atribuível à diminuição da atividade da ECA2 após a ligação do SARS-CoV-2 (DATTA *et al.*, 2020).

Um estudo chinês buscou relacionar os tipos sanguíneos do sistema ABO com a severidade da COVID-19 e seus acometimentos cardiovasculares e evidenciou que o tipo sanguíneo A estaria associado com

casos mais graves da doença e maiores lesões cardiovasculares, enquanto o tipo sanguíneo O seria um protetor para tais complicações. Os mecanismos citaram que o sangue tipo A tem uma associação positiva com a atividade da ECA e um mecanismo de fixação de moléculas de adesão na parede vascular, o que aumenta a inflamação e prejudica o fluxo sanguíneo. Já para o tipo sanguíneo O, foram apontados níveis mais baixos de enzima conversora de angiotensina, se apresentando, assim, como um fator protetor para severidade do COVID-19 (DAI, 2020).

Dada a complexidade da relação da ECA com a infecção pelo SARS-CoV-2, os medicamentos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) também se tornaram alvos para estudo. Uma coorte de mais de 12.500 pacientes com COVID-19 em uma grande rede de saúde na cidade de Nova York encontrou que o tratamento prévio com medicamentos anti-hipertensivos que atuam no SRAA (Inibidores da enzima conversora de angiotensina, beta-bloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio e diuréticos tiazídicos) não foi associado a um maior risco de teste positivo para COVID-19 e que não houve aumento significativo na porcentagem de casos graves entre os pacientes tratados com essas drogas (REYNOLDS *et al.*, 2020). É importante ressaltar, nesse contexto, que a Sociedade Brasileira de Cardiologia enfatiza a relevância da continuidade do uso de IECA e dos BRA, já que não há comprovação de um pior prognóstico com o uso desses medicamentos (FERRARI, 2020). Além da interação já descrita, foi elencado um outro alvo terapêutico através de ação nos fatores

influenciadores da ECA2 (RIZZO *et al.*, 2020). A furina, participante no mecanismo de entrada do vírus na célula, e a metaloproteína ADAM17, responsável pela expressão de ECA2, seriam caracterizadas como uma via a ser estudada para o controle da doença (RIZZO *et al.*, 2020).

4.2. Biomarcadores, Exames e Comorbidades

Algumas comorbidades preexistentes se mostraram fatores importantes para o desenvolvimento da COVID-19. Foi constatado que pacientes acometidos pela doença e com afecções que atingem o sistema cardiovascular progredem com um pior quadro clínico (BANSAL, 2020; GOHA *et al.*, 2020). Uma análise feita com dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças da China encontrou que a mortalidade para pacientes com doença cardiovascular foi muito maior quando comparada à mortalidade de pacientes sem comorbidades. Dentre os portadores de doença cardiovascular, 10,5% morreram. Em seguida, reportou-se a diabetes com 7,3% de mortalidade, doenças respiratórias crônicas com 6,3% e hipertensão arterial com 6%. Os pacientes sem comorbidades representaram apenas 0,9% de mortalidade (ASKIN *et al.*, 2020)

Os marcadores séricos de necrose miocárdica mostraram ter relação com maior mortalidade dos acometidos pelo SARS-CoV-2 (INCIARDI *et al.*, 2020; SHOAR *et al.*, 2020). Em um coorte feito na região da Lombardia, Itália, com 99 pacientes, identificou-se que os não-sobreviventes tiveram, no momento da hospitalização,

maiores níveis séricos de troponina T de alta sensibilidade (cTnT), D-dímero e proteína C reativa (PCR), junto com outros marcadores como creatinina e procalcitonina, além de apresentarem leucocitose (INCIARDI *et al.*, 2020). A relação de biomarcadores de inflamação (PCR, IL-6, PCR, VHS, dímero D e procalcitonina) com o aumento da mortalidade também foi constatada na revisão com meta-análise realizada por SHOAR *et al.* (2020), que incluiu 12 estudos e mais de 3.200 pacientes hospitalizados com COVID-19. Essa revisão encontrou que os não-sobreviventes tiveram um envolvimento significativo do sistema cardiovascular e preponderância de fatores de risco cardiovasculares (sexo masculino, mais de 50 anos, dislipidemia, tabagismo, hipertensão e diabetes), além de um histórico prévio de doença cardiovascular, incluindo insuficiência cardíaca crônica (ICC) e acidente vascular cerebral (AVC). Assim, os marcadores séricos perpassam também o estado trombótico que a doença provoca nos pacientes (COSTA *et al.*, 2020). O aumento de biomarcadores de lesão miocárdica (CK-MB, troponina-I, mioglobina e proBNP), entre os não-sobreviventes sugeriu nova lesão miocárdica ou agravamento de uma lesão preexistente.

O artigo de revisão sistemática de ASKIN *et al.*, (2020), destacaram que a cardiomiopatia por estresse e a miocardite viral foram alterações ecocardiográficas presentes em pacientes com sintomas cardíacos. As alterações ecocardiográficas, eletrocardiográficas ou de elevação de troponina I cardíaca de alta sensibilidade

também foram apontadas como indicadores de lesão cardíaca, principalmente em pacientes internados em UTI. Desse modo, fatores de risco para doenças cardiovasculares, suas manifestações clínicas e biomarcadores laboratoriais têm se mostrado como importantes preditores de risco de morte em pacientes com COVID-19. Por outro lado, os tratamentos de suporte vital, que consistem na aplicação de respiradores mecânicos e sistemas de suporte circulatório, dos quais pulsação por balão intra-aórtico (BIA) ou implantação de Impella ou oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) e marca-passo cardíaco são medidas que seguem o princípio hemodinâmico de descarregar o miocárdio inflamado. A aplicação de respiradores mecânicos e sistemas de suporte circulatório, incluindo BIA, Impella e ECMO, pode ter efeitos benéficos nesses pacientes (CHEN; ZHOU; WANG, 2020).

5. CONCLUSÃO

Ainda são necessários mais estudos que elucidem, nitidamente, a correlação entre o SARS-CoV-2 e o sistema cardiovascular.

6. REFERÊNCIAS

ASKIN, Lutfu; TANRIVERDI, Okan; ASKIN, Husna Sengul. The effect of coronavirus disease 2019 on cardiovascular diseases. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 5, p. 817-822, 2020.

BANSAL, Manish. Cardiovascular disease and COVID-19. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 3, p. 247 – 253, 2020.

Entretanto, de forma genérica, as pessoas diagnosticadas com COVID-19 são suscetíveis a comprometimento cardiovascular dependente de fatores como antecedentes mórbidos pessoais, resposta inflamatória e liberadores bioquímicos. Tal envolvimento pode determinar o agravamento da doença, principalmente se o paciente apresentar comorbidades preexistentes, visto que, dentre estas últimas, as doenças cardiovasculares podem não apenas agravar um quadro de COVID-19, mas também serem agravadas por ele. Por isso, o tratamento de pacientes cardiopatas e com fatores de risco cardiovascular tornou-se uma preocupação no meio médico, fato esse que instiga grupos de pesquisa em todo o mundo na investigação por terapêuticas mais eficazes para a COVID-19. As vacinas fazem parte dessa grande corrida contra a doença e há grandes expectativas em torno delas, por serem essenciais para o controle da pandemia. Até o momento, a OMS avalia a existência de 26 vacinas candidatas à avaliação clínica e 136 à avaliação pré-clínica, algumas das quais já foram aprovadas em países como Reino Unido, Rússia e China, onde a vacinação já teve início.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19**. Brasília: Ms, 2020

CHEN, Chen; ZHOU, Yiwu; WANG, Dao Wen. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. **Herz**, v. 45, p. 230–232, 2020.

- COSTA, Isabela Bispo Santos da Silva et al. O Coração e a COVID-19: O que o cardiologista precisa saber. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 114, n. 5, p. 805-816, 2020a.
- COSTA, Juliana Alves et al. Implicações Cardiovasculares em Pacientes Infectados com Covid-19 e a Importância do Isolamento Social para Reduzir a Disseminação da Doença. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 5, p. 834-838, 2020b.
- DAI, Xiaofeng. ABO blood group predisposes to COVID-19 severity and cardiovascular diseases. **European Journal of Preventive Cardiology**, v. 27, n. 13, p. 1436-1437, 2020.
- DATTA, Prasun K. et al. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy. **Theranostics**, v. 10, n. 16, p. 7448-4464, 2020.
- FERRARI, F. COVID-19: Dados atualizados e sua Relação com o Sistema Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 5, p. 823-826, 2020.
- GOHA, A. et al. Covid-19 and the heart: An update for clinicians. **Clin Cardiol**. v.43, p. 1216-1222, may. 2020.
- INCIARDI, Riccardo M. et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. **European Heart Journal**, [S.L.], v. 41, n. 19, p. 1821-1829, 2020.
- REYNOLDS, Harmony R. et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. **New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 382, n. 25, p. 2441-2448, 2020.
- RIZZO, Paola; SEGA, Francesco Vieceli dalla; FORTINI, Francesca; MARRACINO, Luisa; RAPEZZI, Claudio; FERRARI, Roberto. COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory stor. **Basic Research In Cardiology**, [S.L.], v. 115, n. 3, p. 31-39, 2020.
- SHOAR, Saeed et al. Meta-analysis of Cardiovascular Events and Related Biomarkers Comparing Survivors Versus Non-survivors in Patients With COVID-19. **The American Journal of Cardiology**, [S.L.], p. 1-7, 2020.
- TOMASONI, D. et al. Covid-19 and heart failure: from infection to inammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. **European Journal of Heart Failure**. [S.L.], p. 957-966, 2020.
- WECKBACH, Ludwig et al. Covid-19 aus sicht der kardiologie. **Georg Thieme Verlag KG**, [S.L.], p. 1063-1067, 2020.