

# COVID-19 – Revisão das manifestações cardiovasculares

## COVID-19 – Review of cardiovascular manifestations

## COVID-19 – Revisión de manifestaciones cardiovasculares

*Katiuscia de Oliveira Francisco Gabriel<sup>1</sup>, Bárbara Mendez Paz Chao<sup>2</sup>, Fernanda Ivanski<sup>3</sup>, Bárbara Luisa Fermino<sup>4</sup>, Marcieli Borba do Nascimento<sup>5</sup>, Emerson Carraro<sup>6</sup>*

Como citar esse artigo. Gabriel KOF. Chao BMP. Ivanski F. Fermino BL. Nascimento MB. Carraro E. COVID-19 – Revisão das manifestações cardiovasculares. Rev Pró-UniverSUS. 2024; 15(1):140-148.



### Resumo

**Introdução:** A Doença do Coronavírus de 2019 (COVID-19) progrediu rapidamente para uma emergência de saúde mundial. No entanto inicialmente suas complicações eram associadas ao sistema respiratório, muito ainda é desconhecido acerca das suas manifestações extrapulmonares. Deste modo, o estudo buscou compreender a interação entre a COVID-19 e manifestações cardíacas. **Materiais e Métodos:** Estudo descritivo do tipo revisão, realizada de acordo com a estratégia PICOS para elucidar o objetivo do trabalho, entre os meses de janeiro a maio de 2023. **Resultados e Discussão:** Foram incluídos 7 estudos, de 2020 a 2022, considerados pertinentes de acordo com os critérios de elegibilidade segundo o objetivo do presente trabalho. As complicações cardíacas associadas à COVID-19 incluem lesão miocárdica, insuficiência cardíaca, arritmias, miocardite, infarto agudo do miocárdio, associados a importantes alterações em exames laboratoriais bem como à comorbidades. **Considerações finais:** Ficou evidente a relevância da problemática no contexto da COVID-19, bem como se ressalta a necessidade de mais estudos, a fim de que os mecanismos que levam as alterações cardíacas possam ser mais bem elucidados e dessa forma contribuírem para a prática clínica e melhoria da qualidade de vida dos pacientes acometidos.

**Palavras-chave:** COVID-19; Diagnóstico; Manifestações Cardíacas; Complicações Cardíacas.

### Abstract

**Introduction:** Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) has rapidly progressed into a global health emergency. However, initially its complications were associated with the respiratory system, much is still unknown about its extrapulmonary manifestations. In this way, the study sought to understand the interaction between COVID-19 and cardiac manifestations. **Materials and Methods:** Descriptive review study, carried out according to the PICOS strategy to elucidate the objective of the work, between the months of January to May 2023. **Results and Discussion:** 7 studies were included, from 2020 to 2022, considered relevant according to the eligibility criteria according to the objective of this work. Cardiac complications associated with COVID-19 include myocardial injury, heart failure, arrhythmias, myocarditis, acute myocardial infarction, associated with important changes in laboratory tests as well as comorbidities. **Final considerations:** The relevance of the problem in the context of COVID-19 was evident, as well as the need for further studies, so that the mechanisms that lead to cardiac changes can be better elucidated and thus contribute to clinical practice and improving the quality of life of affected patients.

**Key words:** COVID-19; Diagnosis; Cardiac Manifestations; Cardiac Complications.

### Resumen

**Introducción:** La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se ha convertido rápidamente en una emergencia sanitaria mundial. Sin embargo, inicialmente sus complicaciones estaban asociadas al sistema respiratorio, aún se desconoce mucho sobre sus manifestaciones extrapulmonares. De esta manera, el estudio buscó comprender la interacción entre la COVID-19 y las manifestaciones cardíacas. **Materiales y Métodos:** Estudio de revisión descriptivo, realizado según la estrategia PICOS para dilucidar el objetivo del trabajo, entre los meses de enero a mayo de 2023. **Resultados y Discusión:** Se incluyeron 7 estudios, del 2020 al 2022, considerados relevantes según los criterios de elegibilidad según el objetivo de este trabajo. Las complicaciones cardíacas asociadas al COVID-19 incluyen lesión miocárdica, insuficiencia cardíaca, arritmias, miocarditis, infarto agudo de miocardio, asociadas a cambios importantes en las pruebas de laboratorio así como comorbilidades. **Consideraciones finales:** Se evidenció la relevancia del problema en el contexto de COVID-19, así como la necesidad de realizar más estudios, de modo que se puedan dilucidar mejor los mecanismos que conducen a cambios cardíacos y así contribuir a la práctica clínica y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

**Palabras clave:** COVID-19; Diagnóstico; Manifestaciones Cardíacas; Complicaciones cardíacas.

#### Afiliação dos autores:

<sup>1</sup>Enfermeira. Discente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Guarapuava, Paraná, Brasil. E-mail: katiusciagabriel9@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6788-9938>. <sup>2</sup>Farmacêutica. Docente do Curso de Farmácia na Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Guarapuava, Paraná, Brasil. E-mail: bmpaz@unicentro.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8507-8031>. <sup>3</sup>Farmacêutica. Mestre pela Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Guarapuava, Paraná, Brasil. E-mail: ferivanski@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8477-4852>. <sup>4</sup>Farmacêutica. Mestre em Ciências Farmacêuticas e doutoranda do Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento Comunitário/Rede Genômica pela Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Guarapuava, Paraná, Brasil. E-mail: ferminolbarbara@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2105-7482>. <sup>5</sup>Enfermeira. Discente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Francisco Beltrão, Paraná, Brasil. E-mail: marcieli\_bn@hotmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8087-0801>. <sup>6</sup>Farmacêutico. Mestre e Doutor pela Universidade Federal de São Paulo. Docente no Curso de Farmácia e Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas na Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO), Guarapuava, Paraná, Brasil. E-mail: emersoncarraro@bol.com.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5420-2300>

\* E-mail de correspondência: marcieli\_bn@hotmail.com

Recebido em: 11/08/23 Aceito em: 30/12/23.

## Introdução

A Doença do Coronavírus de 2019 (COVID-19) progrediu rapidamente para uma emergência de saúde global<sup>1</sup>. Apesar de inicialmente as complicações serem associadas apenas ao sistema respiratório, muito é desconhecido acerca das suas manifestações extrapulmonares. Nesse sentido, evidências têm dado cada vez mais destaque às complicações cardíacas, como miocardite causada pelo SARS-CoV-2<sup>2,3</sup>.

O SARS-CoV-2, que recebe esse nome devido ao seu capsídeo que se assemelha à um “pico”, destaca-se justamente pela capacidade de ligação destes à metalopeptídeos, sendo que os estudos têm cada vez mais enfatizado a capacidade de tais proteínas se ligarem à Enzima Conversora de Angiotensina-2 (ECA-2), a qual é expressa em muitos tecidos humanos – como células endoteliais arteriais e venosas, células musculares<sup>4</sup>.

Estudos têm indicado a doença cardiovascular (DCV) como um fator de risco para o agravamento da COVID-19<sup>5,6</sup>. O Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças demonstrou uma taxa de letalidade de 10,5% para pacientes positivos para COVID-19 com

DCV em comparação à taxa geral de mortalidade geral de 2,4%<sup>4</sup>. São demonstradas consideráveis prevalências de hipertensão, doenças cardíacas e diabetes entre pacientes com COVID-19<sup>6</sup>. Além disso, quando analisada a mortalidade associada à DCV, destaca-se a elevação da troponina I como relevante preditor de risco, estando associada à uma maior mortalidade<sup>7</sup>. Dessa forma, o objetivo da presente revisão foi avaliar a correlação entre as manifestações cardíacas e a gravidade da COVID-19.

## Materiais e Métodos

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo. A presente revisão objetivou identificar, selecionar e sintetizar evidências relevantes acerca do tema supracitado, com base em critérios claros de seleção e elegibilidade. Esta revisão seguiu a estratégia PICOS para elucidar a relação entre os eventos “diagnóstico positivo para COVID-19” e “complicações cardíacas”<sup>8,9</sup>. Os componentes do anagrama PICOS estão descritos na Tabela 1.

**Tabela 1.** Componentes da pergunta de pesquisa com base na estratégia PICOS.

Abreviação	Descrição	Componentes da pergunta	Termos em inglês (MeSH)
P	População	Pacientes que foram diagnosticados com COVID-19	COVID-19
I	Intervenção/exposição	Todos os dados epidemiológicos, demográficos, clínicos, laboratoriais, gerenciais e de resultados serão revisados.	-
C	Comparação	Os controles serão escolhidos por diferentes exposições, tratamentos e resultados.	-
O	Desfecho (O, do inglês, <i>outcome</i> )	Manifestações cardiovasculares	<i>Cardiovascular manifestations</i>
S	Tipo de estudo (S, do inglês, <i>study type</i> )	Experimentais e observacionais	<i>Clinical trial, observational studies</i>

Fonte: Os autores (2023).

Com base nos componentes da pergunta de pesquisa descritos na Tabela 1, iniciou-se a busca pelas evidências científicas nas bases de dados PubMed, SCIELO, Scopus, Science Direct e BVS utilizando a terminologia MeSH (*Medical Subject Headings*). Com a seguinte estratégia de busca: (“*Cardiac manifestations*” OR “*heart complications*”) AND (“COVID-19” OR “SARS-CoV-2”) no período dos meses de janeiro a maio de 2023.

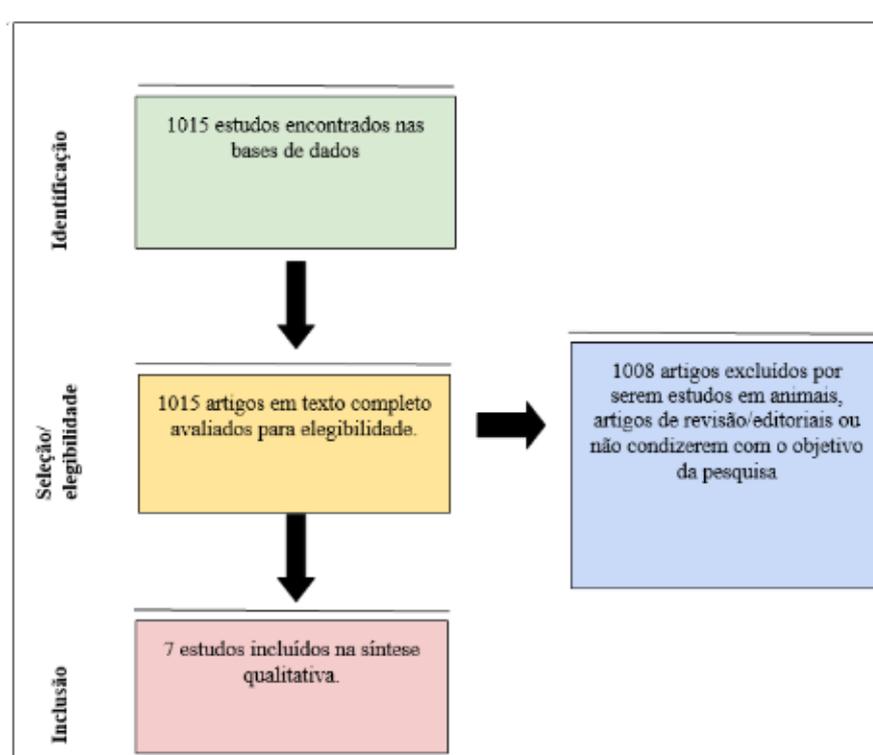
Todos os trabalhos encontrados foram analisados para elegibilidade segundo os seguintes critérios: (i) abordagem concisa do impacto dos problemas cardíacos na gravidade da COVID-19, (ii) realização dos trabalhos com humanos e (iii) estudos realizados com adultos. Sendo excluídas da revisão: cartas, relatos de casos, revisões e meta-análises, resumos de eventos, estudos relacionados a outros tipos de patologias ou de validação de método. O processo de seleção e elegibilidade foi realizado, independentemente, por dois pesquisadores e na falta de acordo entre os revisores, um terceiro revisor foi consultado.

## Resultados e Discussão

De acordo com o fluxograma da Figura 1, a busca nas bases de dados resultou em 1015 publicações. Destas, 511 foram excluídas por serem duplicadas e 497 foram descartadas por serem pesquisas experimentais, revisões narrativas/sistemáticas/editoriais ou estudos em crianças, por não cumprirem os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos. Restaram 7 artigos que foram incluídos para a construção da síntese qualitativa do presente trabalho.

A amostra deste estudo foi composta por 7 artigos originais, publicados entre 2020 e 2022, provenientes de 4 países, 3 foram realizados nos Estados Unidos da América (EUA), 2 na China, 1 na África e 1 na Coreia do sul. Todos os trabalhos estavam redigidos em língua inglesa, quanto ao delineamento dos estudos, 3 eram longitudinais, 2 coorte retrospectivos, 1 coorte prospectivo e retrospectivo (conforme definido pelos autores) e 1 caso-controle, conforme ilustra a Tabela 2.

Buscou-se elucidar quanto a tratativa de cada um dos trabalhos que foram selecionados. Assim, ilustram-se os números de pacientes incluídos em cada trabalho, bem como os principais achados e conclusões dos mesmos na Tabela 3.



**Figura 1:** Fluxograma de identificação, seleção/elegibilidade e inclusão dos trabalhos encontrados nas bases de dados

Fonte: Os autores (2023).

**Tabela 2.** Distribuição geral dos artigos selecionados.

Autor	Ano	País	Delineamento
Zeng et al.	2020	China	Longitudinal
Kim et al.	2020	Coreia do Sul	Coorte prospectivo e retrospectivo
Li et al.	2021	China	Longitudinal
Krishna et al.	2021	EUA	Coorte retrospectivo
Wats et al.	2021	EUA	Coorte retrospectivo
Lasisi et al.	2021	África	Longitudinal
Mezache et al.	2022	EUA	Caso-controle

Fonte: Os autores (2023).

**Tabela 3.** Descrição dos achados nos estudos selecionados na presente revisão.

Referência	Número de pacientes	Principais achados	Conclusões
Zeng et al. (2020)	416	Níveis aumentados de troponina I e mioglobina em pacientes da UTI, com espessamento da parede ventricular e redução da fração de ejeção ventricular esquerdo, parede ventricular direita espessa, diminuição da função cardíaca direita e derrame pericárdico.	Elevação do marcador de lesão miocárdica, espessamento da parede ventricular e complicações cardíacas, incluindo lesão miocárdica aguda, arritmia e insuficiência cardíaca aguda, são mais comuns em pacientes em UTI com COVID-19.
Kim et al. (2020)	40	Fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) ligeiramente menor entre os pacientes do grupo de maior gravidade. Em um subgrupo de 34 pacientes em que a tensão longitudinal global (RVGLS) poderia ser analisada, os pacientes do grupo grave tinham a ventricular esquerda (LVGLS) significativamente pior do que aqueles do grupo não grave.	Pacientes com COVID-19 grave tinham FEVE e LVGLS mais baixos. O RVGLS não foi diferente entre pacientes com COVID-19 grave e não grave.

**Tabela 3 (cont.).** Descrição dos achados nos estudos selecionados na presente revisão.

Referência	Número de pacientes	Principais achados	Conclusões
Li et al. (2021)	157	<p>Maior mortalidade e eventos clínicos em pacientes com DCV, sendo a disfunção do ventrículo direito (VD) a mais frequente. Elevação de marcadores, piora clínica e ventilação mecânica em pacientes com DCV.</p>	<p>Pacientes com infecção por COVID-19 e DCV subjacente apresentaram funções diastólicas prejudicadas, sendo os parâmetros da função VD preditivos de maior mortalidade.</p>
Krishna et al. (2021)	179	<p>As anormalidades ecocardiográficas incluíram FEVE &lt;50% em 29 pacientes, anormalidades do movimento da parede regional em 26 pacientes e pressão sistólica ventricular direita (RVSP) &lt;35 mmHg em 44 pacientes. Lesão miocárdica em 13 pacientes. Anormalidades pré-existentes em 28 pacientes deles. Doença cardiovascular prévia, nível de troponina, nível de D-dímero e RVSP relacionados a eventos cardiovasculares em 30 dias.</p>	<p>Anormalidades ecocardiográficas pré-existentes eram comuns; sendo que se deve ter cuidado ao atribuir tais anormalidades à infecção por COVID-19 nesta população de pacientes com comorbidades.</p>
Wats et al. 2021	214	<p>A hipertensão pulmonar e a disfunção ventricular direita moderada a grave estavam associadas ao aumento das chances de utilização de 30 dias do suporte mecânico do ventilador e vasopressores.</p>	<p>Disfunção ventricular direita, hipertensão pulmonar e regurgitação tricúspide moderada a grave associadas ao aumento das chances de mortalidade hospitalar.</p>
Lasisi et al. (2021)	10	<p>Dos 10 pacientes incluídos, 6 apresentaram insuficiência cardíaca, e 1 teve insuficiência cardíaca descompensada. Ainda, 3 pacientes tiveram miocardite fulminante individualmente, provável embolia pulmonar e cardiomiopatia por estresse, respectivamente.</p>	<p>Demonstra-se que as comorbidades são comuns em pacientes com COVID-19 e complicações cardíacas. A variedade de complicações cardíacas é grande, sendo a mais comum a insuficiência cardíaca.</p>
Mezache et al. (2022)	22	<p>Maior expressão cardíaca de ECA2 nos tecidos cardíacos de pacientes obesos ou diabéticos tipo II, que apresentavam inchaço e degeneração das células endoteliais multifocais, edema perivascular com trombos microvasculares.</p> <p>Grande expressão de proteínas nucleocapsídeo nos corações e aumento de expressão de proteínas características do tecido cardíaco nos miócitos.</p>	<p>A proteína spike viral, endocitada por macrófagos, pode induzir uma miocardite com a possibilidade de disfunção de condução devido à localização anormal de proteínas-chave características do tecido cardíaco.</p>

Fonte: Os autores (2023).

O estudo que comparou pacientes positivos para COVID-19 admitidos e transferidos para a UTI *versus* enfermarias de isolamento frente às alterações cardíacas<sup>10</sup>, evidenciou significativas diferenças nos achados laboratoriais nos pacientes da UTI, sendo, em relação aos marcadores de lesão miocárdica, os níveis de actina (TnI) e mioglobina significativamente mais altos nos pacientes de UTI.

Ecocardiografia e eletrocardiografia restringiram-se apenas para pacientes graves, sintomas clínico ou histórico cardíaco. Sendo as manifestações mais comuns na ecocardiografia o espessamento do septo interventricular, profundidade espessada da parede posterior ventricular esquerda e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) reduzida. No geral, 10% dos pacientes na UTI apresentaram aumento do coração, parede ventricular direita espessada, diminuição da função cardíaca direita e derrame pericárdico. Além disso, pacientes com histórico anterior de doença cardíaca eram mais propensos a ter TnI elevado, lesão miocárdica aguda, arritmia atrial ou ventricular e infarto agudo do miocárdio<sup>10</sup>.

Comparativamente a esses achados, pacientes positivos, admitidos em UTI são mais propensos a serem diagnosticados com lesões cardíacas relacionadas ao vírus<sup>11</sup>. No mesmo sentido foi evidenciado que a elevação considerável de TnI indica mau prognóstico<sup>12</sup>. O aumento do TnI como possível potencializador de risco frente à necessidade de suporte ventilatório, arritmia e mortalidade é de cinco vezes<sup>13</sup>. Em relação às complicações cardíacas, é possível inferir a associação entre a infecção viral e a incidência de doenças do sistema cardiovascular segundo o aumento da resposta inflamatória sistêmica, o que também estaria associado com aumento de gravidade e necessidade de UTI.

Em relação aos achados da ecocardiografia, o espessamento ventricular esquerdo, seguido por uma redução da FEVE, associa-se os eventos com a ocorrência de hipóxia e danos inflamatórios, visto que a isquemia e a hipóxia das células miocárdicas podem afetar o ritmo cardíaco e a função cardíaca esquerda<sup>14</sup>. A hipóxia grave intermitente ou contínua pode levar a um grau precoce e maior de resposta inflamatória e dano celular no coração, sugere-se que hipóxia pode regular alterações morfológicas e remodelação do miocárdio, podendo causar espessamento cardíaco e alterações subjacentes<sup>4</sup>.

Através de uma coorte prospectiva e retrospectiva multicêntrica<sup>15</sup>, foram avaliadas manifestações cardíacas em pacientes com COVID-19, separando-os em pacientes com COVID-19 grave e não-grave. O grupo grave apresentou função sistólica do VE grosseiramente normal, mas estatisticamente mais baixa, com *strain longitudinal global* (GLS) (que corresponde à medida da deformação do tecido miocárdico) mais prejudicada. Em comparação com a FEVE, o GLS pode ser capaz

de detectar condições subclínicas mais cedo e prever o prognóstico independentemente da FEVE em diferentes ambientes clínicos<sup>16</sup>. Além disso, o grupo grave teve infiltração pulmonar mais extensa, que aumenta a pós-carga de remodelamento ventricular (RV) e pode levar à disfunção subclínica neste processo. Apesar dos dados do estudo não terem demonstrado significância estatística nos grupos, a medida do GLS ventricular em pacientes com COVID-19 em ambientes clínicos pode ajudar na detecção precoce de pacientes que precisam de cuidados mais intensivos<sup>16</sup>.

Uma coorte retrospectiva de pacientes COVID-19 positivos<sup>17</sup>, admitidos em ambiente hospitalar, incluindo variáveis de história médica associadas à problemas cardiovasculares, doença arterial coronariana, hipertensão, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial, doença renal terminal e câncer, classificadas qualitativamente entre ocorrência e não ocorrência, pontua como principal marcador laboratorial cardíaco avaliado a troponina I (hs-TNI), a qual apresentou valor médio elevado e acima dos limites normais de alcance laboratorial. Os pacientes acometidos tinham comorbidades associadas, sendo as principais hipertensões, diabetes mellitus e doença arterial coronariana. A ecocardiografia apresentava aumento do VD, sendo verificada disfunção sistólica ventricular esquerda em parte significativa da amostra. Ainda frente às alterações cardiovasculares, foi mais prevalente a disfunção diastólica de Grau I e no que diz respeito à regurgitação valvar, a maior prevalência foi a regurgitação tricúspide, seguida de derrame pericárdico. Por fim, os autores apontaram a disfunção do VD como sendo causa de aumento das chances de mortalidade por todas as causas<sup>17</sup>.

É válido considerar que a insuficiência cardíaca aguda e a disfunção sistólica podem ocorrer devido ao aumento da pós-carga de VD ou diminuição de sua contratilidade<sup>18</sup>. Dessa forma, conforme a disfunção do VD progride, há aumento na pressão venosa central e subsequente aumento na pressão venosa renal, o que poderia associar-se à disfunção sistólica do VD, e conseqüentemente elevar a necessidade de utilização de vasopressores e terapias de substituição renal – quadro coerente ao da COVID-19, que é uma infecção de recorrências multissistêmicas<sup>19, 20</sup>. Em relação ao aumento do VD, outro estudo<sup>21</sup>, demonstrou, em 110 pacientes com COVID-19, o aumento do VD associado ao aumento da mortalidade. A disfunção sistólica do VD<sup>22</sup>, associa-se a piores resultados em pacientes

com síndrome do desconforto respiratório agudo, o que é reforçado em outro trabalho<sup>17</sup>, onde os autores demonstraram justamente um aumento das chances de suporte mecânico do ventilador.

Estudo observacional hospitalar, incluiu 157 pacientes COVID-19 positivos, todos foram submetidos à ecocardiografia, para avaliar a ocorrência de DCV, a qual incluía histórico de hipertensão, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, cardiomiopatia e arritmia<sup>23</sup>. Demonstrou-se que os pacientes com DCV subjacente eram mais propensos a ter uma pressão arterial sistólica mais alta e níveis mais altos de hs-TNI, sendo que a mortalidade foi significativamente maior nesse grupo. Os pacientes com DCV apresentavam função diastólica e RV prejudicada do VE não havendo alterações de FEVE significativas. A anormalidade cardíaca mais frequente em pacientes com DCV foi disfunção de VD, seguida pela disfunção diastólica do VE e disfunção sistólica do VE. No momento do exame ecocardiográfico, 30% dos pacientes COVID-19 positivos com DCV necessitaram de ventilação mecânica. É válido considerar ainda que os pacientes com altos níveis de hs-TNI tinham pior função de VD, não diferindo acerca da função diastólica ou sistólica do VE<sup>23</sup>.

Pacientes com COVID-19 com DCV tiveram uma mortalidade significativamente maior em comparação com aqueles que não o tinham, outros autores<sup>(3,23,24)</sup> sugeriram que a infecção por SARS-Cov-2 pode desencadear eventos cardiovasculares e exacerbar a insuficiência cardíaca. Frente à elevação do hs-TNI, tem-se que esses pacientes são mais propensos ao desenvolvimento de doenças graves, conforme indicado<sup>7</sup>, bem como se demonstra que a lesão cardíaca se associa a um resultado clínico ruim, independentemente do histórico de DCV<sup>5,23</sup>. Uma vez que se associou a infecção por COVID-19 e DCV subjacente com função diastólica do VE prejudicada, autores demonstraram, anteriormente, que a deficiência diastólica subclínica do VE foi identificada em pacientes com síndrome respiratória aguda grave<sup>23</sup>. Nota-se a falta de esclarecimento acerca da etiologia da disfunção do VD na infecção por COVID-19, o que traz sugestões acerca do fato de que a disfunção do VD pode refletir condições que podem aumentar a pós-carga nesse ventrículo durante infecção viral<sup>25</sup>.

Um estudo incluiu 10 pacientes positivos para COVID-19, os quais apresentavam comorbidades, sendo que cerca de 70% eram hipertensos e 50%

diabéticos (sendo que todos os diabéticos eram também hipertensos). Os pacientes incluídos apresentaram histórico anterior de doença cardíaca isquêmica (infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca crônica), choque cardiogênico (com câmaras cardíacas levemente dilatadas e função sistólica do ventrículo esquerdo gravemente prejudicado, com baixa fração de ejeção do VE), insuficiência cardíaca com hipertrofia ventricular esquerda na ecocardiografia, e ainda sobrecarga ventricular direita<sup>26</sup>.

Dessa forma, acerca desses achados, é válido considerar que as comorbidades subjacentes à infecção viral, associada às complicações cardiovasculares são potenciais complicadores<sup>27</sup>. Nesse sentido, pacientes com comorbidade cardiovascular apresentam maiores taxas de morbidade e mortalidade<sup>28</sup>. Ainda, deve-se considerar o comprometimento cardíaco na COVID-19 como sendo multifatorial, visto que a infecção viral direta do miocárdio ou o efeito de mediadores inflamatórios no miocárdio podem se associar diretamente à miocardite<sup>29</sup>. Outra pesquisa<sup>26</sup> destacou que o paciente mais jovem apresentou choque cardiogênico devido à miopericardite fulminante, caso em que a invasão viral direta do miocárdio causa inflamação e edema do miocárdio, que pode associar-se também ao efeito dos mediadores inflamatórios no miocárdio, levando ao aumento da permeabilidade capilar<sup>30</sup>. Ademais, em 70% dos casos a insuficiência cardíaca foi relatada como a principal apresentação da COVID-19 – quadro que pode ser subclínico e evidenciado pela infecção viral, ao passo que a mesma pode ainda exacerbar uma condição pré-existente. A principal ligação entre a insuficiência cardíaca e a COVID-19 é sua fisiopatologia inflamatória compartilhada<sup>31</sup>.

Estudo coorte retrospectivo que incluiu 179 pacientes internados com infecção por COVID-19<sup>32</sup>, que foram submetidos à ecocardiografia demonstrou grande prevalência de comorbidades entre os pacientes, em que se destaca a ocorrência hipertensão, diabetes mellitus, histórico de doença cardiovascular prévia e histórico de tabagismo. Nesse sentido, as anormalidades ecocardiográficas descritas na amostra estudada incluíam principalmente fração de ejeção ventricular esquerda <50%, aumento atrial esquerdo, aumento de remodelação de VD e disfunção sistólica de VD. As anormalidades ecocardiográficas incluíam ainda a hipertrofia ventricular esquerda, aumento

do ventrículo esquerdo, aumento atrial esquerdo e doença valvular, sendo mais comuns após a infecção por COVID-19 o aumento da extensão e/ou gravidade das anormalidades do ventrículo esquerdo, aumento no tamanho do átrio esquerdo, aumento no tamanho do VD e diminuição da função sistólica do VD. Os diagnósticos clínicos incluíram miocardite, infarto do miocárdio, disfunção ventricular global após parada cardíaca ressuscitada e cardiomiopatia por estresse. Frente aos achados, é válido considerar que estes são coerentes com outro estudo<sup>33</sup> em que os autores observaram um aumento de 2 vezes no risco de mortalidade associado à remodelação adversa do VD.

A análise de 11 autopsias de pessoas que morreram em decorrência de complicações da COVID-19, aponta para características importantes (6 obesos e 5 com diabetes tipo II). As informações clínicas desses pacientes apontavam a ocorrência na amostra de cardiomegalia – doença cardíaca crônica hipertensiva, sendo que nenhum estava listado como tendo insuficiência cardíaca congestiva antes da COVID-19. Os controles negativos eram de pessoas que morreram antes de 2016. Os casos mostraram três alterações histológicas: microvasos com células endoteliais atípicas aumentadas, microtrombos com extravasamento perivascular de glóbulos vermelhos e edema perivascular. Buscou-se a identificação de RNA e proteínas de SARS-CoV2 nas amostras cardíacas, sendo 3 (dos 11) casos cardíacos de COVID-19 positivos para RNA viral, com células positivas raras. Quanto à avaliação de proteínas características do SARS-Cov-2, os 11 casos foram positivos para proteína de pico viral, sendo 7 (dos 11) casos positivos para proteínas de envelope. Os dados do Western blot e da avaliação de RT-qPCR sugeriram que, não o vírus infeccioso, mas sim a proteína spike em combinação com outras proteínas da membrana viral poderiam estar concentradas no coração – assim, a proteína do nucleocapsídeo viral foi detectada em 2 (dos 11) casos das amostras cardíacas, que incluíram 2 casos que também foram positivos para o RNA viral. Foi realizada, ainda, a imuno-histoquímica para ECA2 nas amostras cardíacas, sendo que também se demonstrou um padrão perivascular/intersticial. Houve um aumento significativo no número de células ECA 2 nos casos de COVID-19 *em comparação com* os seis corações normais<sup>34</sup>. Frente aos achados desse trabalho, que evidenciam substancial expressão *in situ* de citocinas e ativação de complemento no coração, secundária à endocitose de proteínas de pico circulantes por macrófagos intersticiais cardíacos e pericitos (células que revestem os vasos sanguíneos e desempenham um importante papel na estabilização e no suporte desses vasos, bem como exercem funções de interação com

outras células que estão em seu microambiente), estudo demonstrou que a proteína spike *em si* pode ser citotóxica para o coração e indicou que a proteína viral pode entrar em pericitos *por meio de um* receptor CD147 e contornar a ECA2. Tal fato enfatiza que o coração tem uma grande população endógena de macrófagos e pericitos que estão em contato direto com as células endoteliais, o que pode oferecer um mecanismo de defesa ágil frente a patógenos<sup>35</sup>. Além disso, os achados reforçam o que vem sendo apontado pela literatura<sup>36-38</sup> em relação à expressão de ECA2 nos tecidos cardíacos pelas células endoteliais, o que é reforçado com a ocorrência de comorbidades como obesidade e diabetes tipo II, as quais também colaboram ao aumento da expressão de ECA2 nas células cardíacas, corroborando à elevação do dano cardíaco após a infecção pelo SARS-CoV2<sup>39</sup>. Quanto à proteína de pico recorrente à COVID-19, tem-se que elas, junto às proteínas da matriz e do envelope, são transportadas por macrófagos na circulação<sup>40</sup>.

## Considerações finais

A COVID-19 continua sendo uma doença relevante no contexto atual – logo, a compreensão acerca de seus efeitos patológicos nos diversos sistemas do organismo é de extrema importância. Deste modo, a presente revisão demonstrou a existência de uma correlação positiva entre o diagnóstico positivo para COVID-19 e a ocorrência de complicações cardíacas.

Em suma, os estudos apontaram que após a infecção por COVID-19, esta se manifesta de diversas maneiras no sistema cardiovascular, gerando principalmente disfunções cardíacas com consequente aumento de marcadores laboratoriais como actina, mioglobina e troponina. Além disso, os estudos demonstraram que há uma associação significativa entre o surgimento de complicações cardíacas em pacientes com COVID-19 que apresentavam histórico anterior de comorbidades, sendo a hipertensão a principal comorbidade citada nos estudos. Por fim, fica evidente a necessidade de mais estudos que elucidem os mecanismos pelos quais a infecção afeta o sistema cardiovascular.

## Referências

1. John Hopkins University. Johns Hopkins coronavirus resource center [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Johns Hopkins University & Medicine; 2023. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020 Mai.; 14(3):247–50.
3. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul.;5(7):831.
4. Wu J, Stefaniak J, Hafner C, et al. Intermittent Hypoxia Causes Inflammation and Injury to Human Adult Cardiac Myocytes. *Anesthesia &*

Analgesia. 2016 Fev.;122(2):373–80.

5. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Mai.;94:91–5.

6. Li Y, Fang L, Zhu S, et al. Echocardiographic Characteristics and Outcome in Patients With COVID-19 Infection and Underlying Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Mar.; 8:642973.

7. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul.; 5(7):811.

8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2022; 31:2.

9. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2014 Mar.; 23(1):183–4.

10. Zeng JH, Wu WB, Qu JX, et al. Cardiac manifestations of COVID-19 in Shenzhen, China. *Infection*. 2020 Dez.; 48(6):861–70.

11. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Fev.; 395(10223):497–506.

12. Deng Q, Hu B, Zhang Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *International Journal of Cardiology*. 2020 Jul.; 311:116–21.

13. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020 Jul.; 142(1):68–78.

14. Walley KR, Becker CJ, Hogan RA, et al. Progressive hypoxemia limits left ventricular oxygen consumption and contractility. *Circulation Research*. 1988 Nov.; 63(5):849–59.

15. Kim M, Nam JH, Son JW, et al. Cardiac Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a Multicenter Cohort Study. *Journal of Korean Medical Science*. 2020; 35(40):e366.

16. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez MD, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016 Set.; 37(36):2768–801.

17. Wats K, Rodriguez D, Prins KW, et al. Association of right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension with adverse 30-day outcomes in COVID-19 patients. *Pulmonary Circulation*. 2021 Abr.; 11(2):1–9.

18. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2018 Mai. [citado 10 de maio de 2023];137(20). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000560>

19. Damman K, van Deursen VM, Navis G, et al. Increased Central Venous Pressure Is Associated With Impaired Renal Function and Mortality in a Broad Spectrum of Patients With Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Fev.; 53(7):582–8.

20. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England Journal Medicine*. 2020 Jul.; 383(2):120–8.

21. Argulian E, Sud K, Vogel B, et al. Right Ventricular Dilation in Hospitalized Patients With COVID-19 Infection. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2020 Nov.;13(11):2459–61..

22. Boissier F, Katsahian S, Razazi K, et al. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine*. 2013 Out.; 39(10):1725–33.

23. Li SS, Cheng C, Fu C, et al. Left Ventricular Performance in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome: A 30-Day Echocardiographic Follow-Up Study. *Circulation*. 2003 Out.; 108(15):1798–803.

24. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020 Jul.; 5(7):802.

25. Szekeley Y, Lichter Y, Taieb P, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*. 2020 Jul.; 142(4):342–53.

26. Lasisi G, Duro-Emanuel A, Akintomide T, et al. Cardiac manifestation of corona virus disease 2019: a preliminary report. *The Cardiovascular Journal of Africa*. 2021 Dez.; 32(6):11–4.

27. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020 Mai.; 141(20):1648–55.

28. Centers for Disease Control COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12 – March 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020; 69(12): 343–46.

29. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020 Jun.; 141(23):1930–6.

30. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*. 2020 Mai.; 22(5):911–5.

31. Freaney PM, Shah SJ, Khan SS. COVID-19 and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Medical Association*. 2020 Out.; 324(15):1499.

32. Krishna H, Ryu AJ, Scott CG, et al. Cardiac Abnormalities in COVID-19 and Relationship to Outcome. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021 Abr.; 96(4):932–42.

33. Kim J, Volodarskiy A, Sultana R, et al. Prognostic Utility of Right Ventricular Remodeling Over Conventional Risk Stratification in Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Out.; 76(17):1965–77.

34. Mezache L, Nuovo GJ, Suster D, et al. Histologic, viral, and molecular correlates of heart disease in fatal COVID-19. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2022Out.; 60:151983.

35. Avolio E, Carrabba M, Milligan R, et al. The SARS-CoV-2 Spike protein disrupts human cardiac pericytes function through CD147 receptor-mediated signalling: a potential non-infective mechanism of COVID-19 microvascular disease. *Clinical Science*. 2021 Dez.; 135(24):2667–89.

36. Herman-Edelstein M, Guetta T, Barnea A, et al. Correction to: Expression of the SARSCoV2 receptorACE2 in human heart is associated with uncontrolled diabetes, obesity, and activation of the renin angiotensin system. *Cardiovascular Diabetology*. 2021 Dez.; 20(1):216.

37. Liu H, Gai S, Wang X, et al. Single-cell analysis of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and spike protein priming expression of proteases in the human heart. *Cardiovascular Research*. 2020 Ago.; 116(10):1733–41.

38. Bois MC, Boire NA, Layman AJ, et al. COVID-19–Associated Nonocclusive Fibrin Microthrombi in the Heart. *Circulation*. 19 de janeiro de 2021;143(3):230–43.

39. Chirinos JA, Cohen JB, Zhao L, et al. Clinical and Proteomic Correlates of Plasma ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) in Human Heart Failure. *Hypertension*. 2020 Nov.; 76(5):1526–36.

40. Nuovo GJ, Magro C, Mikhail A. Cytologic and molecular correlates of SARS-CoV-2 infection of the nasopharynx. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2020 Out.; 48:151565.