



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS UNIVERSITÁRIO PROF. ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

FLÁVIO CAMPAGNOLI DOS SANTOS

**MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES RELACIONADAS À INFECÇÃO POR
SARS-COV-2: UMA REVISÃO ATUALIZADA**

LAGARTO/SE

2023

FLÁVIO CAMPAGNOLI DOS SANTOS

**MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES RELACIONADAS À INFECÇÃO POR
SARS-COV-2: UMA REVISÃO ATUALIZADA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao departamento de
Medicina, Campus Professor Antônio
Garcia Filho, Lagarto - SE, da
Universidade Federal de Sergipe,
como requisito para obtenção do título
de Bacharel em Medicina sob
orientação da Prof. Mestre Halley
Ferraro Oliveira.

LAGARTO/SE

2023

Este trabalho é dedicado aos meus pais, que me incentivaram e sempre me deram suporte para ir cada vez mais além. Sem esse apoio fundamental, eu dificilmente estaria aqui hoje. Como filho e parte dos meus pais, está claro que esta é uma vitória de todos nós. Muito obrigado!

RESUMO

Introdução: A COVID-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2, descoberto na China, em dezembro de 2019. Rapidamente se estabeleceu como uma pandemia, ocasionando em quadros severos de Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo mundo. No entanto, também foram observadas alterações típicas do aparelho cardiovascular, como: lesão miocárdica, miocardite, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, disritmias e eventos tromboembólicos. **Objetivo:** Descrever as principais manifestações cardíacas relacionada à COVID-19. **Métodos:** Esta pesquisa se trata de uma revisão sistemática da literatura. O levantamento bibliográfico foi realizado no mês de novembro de 2022 nas bases de dados PubMed, Scielo e BVS. A busca inicial totalizou em 3.770 artigos e, após a aplicação de filtros, eliminação de duplicatas e aplicação dos critérios de elegibilidade, foram utilizadas na revisão 20 artigos. Além dos selecionados, foram acrescentados 23 artigos. **Resultados:** Foram encontrados 20 artigos relacionando a COVID-19 com as seguintes manifestações cardiovasculares: Injúria miocárdica, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmias e perimiodocardites. Essas manifestações cardiovasculares podem ter sua gênese através do cardiotropismo direto do vírus, ou através da tempestade de citocinas, uma manifestação imunológica com acometimento multissistêmico. Geralmente a injúria miocárdica precede as demais manifestações, com importante incidência média (27,8-54%), e todas possuem evidência de pior prognóstico no curso da COVID-19, com aumento da mortalidade hospitalar. **Conclusão:** Portanto, é necessária maior investigação dos desfechos cardiovasculares em pacientes com internados por COVID-19, pois possuem elevada incidência e estão diretamente relacionados ao aumento da mortalidade. O rastreamento com uso de marcadores de lesão miocárdica, como as troponinas cardíacas, tem demonstrado cada vez mais o seu valor prognóstico neste contexto.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; Pandemia; Coração; Sistema cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 virus, discovered in China in December 2019. It quickly established itself as a pandemic, causing multiples cases of Severe Acute Respiratory Syndrome around the world. However, typical alterations of the cardiovascular system were also observed, such as: myocardial injury, myocarditis, acute myocardial infarction, heart failure, dysrhythmias and thromboembolic events. **Objective:** To describe the main cardiac manifestations related to COVID-19. **Methods:** This research is a systematic review of the literature. The bibliographic survey was carried out in November 2022 in the PubMed, Scielo and BVS databases. The initial search totaled 3,770 articles and, after applying filters, eliminating duplicates and applying the eligibility criteria, 20 articles were used in the review. In addition to those selected, 23 articles were added. **Results:** 20 articles were found relating COVID-19 with the following cardiovascular manifestations: Myocardial injury, acute myocardial infarction, heart failure, arrhythmias and perimyocarditis. These cardiovascular manifestations may have their genesis through the direct cardiotropism of the virus, or through the cytokine storm, an immunological manifestation with multisystem involvement. Myocardial injury usually precedes the other manifestations, with a significant average incidence (27.8-54%), and all have evidence of a worse prognosis in the course of COVID-19, with increased hospital mortality. **Conclusion:** Therefore, further investigation of cardiovascular outcomes in patients hospitalized for COVID-19 is necessary, as they have a high incidence and are directly related to increased mortality. Screening using myocardial injury markers, such as cardiac troponins, has increasingly demonstrated its prognostic value in this context.

KEY WORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; Pandemic; Heart; Cardiovascular System.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1. Fluxorama Prismaflow	14
--------------------------------------	----

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão	15
Tabela 2. Distribuição das manifestações cardiovasculares	16

LISTAS DE SIGLAS

COVID-19	Coronavirus Disease 2019
SARS-CoV2	Coronavirus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
OMS	Organização Mundial da Saúde
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
MeSH	Medical Subject Headings
BVS	Biblioteca virtual em saúde
ECA2	Enzima conversora da angiotensina 2
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
hTnI	Troponina I ultrassensível
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IAMCSST	Infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento de segmento ST
IAMSSST	Infarto agudo do miocárdio sem supradesnivelamento de segmento ST
IC	Insuficiência cardíaca

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. JUSTIFICATIVA.....	11
3. OBJETIVOS.....	12
3.1. Objetivo geral	12
3.2. Objetivos específicos.....	12
4. METODOLOGIA	13
4.1. Processo de seletivo dos estudos:	13
4.2. Estratégia de busca:	14
4.3. Extração de dados:	15
5. RESULTADOS.....	16
5.1. Fisiopatologia geral	16
5.2. Injúria miocárdica.....	18
5.3. Infarto agudo do miocárdio	19
5.4. Insuficiência cardíaca	20
5.5. Arritmias cardíacas.....	21
5.6. Perimiocardites	22
6. CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS.....	26

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença causada pelo vírus de RNA Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), descoberta na cidade de Wuhan, na China, em dezembro de 2019. Rapidamente, a doença avançou para mais de 200 países, tornando-se uma pandemia (AHMAD; RATHORE, 2020). O SARS-CoV-2 pertence à família dos Betacoronavirus e foi identificado após a realização de sequenciamentos de amostras de pacientes com pneumonia aguda grave. A partir das células epiteliais das vias aéreas humanas, foi isolado esse novo coronavírus, inicialmente denominado 2019-nCoV, que formou um clado dentro do subgênero sarbecovírus, subfamília Orthocoronavirinae. Por ser diferente do MERS-CoV e do SARS-CoV, o SARS-CoV-2 é o sétimo membro da família dos coronavírus que infectam humanos (ZHU et al., 2020).

Consoante à Organização Mundial da Saúde (OMS), os sinais e sintomas iniciais da COVID-19 apresentam-se de forma semelhante a um quadro gripal comum, no entanto, variam de pessoa para pessoa, podendo manifestar-se em forma branda, de pneumonia, de pneumonia grave ou de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). É importante destacar que a maior parte das pessoas infectadas apresenta a forma leve da doença, com alguns sintomas, como mal-estar, febre, fadiga, tosse, dispneia leve, anorexia, dor de garganta, dor no corpo, dor de cabeça ou congestão nasal e, menos frequente, diarreia, náusea e vômito. Em idosos e imunossuprimidos a patologia pode manifestar-se de maneira atípica, com agravamento rápido, levando à morte, principalmente, em indivíduos com comorbidades preexistentes (ISER et al., 2020).

Entre as manifestações gerais, a febre é o sintoma mais observado em pacientes com COVID-19. Os estudos têm demonstrado que a temperatura mais elevada, quando associada à dispneia e à anorexia, está relacionada à maior chance de a doença manifestar-se na forma mais grave (XIE et al., 2020). Além da febre, os pacientes ainda podem apresentar tosse, fadiga e dispneia, que podem evoluir para o quadro de pneumonia viral, levando o paciente à síndrome da dificuldade respiratória aguda (SDRA) e até mesmo ao óbito (LOVATO; DE FILIPPIS, 2020).

Em relação às manifestações gastrointestinais, foi observado que a diarreia é mais comum, sendo menos comuns as náuseas, os vômitos, a dor abdominal e o sangramento gastrointestinal (KUMAR et al., 2020). Também foram observadas, em

alguns pacientes, manifestações dermatológicas, caracterizadas por erupções maculopapulares (mais comum), morbiliformes ou vesiculares, urticária e petéquias (SINGH et al., 2021). E muitos sintomas neurológicos têm sido associados à doença, como: hiposmia, dor de cabeça, tontura, podendo, em situações mais preocupantes, estarem acompanhados de encefalopatia e de delírio, além de acidente vascular encefálico, de Síndrome de Guillain-Barré, de mielites e de encefalite aguda (AHMAD; RATHORE, 2020).

Além das manifestações já mencionadas, também foram observadas alterações típicas do aparelho cardiovascular, como: lesão miocárdica, miocardite, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, disritmias e eventos tromboembólicos. Além disso, determinadas medicações utilizadas no tratamento da COVID-19 possuem potenciais efeitos colaterais cardiovasculares (LONG et al., 2020).

Apesar das manifestações pulmonares serem as principais na COVID-19, uma importante parcela de pacientes apresenta sinais e sintomas de cardiopatias prévias ou desenvolvem uma nova disfunção cardíaca durante o curso da doença. A lesão do miocárdio, por exemplo, apresenta incidência estimada entre 8% a 12% nos casos positivos para COVID-19 (BANSAL, 2020).

Além disso, a lesão do miocárdio tem se demonstrado uma complicação prevalente em pacientes com COVID-19 hospitalizados, com ou sem cardiopatias prévias, e apresenta importante associação com a mortalidade intra-hospitalar e prognósticos desfavoráveis (AZEVEDO et al., 2021).

Portanto, é necessário ampliar a compreensão, ainda inadequada, da estreita relação da COVID-19 com as disfunções e complicações cardiovasculares (BANSAL, 2020). Principalmente no contexto intra-hospitalar, marcadores como troponinas seriadas possuem grande valor prognóstico, podendo surpreender insultos miocárdicos com o devido tratamento (AZEVEDO et al., 2021).

2. JUSTIFICATIVA

O impacto da COVID-19 sobre o sistema cardiovascular é um tema atualmente em ampla investigação, no entanto, a literatura atual ainda segue em desenvolvimento, apresentando limitações de evidências quanto aos mecanismos fisiopatológicos e sobre o impacto da infecção no surgimento de novas manifestações.

Isto posto, é necessário considerar que a COVID-19 é uma doença de surgimento ainda recente, com constante atualização de seu impacto sobre os diversos sistemas do corpo humano. Em relação ao impacto no sistema cardiovascular, há cada vez mais estudos em publicação, como estudos observacionais coorte ou retrospectivos multicêntricos com elevado número de pacientes.

Logo, é necessária constante integralização dos novos estudos e atualização das informações dispostas na literatura, como, por exemplo, através de revisões sistemáticas.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Descrever as principais manifestações cardíacas relacionada à COVID-19.

3.2. Objetivos específicos

- Analisar os estudos e atualizações sobre o impacto da COVID-19 no aparelho cardiovascular;
- Descrever quais são as manifestações cardiovasculares mais frequentes em pacientes com COVID-19;
- Entender o impacto dessas manifestações no prognóstico dos pacientes.

4. METODOLOGIA

Esta pesquisa se trata de uma revisão sistemática da literatura. A busca foi conduzida de acordo com as diretrizes dos itens de relatórios preferenciais para revisões sistemáticas e meta-análises PRISMA (PAGE et al., 2021).

Foram cumpridas criteriosamente as seguintes etapas: formulação da questão norteadora; seleção dos estudos tendo como base o ano de publicação e título; seleção dos estudos por seus resumos e seleção pelo texto na íntegra; e posteriormente, extração dos dados dos estudos incluídos; avaliação e interpretação dos resultados e, por fim, apresentação da revisão do conhecimento produzido (BEYEA, 1998).

4.1. Processo de seletivo dos estudos:

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados PubMed, Scielo e BVS.

Pubmed: 3.586 artigos. Após filtro: 266 artigos.

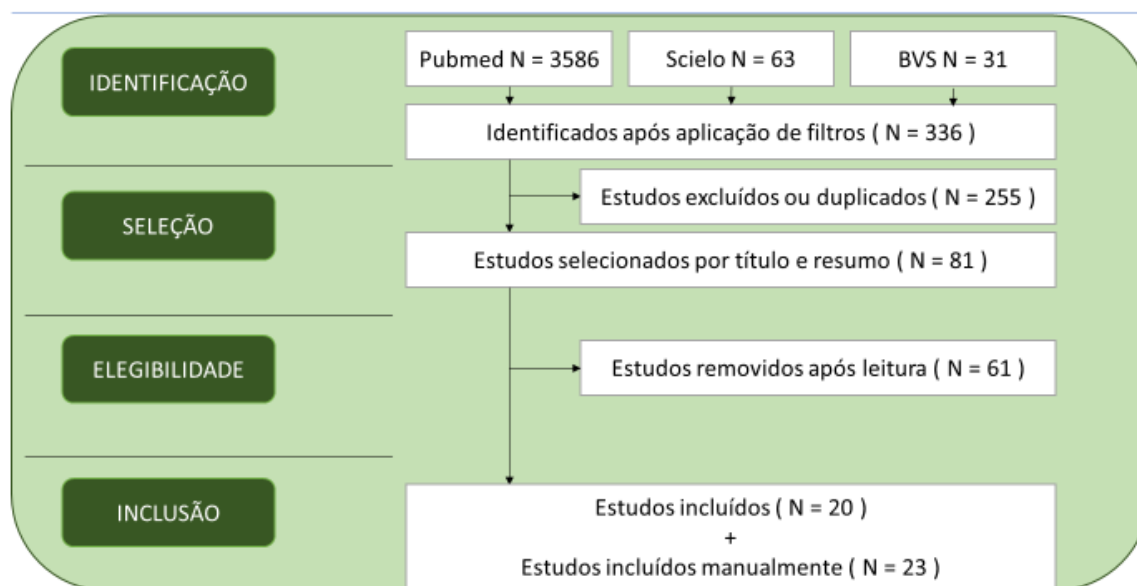
BVS: 31 artigos. Após filtro: 30 artigos.

Scielo: 63 artigos. Após filtro: 40 artigos.

A busca inicial totalizou em 3.770 artigos e, após a aplicação de filtros, 336 publicações foram identificadas. Após eliminação de duplicatas e triagem manual através de título e resumo, restando 81 artigos para leitura integral do texto. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, foram excluídos 61 estudos, sendo utilizadas na revisão 20 artigos. Além dos selecionados, foram acrescentados outros 23 artigos.

O processo seletivo das publicações está descrito no fluxograma abaixo (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma Prisma Flow



Fonte: elaboração própria.

4.2. Estratégia de busca:

As buscas foram realizadas no mês de novembro de 2022. Foram utilizados os descritores do MeSH (Medical Subject Headings): “Heart diseases”, “Heart injury”, “Heart disorders”, “Heart failure”, “Complications”, “COVID-19” e “Vaccine”, unidos por operadores booleanos no algoritmo de busca: ((COVID-19) AND (complications) AND ((heart disorders) OR (heart injury) OR (heart disease)) NOT (Vaccine)). A partir da busca, foram selecionados os artigos para leitura completa que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão, descritos no Quadro 1.

Pubmed: ((COVID-19) AND (complications) AND ((heart disorders) OR (heart injury) OR (heart disease)) NOT (Vaccine))

Scielo: ((COVID-19) AND ((heart disorders) OR (heart injury) OR (heart disease)))

Tabela 1: Critérios de inclusão e exclusão

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO
Artigos relacionados a complicações cardíacas potencialmente relacionadas à COVID-19.	Artigos sobre manifestações cardiovasculares relacionadas às vacinas da COVID-19.
Estudos publicados entre 2019 e 2022 e disponíveis na íntegra em inglês, português ou espanhol.	Artigos restritos a manifestações cardiovasculares da COVID-19 em grupos específicos, como gestantes, crianças ou idosos.
Artigos clássicos, estudos clínicos, testes clínicos, estudos comparativos e testes randomizados controlados.	Revisões, relatos de caso e meta-análises.

4.3. Extração de dados:

Os resultados pertinentes ao conhecimento atual sobre a temática em estudo foram avaliados para a produção de evidências.

5. RESULTADOS

Após seleção criteriosa dos artigos nas bases de dados, foram encontrados 20 artigos relevantes nas bases de dados PubMed e Scielo, relacionando a COVID-19 com as seguintes manifestações cardiovasculares: Injúria miocárdica com 6 artigos, infarto agudo do miocárdio com 3 artigos, insuficiência cardíaca com 3 artigos, arritmias com 6 artigos, perimiocardites com 7 artigos. A relação das manifestações, com o número de artigos e com as bases de dados segue descrita na tabela 2.

Ademais, outros 23 artigos pré-selecionados foram posteriormente adicionados para contribuição com a discussão.

Tabela 2: Distribuição das manifestações cardiovasculares

MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES	PUBMED	BVS	SCIELO
Injúria miocárdica	4	0	2
Infarto agudo do miocárdio	2	0	1
Insuficiência cardíaca	2	0	1
Arritmias	5	0	1
Perimiocardites	6	0	1

5.1. Fisiopatologia geral

O SARS-CoV-2 apresenta proteínas *spike* similares às do SARS-CoV, com elevada afinidade ao receptor enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) das células humanas. O receptor ECA2 é um importante componente do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), amplamente distribuído em diversos tecidos e órgãos do corpo humano, e altamente expresso em tecidos do pulmão e do coração (KUMAR, 2020; TURNER et al., 2004). Através da ECA2, o SARS-CoV-2 adentra as

células humanas por fusão de membranas. A grande expressão de receptores ECA2 no tecido epitelial do trato respiratório inferior facilita a invasão e justifica o grande tropismo do agente pela região (MONTALVAN, 2020). Já no coração, o exato mecanismo fisiopatológico do SARS-CoV-2 ainda não está completamente elucidado.

Estudos com o SARS-CoV demonstraram que 35% dos pacientes infectados que apresentaram síndrome respiratória aguda grave testaram positivo para o genoma viral nos tecidos do coração (OUDIT et al., 2009). Uma vez que o genoma do SARS-CoV apresenta grande semelhança ao do SARS-CoV-2, isso reforça a possibilidade de cardiotropismo e lesão direta aos cardiomiócitos (ZHU et al., 2020). Em um estudo coorte prospectivo de 12 casos de morte por COVID-19, Wichmann et al (2020) encontrou testes positivos para o RNA viral no tecido cardíaco em poucos casos (cerca de 5), porém em grande quantidade, excedendo os valores de viremia.

No entanto, Bois et al. (2021) em seu estudo *post-mortem* histológico de 15 casos diagnosticados com COVID-19, além de 6 casos com influenza e 5 por outras causas, não encontrou evidência de infecção endotelial ou miocárdica direta pelo vírus nesta série de casos, ainda que a miocardite tenha sido observada em 1/3 dos casos. Ademais, os casos com COVID-19 frequentemente apresentavam microtrombos cardíacos de fibrina, não relacionados à isquemia miocárdica.

Já Guo (2020), em seu estudo de caso seriado de 187 pacientes com COVID-19, não apenas encontrou pacientes com elevação de marcadores de injúria miocárdica (27,8%), como observou uma correlação entre a elevação linear das Troponina T plasmática e a elevação dos níveis séricos da Proteína C Reativa, sugerindo que a lesão miocárdica pode estar fortemente relacionada ao processo inflamatório patológico no curso da doença, como a tempestade de citocinas. Segundo Huang et al (2020), a tempestade de citocinas na COVID-19 resulta do desequilíbrio entre a resposta imunológica dos linfócitos T helper 1 e T helper 2, ocasionando na grande liberação de mediadores inflamatórios capazes de diminuir o fluxo coronário, instabilizar placas coronárias e gerar microtrombos.

Logo, embora a invasão direta dos tecidos cardíacos esteja presente em alguns casos, esse achado não foi predominante nos pacientes COVID-19 positivos, mesmo naqueles apresentaram sintomas cardiovasculares, como a miocardite (WICHMANN et al., 2020; BOIS et al., 2021). Isto posto, as manifestações cardiovasculares podem

também ter sua gênese na tempestade de citocinas supracitada, manifestação imunológica com acometimento multissistêmico, incluindo os sistemas cardiovascular, respiratório, renal e nervoso (HUANG et al., 2020). Ademais, a patogênese das manifestações cardiovasculares na COVID-19 segue em investigação.

5.2. Injúria miocárdica

A injúria ou lesão miocárdica é possivelmente a manifestação cardíaca mais comum em pacientes com COVID-19 no contexto hospitalar. É definida, segundo o artigo da *European Heart Journal*, escrito por Thygesen et al (2019), como a elevação e queda dos valores séricos da troponina I, com ao menos um valor acima do limite superior de referência (percentil 99).

Usualmente precede demais manifestações cardíacas de maior gravidade, como infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmia ou miocardite (LIAQAT et al., 2021). É possível observar uma incidência consistente em múltiplos estudos, variando de cerca de 27,8% até 54% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 (GUO et al., 2020; LIAQAT et al.; MEKTUS et al.; XIA et al.; SANTORIO et al., 2021).

Atualmente, a presença de lesão miocárdica tem sido investigada como potencial preditora de gravidade ou mortalidade para COVID-19 no contexto hospitalar. Rocha et al. (2022) em seu estudo retrospectivo com 192 pacientes COVID-19 positivos em internação hospitalar, analisou a relação da elevação dos níveis séricos da Troponina I ultrassensível (hTnI) com a mortalidade dos pacientes. Em uma análise de regressão logística binária de parte dos resultados, encontraram relação entre níveis elevados da hTnI na admissão com a necessidade de ventilação mecânica, esta que, por sua vez, está diretamente relacionada a maior mortalidade. Ademais, também foi observado que a maioria dos pacientes admitidos com elevação dos níveis de hTnI eram previamente cardiopatas, e que este grupo foi o mais propenso a necessitar de ventilação mecânica.

Já Santorio et al (2021), em seu estudo coorte de 206 pacientes internados com COVID-19 que necessitaram de avaliação da cardiologia, constataram que as principais solicitações ocorreram para avaliação do diagnóstico diferencial entre Injúria Miocárdica, presente em 38,6% dos casos, com o Infarto Agudo do Miocárdio,

presente em apenas $\frac{1}{4}$ dos casos com elevação de troponinas. Ademais, observou que a elevação aguda da troponina I ocorreu em 89,3% dos pacientes que faleceram posteriormente, corroborando com a sua importância prognóstica. Em parte da análise de dados, há associação entre a injúria miocárdica com um aumento significativo na mortalidade (51,2% versus 4,5%), bem como a uma maior incidência de síndrome respiratória aguda grave (58,5% versus 14,7%), ventilação mecânica (22% versus 4,2%) e lesão renal aguda (8,5% versus 0,3%) quando comparado com pacientes com COVID-19 com níveis normais de troponina.

5.3. Infarto agudo do miocárdio

Dentre as possíveis complicações cardiovasculares associadas a infecção por COVID-19, o infarto agudo do miocárdio (IAM) é certamente uma das mais preocupantes. É definido pela Sociedade Brasileira de Cardiologia em sua diretriz, redigida por Nicolau et al. (2021), como uma Síndrome Coronariana Aguda com sinais de isquemia aguda, podendo esses serem interpretados de acordo com alterações específicas do eletrocardiograma, elevação de troponinas ou exames de imagem. O IAM geralmente subdivide-se em IAM com supradesnivelamento de ST (IAMCSST) e IAM sem supradesnivelamento de ST (IAMSSST), a depender de como se encontra o segmento ST eletrocardiográfico.

Alguns estudos investigam o papel da COVID-19 na patogênese do IAM. Santorio et al (2021) em seu estudo observacional sobre 209 pacientes com COVID-19, avaliados pela cardiologia no contexto hospitalar, constatou a presença do IAM como complicação cardiovascular em 21 pacientes (11.7%). Destes pacientes, 62% necessitaram de medidas invasivas, enquanto apenas 2 desses pacientes não apresentaram lesões obstrutivas. Esses achados corroboram com Abizaid et al (2021), em seu estudo avaliativo de 152 pacientes diagnosticados com IAM e COVID-19, em que foi demonstrada por exames de imagem a presença de doença arterial de múltiplos vasos em 69% dos pacientes, de origem aterosclerótica e tromboembólica.

Investigando a influência tromboembólica da COVID-19 no IAM, Choudry et al. (2020) estudou a presença de trombos em 115 pacientes que apresentaram IAMCSST e que foram submetidos a procedimentos invasivos, dividindo-os em grupos COVID-19 positivos (33,9%) e negativos (66,1%). Destes, o grupo COVID-19 positivo apresentou maior trombogenicidade, com taxas significativamente maiores de

trombose de múltiplos vasos, trombose de stent e do uso de aspiração de trombos durante procedimento invasivo. Desta forma, evidenciando fortemente a influência da COVID-19 no IAM por mecanismos tromboembólicos.

Por outro lado, a presença de COVID-19 por si só se demonstrou um elemento de pior prognóstico em quadros de IAM. Saad et al. (2021), em um estudo retrospectivo multicêntrico com mais de 80.000 pacientes diagnosticados com IAMCSST, investigaram as diferenças entre os pacientes COVID-19 positivos e COVID-19 negativos, sendo constatada grande diferença da taxa de mortalidade intra-hospitalar entre os 2 grupos. Os pacientes que apresentaram IAMCSST durante a internação, por exemplo, tiveram uma diferença da taxa de morte intra-hospitalar de 78,5% vs 46,1%, respectivamente.

Em consonância com o estudo anterior, Case et al. (2021) observa como a presença da COVID-19 pode implicar em piores prognósticos em pacientes com IAM. Em seu estudo norte-americano retrospectivo com pacientes com IAM, foram comparados pacientes COVID-19 positivos com os COVID-19 negativos. Sendo constatada uma taxa de mortalidade intra-hospitalar significativamente maior no grupo COVID-19 positivo, de 27,9% contra 3,7% do outro grupo.

Esses dados implicam que, muito além de predispor o paciente a um quadro de IAM, a infecção pelo SARS-CoV-2 como pode torna-lo ainda mais grave, impondo um prognóstico ainda mais desfavorável para esses pacientes.

5.4. Insuficiência cardíaca

Dentre as complicações cardiovasculares relacionadas à COVID-19, a insuficiência cardíaca (IC) está presente em alguns estudos, mas a literatura acerca de novos casos de IC secundária à quadros de COVID-19 ainda é limitada.

Um estudo americano com cerca de 850 pacientes hospitalizados em Nova York, com COVID-19, observou que 2,8% destes desenvolveram nova IC durante a hospitalização (ARGENZIANO et al., 2020).

De forma similar, outro estudo, com 644 pacientes COVID-19 positivos hospitalizados, observou uma incidência de 1,6% de nova IC ou cardiomiopatia (BHATIA et al., 2021). Ademais, outros estudos não costumam diferenciar pacientes com IC prévia, aguda ou descompensada de novos diagnósticos.

Quanto aos quadros de IC aguda ou descompensada, Santorio et al. (2021) encontrou uma incidência de IC agudizada de cerca de 38,8% dentre os 206 pacientes COVID-19 positivos que manifestaram alguma complicação cardiovascular. Ademais, foi observado que nestes pacientes as principais comorbidades cardiovasculares presentes eram a hipertensão arterial (76,2%) e a IC prévia (43,4%).

5.5. Arritmias cardíacas

As arritmias cardíacas têm sido muito relatadas dentre as alterações cardiovasculares em pacientes com COVID-19, e tanto sua patogênese quanto a sua incidência seguem em investigação.

A origem de novas arritmias no curso da COVID-19 pode decorrer de mecanismos potencialmente arritmogênicos já citados, como a isquemia tromboembólica e a tempestade de citocinas, bem como estar também relacionada com efeitos pró-arrítmicos de drogas utilizadas para tentativa de tratamento, como a cloroquina. Além disso, pode estar relacionada também com outras desordens também secundárias à COVID-19, como a hipóxia causada por envolvimento viral pulmonar, distúrbios hidroeletrólíticos, “strain” miocárdico e alterações de volume intravascular (HUANG et al.; DHERANGE et al., 2020).

Foram encontrados casos de novas arritmias cardíacas após internação hospitalar por COVID-19, conforme relatado por Bhatia et al. (2021) em sua pesquisa que estudou 644 pacientes hospitalizados por COVID-19. Vinte dos 553 pacientes que não apresentavam fibrilação ou *flutter* atrial prévios foram diagnosticados com alguma dessas condições ao longo do curso da infecção viral (4%).

Embora a incidência exata das arritmias em pacientes com COVID-19 ainda seja incerta, a sua influência no prognóstico dos pacientes é preocupante. Cho et al. (2020), em um estudo observacional prospectivo com 143 pacientes hospitalizados COVID-19 positivos em monitorização cardíaca, observaram que a alteração eletrocardiográfica mais comum foi a taquicardia sinusal (39,9%), seguida de complexos ventriculares prematuros (28,7%), taquicardia ventricular não sustentada (15,4%) e fibrilação atrial (11,9%). Destas, notou-se que a taquicardia sinusal estava associada a maior mortalidade (58,3% em não sobreviventes vs. 33,6% em sobreviventes). Enquanto as demais arritmias, incluindo a fibrilação atrial, não apresentaram diferença significativa na mortalidade dos pacientes nesta pesquisa.

No entanto, em um estudo coorte com 241 pacientes internados pelo SARS-CoV-2, Pimentel et al. (2021) constataram ocorrência de arritmias cardíacas em 8,7% dos pacientes com predomínio da taquiarritmia atrial (76,2%), incluindo a fibrilação atrial, com maior mortalidade em relação aos demais pacientes (52,4% versus 24,1%). Essas informações são reforçadas pelos achados de Özdemir et al. (2021), que investigaram o impacto isolado da fibrilação atrial preexistente no curso de 358 pacientes hospitalizados por COVID-19 em seu estudo multicêntrico retrospectivo. Sendo observado que a manifestação pode sim estar relacionada com aumento importante da gravidade. Dos 358 pacientes internados, 40 (11,4%) já eram diagnosticados com fibrilação atrial, e este grupo de pacientes apresentou maior mortalidade em relação ao grupo sem fibrilação atrial prévia (32,5% vs. 13,5%, respectivamente).

Já no contexto da terapia intensiva, o impacto das arritmias cardíacas em pacientes críticos com COVID-19 também é significativo. Wetterslev et al. (2021) investigaram, em um estudo coorte multicêntrico retrospectivo, 155 pacientes em unidades de terapia intensiva. Destes, 57 pacientes (37%) apresentaram alguma arritmia cardíaca, dos quais 68% foram em pacientes sem história de arritmia prévia. Das arritmias encontradas, houve grande predomínio das taquicardias supraventriculares, especialmente de casos de fibrilação ou *flutter* atrial (95%). Por outro lado, arritmias de origem ventricular foram observadas em apenas 2 dos 57 pacientes (3%). Ademais, constatou-se maior mortalidade no grupo de pacientes com alguma arritmia cardíaca em relação àqueles sem arritmia (63% vs 39%, respectivamente).

5.6. Perimiocardites

Finalmente, alguns estudos também relatam algumas outras manifestações cardiovasculares relacionadas à infecção pelo SARS-CoV-2, como a miocardite, a pericardite e o derrame pericárdico. Embora geralmente relatadas com menor incidência, ou apenas como sinais clínicos sugestivos, essas manifestações têm sido citadas em diversos estudos.

Segundo a American Heart Association, em um artigo redigido por Kociol et al. (2020), pacientes com suspeita clínica de miocardite necessitam de maior

investigação para consolidação diagnóstica, a partir de exames complementares como o ecocardiograma ou a ressonância magnética cardíaca. Os achados sugestivos no ecocardiograma, por exemplo, incluem: paredes espessadas, dilatação de câmaras, derrame pericárdico e disfunção ventricular sistólica.

Em busca de investigar desfechos cardiovasculares em pacientes COVID-19 positivos, Kunal et al. (2020) realizaram um estudo observacional retrospectivo com 108 pacientes hospitalizados diagnosticados com a doença, observando, dentre as manifestações cardiovasculares, o surgimento de “casos prováveis” de miocardite em 3 pacientes (2,8%), e de derrame pericárdico em 2 pacientes (1,9%).

Semelhantemente, Bhatia et al. (2021) também identificaram, com baixa incidência, a ocorrência de sinais clínicos sugestivos de miopericardite em 2 pacientes (0,3%), dentre 644 pacientes hospitalizados também pela infecção pelo novo coronavírus. Ademais, embora não tenha sido observada a miocardite, Santorio et al. (2021) relatam 1 caso de derrame pericárdico dentre as manifestações cardíacas investigadas em 206 pacientes internados com COVID-19.

Estudando especificamente os casos suspeitos de miocardite em paciente hospitalizados por COVID-19, em uma pesquisa observacional retrospectiva em 3 hospitais, Laganà et al. (2021) analisaram a evolução hospitalar de 1169 pacientes. Destes, apenas 12 cursaram com quadro clínico de miocardite (1%), com um tempo de surgimento de sinais e sintomas semelhante, com média de 15,8 dias de hospitalização. Destes, 3 pacientes faleceram (25%). Curiosamente, estes pacientes eram os únicos que não chegaram a utilizar medicações anti-hipertensivas da classe dos Inibidores da ECA2, ambas medicações com propriedades cardioprotetoras.

Em uma investigação mais detalhada, Wong et al. (2022) realizaram em um estudo observacional com 19 pacientes hospitalizados por COVID-19 com diagnóstico de miocardite, dividindo-os em 2 grupos de acordo com a manifestação da doença: miocardite fulminante (n=9) e miocardite não-fulminante (n=10). Curiosamente, a presença de Hipertensão Arterial Sistêmica e Diabetes Mellitus tipo 2 foi maior em pacientes do grupo não-fulminante (70% vs. 33.3%; 50% vs. 22.2%, respectivamente). E apesar da diferença na apresentação das formas da doença, ambos os grupos tiveram mortalidade bastante similar (20% vs. 22.2%). Além disso, 26,3% dos pacientes também cursaram com derrame pericárdico.

Lazar et al. (2022), por sua vez, investigaram o surgimento do derrame pericárdico em 100 pacientes com COVID-19 grave em um estudo observacional

coorte que os dividiu em 2 grupos de pacientes: grupo A (27 pacientes com derrame pericárdico) e grupo B (73 pacientes sem derrame pericárdico). Dos achados no grupo A, observou-se presença de derrame pericárdico discreto (3-4 mm) e moderado (5-9 mm), com respectivamente 62,9% e 37,1% de incidência. Ademais, 5 destes pacientes apresentaram elevação de troponinas, taquiarritmias ou bloqueios atrioventriculares, podendo serem também ter o diagnóstico de miopericardite atribuído aos seus casos. Já a mortalidade geral foi de 24% (n=24), com maior mortalidade nos pacientes do grupo A (33,3%) em relação ao grupo B (20,8%).

6. CONCLUSÃO

Muito além da síndrome respiratória aguda grave, a COVID-19 é uma doença viral de importante repercussão multissistêmica, como as manifestações do sistema cardiovascular. Grande maioria dessas manifestações foram observadas no contexto da internação hospitalar pela COVID-19, com impacto direto no prognóstico e na taxa de mortalidade dos pacientes. Isso pode estar relacionado ao fato de que a infecção importante pelo SARS-CoV-2 geralmente cursa com tropismo viral direto para órgãos susceptíveis ou com a tempestade de citocinas com efeitos pró-tromboembólicos, ambos eventos que podem desencadear patologias cardíacas.

A injúria miocárdica costuma ser a primeira e mais frequente das manifestações cardiovasculares na COVID-19, e possui importante incidência média (27,8-54%) sobre pacientes internados pelo vírus, com aumento da incidência de síndrome respiratória aguda grave e, portanto, da taxa de mortalidade. As demais manifestações, como o IAM, a insuficiência cardíaca, a arritmia e a perimiocardite, costumam proceder a injúria miocárdica, todas agravando, em maior ou menor grau, na gravidade dos quadros clínicos e nas taxas de mortalidade.

Portanto, é necessária maior investigação dos desfechos cardiovasculares em pacientes com internados por COVID-19, pois possuem elevada incidência e estão diretamente relacionados ao aumento da mortalidade. O rastreio com uso de marcadores de lesão miocárdica, como as troponinas cardíacas, tem demonstrado cada vez mais o seu valor prognóstico neste contexto. Eles permitem a identificação da injúria miocárdica, que usualmente precede as demais condições cardiovasculares, e modificam condutas em pacientes específicos, direcionando-os para tratamentos específicos ou investigações mais aprofundadas do aparelho cardíaco

REFERÊNCIAS

ABIZAID, A. et al. Patients with COVID-19 who experience a myocardial infarction have complex coronary morphology and high in-hospital mortality: Primary results of a nationwide angiographic study. **Catheterization and cardiovascular interventions: official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions**, v. 98, n. 3, p. E370–E378, 2021.

AHMAD, I.; RATHORE, F. A. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review. **Journal of Clinical Neuroscience**, 2020.

ARGENZIANO, M. G. et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 369, p. m1996, 2020.

AZEVEDO, R. B. et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. **Journal of human hypertension**, v. 35, n. 1, p. 4–11, 2021.

BANSAL, M. Cardiovascular disease and COVID-19. **Diabetes & metabolic syndrome**, v. 14, n. 3, p. 247–250, 2020.

BEYEA, S.; NICOLL, L. H. Writing an integrative review. **AORN journal**, v. 67, n. 4, p. 877–880, 1998.

BHATIA, K. S. et al. Cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19 in Australia. **Heart, lung & circulation**, v. 30, n. 12, p. 1834–1840, 2021a.

BHATIA, K. S. et al. The incidence of cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19 in Australia: the AUS-COVID study. **The Medical journal of Australia**, v. 215, n. 6, p. 279, 2021b.

BOIS, M. C. et al. COVID-19-associated nonocclusive fibrin microthrombi in the heart. **Circulation**, v. 143, n. 3, p. 230–243, 2021.

CHO, J. H. et al. Cardiac arrhythmias in hospitalized patients with COVID-19: A prospective observational study in the western United States. **PloS one**, v. 15, n. 12, p. e0244533, 2020.

CHOUDRY, F. A. et al. High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 10, p. 1168–1176, 2020.

DERANGE, P. et al. Arrhythmias and COVID-19. **JACC. Clinical electrophysiology**, v. 6, n. 9, p. 1193–1204, 2020.

GUO, T. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). **JAMA cardiology**, v. 5, n. 7, p. 811–818, 2020.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020a.

HUANG, L. et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. **JACC. Cardiovascular imaging**, v. 13, n. 11, p. 2330–2339, 2020b.

ISER, B. P. M. et al. Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 29, n. 3, 2020.

KOCIOL, R. D. et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: A scientific statement from the American heart association: A scientific statement from the American heart association. **Circulation**, v. 141, n. 6, p. e69–e92, 2020.

KUMAR, V. C. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. **BMJ open gastroenterology**, n. 1, 2020.

KUNAL, S. et al. Cardiovascular complications and its impact on outcomes in COVID-19. **Indian heart journal**, v. 72, n. 6, p. 593–598, 2020.

LAGANÀ, N. et al. Suspected myocarditis in patients with COVID-19: A multicenter case series: A multicenter case series. **Medicine**, v. 100, n. 8, p. e24552, 2021.

LAZAR, M. et al. Pericardial involvement in severe COVID-19 patients. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 58, n. 8, 2022.

LIAQAT, A. et al. Evaluation of myocardial injury patterns and ST changes among critical and non-critical patients with coronavirus-19 disease. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 4828, 2021.

LONG, B. et al. Cardiovascular complications in COVID-19. **The American journal of emergency medicine**, v. 38, n. 7, p. 1504–1507, 2020.

LOVATO, A.; DE FILIPPIS, C. Clinical presentation of COVID-19: A systematic review focusing on upper airway symptoms. **Ear, nose, & throat journal**, v. 99, n. 9, p. 569–576, 2020.

METKUS, T. S. et al. Myocardial injury in severe COVID-19 compared with non-COVID-19 acute respiratory distress syndrome. **Circulation**, v. 143, n. 6, p. 553–565, 2021.

LOUDIT, G. Y. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. **European journal of clinical investigation**, v. 39, n. 7, p. 618–625, 2009.

ÖZDEMİR, İ. H.; ÖZLEK, B.; ÇETİN, N. Permanent atrial fibrillation portends poor outcomes in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective observational study. **Journal of electrocardiology**, v. 65, p. 113–120, 2021.

PAGE, M.J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**; v. 71, p. 372, 2021.

PIMENTEL, M. et al. Arritmias Cardíacas em Pacientes com COVID-19. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 117, n. 5, p. 1010–1015, 2021.

ROCHA, A. S. C. DA et al. Predictive value of myocardial injury in patients with COVID-19 admitted to a Quaternary hospital in the city of Rio de Janeiro. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 35, n. 1, p. 58–64, 2021.

SAAD, M. et al. Association between COVID-19 diagnosis and in-hospital mortality in patients hospitalized with ST-segment elevation myocardial infarction. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 326, n. 19, p. 1940–1952, 2021.

SANTORIO, N. C. et al. Cardiology referral during the COVID-19 pandemic. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, v. 76, n. e3538, p. e3538, 2021.

SINGH, H. et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: A systematic review. **Advances in wound care**, v. 10, n. 2, p. 51–80, 2021.

SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.

THYGESEN, K. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). **European heart journal**, v. 40, n. 3, p. 237–269, 2019.

TURNER, A. J.; HISCOX, J. A.; HOOPER, N. M. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. **Trends in pharmacological sciences**, v. 25, n. 6, p. 291–294, 2004.

WETTERSLEV, M. et al. Cardiac arrhythmias in critically ill patients with coronavirus disease 2019: A retrospective population-based cohort study. **Acta anaesthesiologica scandinavica**, v. 65, n. 6, p. 770–777, 2021.

WICHMANN, D. et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study: A prospective cohort study. **Annals of internal medicine**, v. 173, n. 4, p. 268–277, 2020.

WONG, C.; MANSOOR, A.; MCGINN, T. Fulminant and non-fulminant clinical COVID-19 myocarditis in the New York city area in 2020. **Annals of global health**, v. 88, n. 1, p. 18, 2022.

XIA, G. et al. Hyper-inflammatory response involves in cardiac injury among patients with Coronavirus disease 2019. **The American journal of the medical sciences**, v. 361, n. 6, p. 718–724, 2021.

XIE, Y. et al. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis. **BMC infectious diseases**, v. 20, n. 1, p. 640, 2020.

ZHU, N. et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **The New England journal of medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020.