

Análise dos marcadores bioquímicos, cardiovasculares, tromboembólicos e inflamatórios em pacientes com covid-19: Uma revisão narrativa.

Analysis of biochemical markers cardiovascular, thromboembolic and inflammatory in patients with COVID-19: A narrative review.

DOI: <https://doi.org/10.47224/revistamaster.v7i14.283>

Heloisy Bernardes Mota
Régia Nunes de Queiroz
Pietro Henrique Costa e Silva
Alexandre Gonçalves
Edson Negreiros dos Santos.
e-mail: ednegreirosantos@gmail.com.

Resumo

Introdução: O vírus SARS-CoV-2 através da proteína *spike* que se encontra em sua superfície, tem a capacidade de se ligar ao receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA-2) humana e propiciar o desenvolvimento da doença. **Objetivo:** analisar as severidades dos marcadores cardiovasculares (troponina), tromboembólicos (Dímero-D) e inflamatórios (PCR) em pacientes com COVID-19. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão narrativa, avaliando quali e quantitativamente os artigos no período de 2020 e 2021, analisando os marcadores supracitados e sua relação com a boa evolução e óbito. **Resultados e discussão:** Em pacientes com COVID-19 foi identificado a presença de tromboembolismo venoso, justificado por um estado de hipercoagulabilidade e alterações hematológicas, demonstrando elevados níveis de dímero D, esse que pode estar elevado nessas condições devido a ativação simultânea de fibrinólise. A inflamação do miocárdio na doença é consistente e pode ser ocasionada por alguns mecanismos patogênicos, como tempestade de citocinas, lesão direta, dentre outros. A manifestação clínica predominante da COVID-19 é a pneumonia viral podendo causar inúmeros distúrbios cardiovasculares como lesão miocárdica, arritmias, síndrome coronariana aguda e tromboembolismo, além de um estado inflamatório agudo instalado evidenciado pela observação de biomarcadores inflamatórios. **Conclusão:** Assim, conclui-se que há correlação positiva com a severidade inflamatória, cardiovascular e distúrbios tromboembólicos com o desfecho favorável ou desfavorável da patologia.

Palavras-chave:

COVID-19; Troponina; Dímero D; PCR.

Abstract

Introduction: The SARS-CoV-2 virus, through the spike protein found on its surface, has the ability to bind to the human angiotensin-2 converting enzyme (ACE-2) receptor and promote the development of the disease. **Objective:** analysis of thromboembolic, cardiovascular and inflammatory biomarkers (D-Dimer, Troponin and CRP) in patients with COVID-19. **Methodology:** A narrative review was carried out, qualitatively and quantitatively evaluating the articles in the period 2020 and 2021, analyzing the aforementioned markers and their relationship with good evolution and death. **Results and discussion:** In patients with COVID-19, the presence of venous thromboembolism was identified, justified by a state of hypercoagulability and hematological alterations, demonstrating high levels of D-dimer, which may be elevated in these conditions due to the simultaneous activation of fibrinolysis. Myocardial inflammation in the disease is consistent and can be caused by some pathogenic mechanisms, such as cytokine storm, direct injury, among others. The predominant clinical manifestation of COVID-19 is viral pneumonia, which

can cause numerous cardiovascular disorders such as myocardial injury, arrhythmias, acute coronary syndrome and thromboembolism, in addition to an acute inflammatory state established, evidenced by the observation of inflammatory biomarkers. **Conclusion:** Thus, it is concluded that there is a positive correlation with the severity of inflammatory, cardiovascular and thromboembolic disorders with the favorable or unfavorable outcome of the pathology.

Keywords: COVID-19; Troponin; D-dimer; PCR.

1 INTRODUÇÃO

Segundo Guzik et al., (2020), COVID-19 é causada por um novo beta coronavírus que, possivelmente, foi originado de morcegos após mutações de ganho de função. Sabe-se que o SARS-CoV-2 é um vírus de RNA envelopado, sendo esse segmentado, de fita simples positiva (LONG et al., 2020). O vírus é da família *Coronaviridae*. Assim, em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan, localizada na China, tornou-se o epicentro de casos de uma pneumonia inexplicável. Já em janeiro de 2020, cientistas chineses identificaram que o vírus causador dessas pneumonias era um novo coronavírus (KERMALI et al., 2020). Diante disso, em fevereiro de 2020 foi nomeado pela Organização Mundial da Saúde como síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (GUZIK et al., 2020).

A infecção por esse vírus é causada pela ligação da proteína spike que está na superfície viral ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) humana e internalização do complexo pela célula hospedeira (FIGUEIREDO NETO et al., 2020; SOUTH; DIZ; CHAPPELL, 2020). A principal função de ECA-2 é contrabalançar de maneira fisiológica a angiotensina (Ang) e regular a angiotensina 2, convertendo, dessa forma, angiotensina 1 em Ang (1-9), convertendo Ang 2 em Ang (1-7) que tem função protetiva em relação às ações da angiotensina 2. No entanto, seus níveis estão aumentados nos casos de doenças crônicas como diabetes, doença renal crônica (DRC) e hipertensão (PONTI et al., 2020). A constatação de que ECA-2 é o co-receptor para o coronavírus levou a novas abordagens terapêuticas que tem por objetivo bloquear a enzima ou reduzir sua expressão para evitar a entrada celular e infecção por SARS-CoV-2 em tecidos que expressam ECA-2 incluindo pulmão, coração, rim, cérebro e intestino (SOUTH; DIZ; CHAPPELL, 2020).

Além disso, entende-se que o SARS-CoV-2 usa ECA-2 e serina protease TMPRSS2 para *priming* da proteína S. Esses dois elementos são expressos no pulmão, epitélio do intestino delgado, esôfago superior, fígado, cólon, em outros órgãos que estão envolvidos na regulação da pressão arterial (vasos sanguíneos, coração e rins), ovários e testículos. Assim, quando o vírus se liga ao receptor ECA-2, gera *downregulation* dessa enzima, induzindo aumento dos níveis de angiotensina 2. Isso pode levar a alguns efeitos deletérios da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, como vasoconstrição, alteração da permeabilidade vascular, remodelamento miocárdico e injúria pulmonar aguda. (VADUGANATHAN et al., 2020). Diante disso, verifica-se que a doença COVID-19 é capaz de provocar uma lesão sistêmica (LI et al., 2020).

Ademais, foi sugerido por Liu e Li (2020) um mecanismo de ação adicional do SARS-CoV-2, pois demonstraram que entre as proteínas de abertura de estruturas, *Open Reading Frame* (ORF), que são responsáveis pela replicação do RNA viral e a expansão do vírus, o tipo ORF8 e a glicoproteína de superfície do vírus podem se ligar à porfirina. Simultaneamente, presume-se que as proteínas *orflab*, ORF10 e ORF3a participam coordenando um ataque à porção heme da cadeia beta-1 da hemoglobina a fim de dissociar o ferro, provocando a formação da porfirina. Diante disso, reduz a capacidade da hemoglobina de transportar tanto oxigênio quanto dióxido de carbono. Além disso, através deste mecanismo há inibição da via metabólica normal do grupo heme e isso provoca a sintomatologia da doença. Existe um consenso dos mecanismos patogênicos desencadeados pela doença COVID-19 após a entrada do vírus no corpo humano, que desencadeia cascatas inflamatórias, tempestades de citocinas e ativação de cascatas de coagulação. Portanto, é comum ocorrer nessa condição as vasculites sistêmicas (pulmonar, renal e cerebral) as quais

podem levar a complicações graves e fatais como sepse, coagulação intravascular disseminada (DIC) e eventos cardiovasculares agudos (PONTI et al., 2020).

Já os biomarcadores sempre desempenharam um importante papel na tomada de decisão clínica em várias doenças infecciosas (MALIK et al., 2020). Logo, diante de todas essas repercussões estimuladas pelo novo coronavírus é necessária uma avaliação precoce e um monitoramento contínuo de dados cardíacos (troponina T e fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B), de coagulação (dímero D) e inflamação (proteína C reativa) após a hospitalização dos pacientes, visto que a partir dessa avaliação é possível identificar pacientes com lesão cardíaca e ainda prever as complicações da COVID-19 (GUZIK et al., 2020). Além disso, há evidências de que os níveis desses biomarcadores variam de acordo com a gravidade da infecção por COVID-19. Portanto, isto pode ser usado de forma a complementar à prática médica e orientar em relação ao tratamento e admissão à UTI (KERMALI et al., 2020).

Espera-se reforçar que as relações entre severidade inflamatória, danos cardiovasculares e distúrbios tromboembólicos e sua correlação com a evolução e aumento da morbimortalidade em pacientes com COVID-19. Portanto, acredita-se que a partir da análise e estudo dos marcadores bioquímicos (PCR, Dímero-D e Troponina) é possível melhorar o prognóstico dos pacientes e diminuir as taxas de mortalidade.

O objetivo deste trabalho foi analisar a severidade dos marcadores cardiovasculares (Troponina), tromboembólicos (Dímero-D) e inflamatórios (PCR) em pacientes com COVID-19.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão literária, de caráter narrativo com análise e descrição de documentos científicos publicados, com abordagem qualitativa e quantitativa. Os critérios de inclusão dos artigos foram: trabalhos publicados nos anos de 2020 e 2021, publicados em língua inglesa e portuguesa, os quais possuíam relação com o assunto abordado de acordo com a sistematização PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*). Assim sendo, os critérios de exclusão foram: publicações anteriores à data descrita, que não contemplam abordagens específicas ao tema. A partir dos artigos selecionados e publicados no Brasil, Estados Unidos, Suíça, Itália e China, foi realizada uma leitura interpretativa, crítica e reflexiva, com imparcialidade e objetividade, por meio da qual foram confrontadas as ideias e informações dos autores com o objetivo de evidenciar as principais informações da revisão.

Para a realização desta revisão, a pesquisa bibliográfica partiu do seguinte questionamento “Os níveis de Troponina, Dímero-D e PCR dos pacientes que contraíram COVID-19 guardam relação com a piora clínica?” e “Como evoluem os pacientes com alteração dos biomarcadores Troponina, Dímero-D e PCR?”, que foram baseados no modelo *Population, Intervention, Comparison, Outcome* (PICO), utilizado na Prática Baseada em Evidências (PBE) e recomendado para revisões literárias.

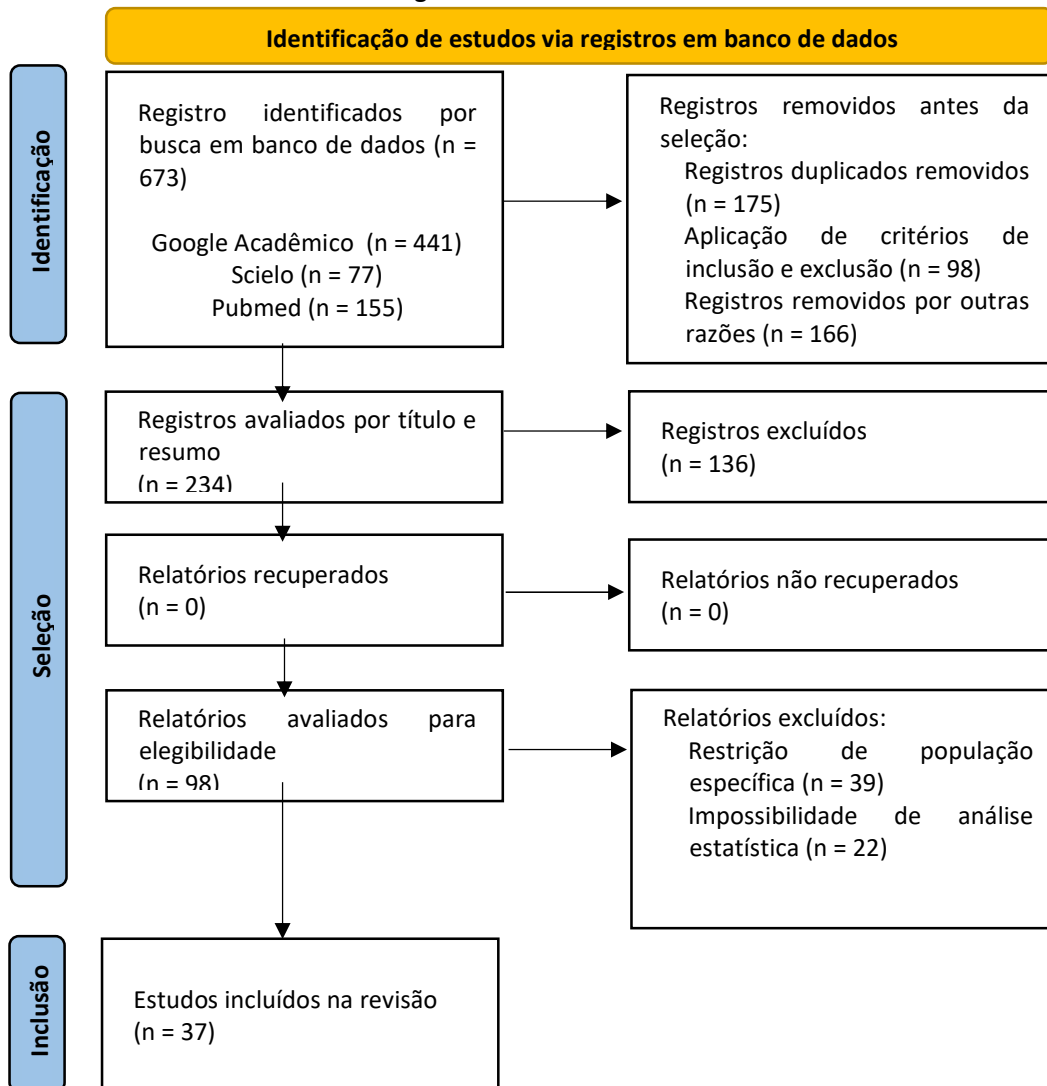
A revisão de cunho narrativo analisou e interpretou resultados já evidenciados sob os marcadores bioquímicos cardiovascular, tromboembólico e inflamatório. O compilado de dados foi realizado através do levantamento em bases de dados científicos, utilizando-se como descritores os termos COVID-19, cardiovascular, tromboembólico, SARS-CoV-2, pandemia e bioquímicos, em idioma português e inglês. A partir destes descritores foi realizada uma busca avançada utilizando-se operadores booleanos “AND” e “OR”.

As plataformas de busca utilizadas foram: Google Acadêmico, SciELO e MEDLINE (via PubMed). Foram encontrados um total de 673 artigos, destes 441 no Google Acadêmico, 77 no SciELO e 155 no Pubmed. Foram removidos antes da seleção: registros duplicados (n=175), aplicação de critérios de inclusão e exclusão (n=98) e registros removidos por outras razões (n=166), sendo estas, artigos de editoriais, documentos de consensos, guidelines, comentários, estudos com metodologia ausente e estudos sem ligação direta com a pesquisa que foi conduzida. Como critérios de elegibilidade foram utilizados apenas artigos completos e de acesso livre, dentre estes foram selecionados através da leitura de título e resumo (n=234) dentre os que explicitavam melhor os mecanismos fisiopatológicos e clínicos de elevação dos biomarcadores supracitados.

Dentre os estudos analisados na íntegra (n=98), os mesmos apresentavam características diversas, sendo excluídos aqueles que restringiam a população por características específicas (n=39), como: hipertensão, idade, sexo etc., assim como, os que não foram possíveis a análise estatística (n=22).

De todo esse acervo encontrado, foram escolhidos 37 artigos relevantes para este trabalho, com enfoque na severidade do COVID-19 e suas complicações cardiovasculares e tromboembólicas, conforme demonstrado no fluxograma PRISMA abaixo:

Fluxograma 1 – detalhamento da coleta de dados.



Fonte: Mota; Queiroz; Silva, 2022

Em se tratando de uma revisão narrativa, este estudo dispensa autorização do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), pois não há envolvimento com seres humanos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O objetivo desse trabalho foi analisar a severidade dos marcadores cardiovasculares (troponina), tromboembólicos (Dímero-D) e inflamatórios (PCR) em pacientes com COVID-19.

Os artigos analisados foram publicados em periódicos nacionais e internacionais. Todos os estudos incluídos nesta revisão de literatura foram publicados no ano de 2020 e 2021. Os trabalhos foram separados por título, autoria, ano de publicação, local de publicação, país, método empregado no estudo, objetivo e desfecho analisado, conforme o Quadro 1 abaixo.

Quadro 2 – Resultados obtidos na pesquisa, separados por título, autoria, ano de publicação, local de publicação, país, metodologia, objetivo e desfecho analisado.

Título do trabalho	Autor	Ano de publicação	Local de publicação	País	Metodologia	Objetivo	Desfecho
O Efeito da Doença de Coronavírus 2019 nas Doenças Cardiovasculares	ASKIN, L.; TANRIVERDI, O.; ASKIN, H.S.	2020	Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Brasil	Artigo de revisão	Compartilhar dados atualizados sobre a COVID-19, que se difunde muito rapidamente.	Doença cardiovascular é mais frequente em pacientes com COVID-19. A taxa de morbimortalidade é alta nesses pacientes.
The Notch Pathway: A Link Between COVID-19 Pathophysiology and Its Cardiovascular Complications	BREIKAA, R. M.; LILLY, B.	2021	Frontiers in Cardiovascular Medicine	EUA	Artigo de revisão	Estudar a via de sinalização Notch e sua relação com o vírus SARS-CoV 2, seus processos de inflamação, coagulação na patogênese da COVID-19	Destacaram que as ligações entre fisiopatologia do vírus SARS-CoV 2 e a via de sinalização Notch atuam conjuntamente como motivadores primários das complicações cardiovasculares observadas nos pacientes com COVID-19.
Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19	CAI., H.	2020	Lancet Respir Med	EUA	Artigo de revisão	Analisar se há uma predisposição sexual para COVID-19, com os homens mais propensos a	Sem fortes evidências de uma associação entre tabagismo e prevalência ou gravidade

						serem afetados.	de COVID-19 em homens asiáticos em comparação com outros subgrupos, nenhuma conclusão firme pode ser tirada.
Fisiopatologia da trombose associada à infecção pelo SARS-CoV-2	CASELLA, I.B.	2020	Jornal Vascular Brasileiro	Brasil	Artigo de revisão	Apresentar as teorias e evidências científicas acerca da fisiopatologia dos processos trombóticos associados à infecção pelo SARS-CoV-2.	As evidências atuais indicam que existe uma expressiva incidência de eventos trombóticos clinicamente relevantes associados à infecção pelo SARS-CoV-2.
Early predictors of clinical deterioration in cohort of 239 patients hospitalized for COVID-19 infection in Lombardy, Italy	CECCONI, M. et al.	2020	J Clin Med	Itália	Coorte	Descrever as características de pacientes hospitalizados com COVID-19 e identificar os preditores de deterioração clínica.	Há uma necessidade urgente de orientar o manejo do paciente e focar os esforços de tratamento, especialmente em condições onde o sistema está sobrecarregado.
Sars-CoV-2: Uma atualização clínica – II	CESPEDES, M.S.; SOUZA, J.C.R.P.	2020	Revista da Associação Médica Brasileira	Brasil	Artigo de revisão	Ampliar o conhecimento a cerca da doença.	O tratamento é baseado em medidas de suporte e de controle de infecção.
The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system	COPERCHINI, F. et al.	2020	Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Itália	Artigo de revisão	Fornecer uma visão geral do conhecimento atual sobre o envolvimento do sistema de quimiocina / receptor de quimiocina na tempestade de citocinas	A “tempestade de citocinas” aparece como um dos eventos mais perigosos e potencialmente fatais relacionados ao COVID-19,

						relacionada à infecção por SARS-CoV-2.	sustentando suas principais consequências clínicas.
Cardiovascular complications of COVID-19	FARSHIDFAR, F. et al.	2021	JCI Insight	EUA	Artigo de revisão	Resumir os dados disponíveis sobre os danos cardíacos relacionados ao SARS-CoV-2 e discutir os mecanismos potenciais das implicações cardiovasculares desse vírus que se espalha rapidamente.	As complicações cardiovasculares associadas ao COVID-19 podem ser potencialmente debilitantes e, às vezes, fatais, portanto, protocolos de triagem de rotina deve ser desenvolvido para identificar pacientes com risco de miocardite.
Afeções Pericárdicas em Pacientes com COVID-19: Uma Possível Causa de Deterioração Hemodinâmica	FERNANDES, F. et al.	2020	Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Brasil	Artigo de revisão	Abordar os principais estudos que sugerem comprometimento pericárdico em pacientes com COVID-19.	A cardiovigilância dos pacientes que desenvolverem comprometimento pericárdico é de fundamental importância, com o objetivo de avaliar recorrências e/ou evolução para formas constrictivas a longo prazo.
COVID-19: Dados Atualizados e sua Relação Com o Sistema Cardiovascular.	FERRARI, F.	2020	Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Brasil	Artigo de revisão	Compreender a relação entre o COVID-19 e os danos do músculo cardíaco.	Pacientes idosos que têm doença cardiovascular infectados por COVID-19 podem apresentar prognóstico pior.

Doença de coronavírus-19 e o miocárdio	FIGUEIREDO NETO, J. A. et al.	2020	Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Brasil	Artigo de revisão	Entender o espectro do acometimento do miocárdico, primário ou secundário, bem como os mecanismos etiofisiopatológicos envolvidos na COVID-19.	Observou-se que após a infecção viral pelo SARS-CoV 2 ocorrem inúmeros fenômenos inflamatórios sistêmicos e miocárdicos, que podem evoluir para remodelamento cardíaco e disfunção miocárdica. Logo, deve-se ter cardiovigilância dos indivíduos acometidos, a fim de monitorar a evolução da miocardiopatia dilatada.
Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe	GEBHARD, C. et al.	2020	Biology of Sex Differences	Suíça	Artigo de revisão	Compreender os mecanismos específicos do sexo que modulam o curso da COVID-19.	Foram resumidas as principais evidências clínicas e epidemiológicas das diferenças de gênero e sexo na COVID-19 da Europa e China. Apontaram potenciais mecanismos do sexo modelando o curso da doença, ação dos hormônios, respostas imunes inatas envolvidas na COVID-19 de acordo com o sexo e idade.

COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/ Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-Chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males?	GEMMATI, D. et al.	2020	Int J Mol Sci	Itália	Artigo de revisão	Entender os principais mecanismos genéticos, em relação ao sexo e idade, envolvidos na patogênese da COVID-19.	Foi discutido que as mulheres X heterozigotas apresentam vantagem de mosaico, apresentando diferenças relacionadas ao sexo mais pronunciadas e isso resulta em dimorfismo sexual, logo, favorece na neutralização da infecção por vírus SARS-CoV-2.
COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options	GUZIK T. J. et al.	2020	Cardiovasc Res.	EUA	Artigo de revisão	Compreender a fisiopatologia e implicações clínicas cardíacas da COVID-19.	Observaram que avaliação precoce e monitoramento contínuo de dano cardíaco e coagulação após hospitalização é possível identificar pacientes com lesão cardíaca e prever complicações da COVID-19.
COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers	HAITAO, T. et.	2020	Mayo Clin Proc	China	Artigo de Revisão	Compreender a associação dos marcadores moleculares e celulares da infecção COVID-19 com os resultados de saúde por sexo.	As diferenças biológicas de sexo por biomarcadores existem em populações saudáveis e ainda diferem em condições ainda mais específicas como

							gravidez e menopausa.
High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study	HELMS, J. et al.	2020	Intensive Care Med	EUA	Estudo de coorte prospectivo	Avaliar o risco trombótico em formas graves de infecção por SARS-CoV-2	Mostraram que 64 complicações trombóticas relevantes clinicamente, com risco de vida, foram diagnosticadas dentre 150 pacientes com COVID-19 enquanto internados na UTI. Os principais foram embolias pulmonares (25 pacientes), apesar da anticoagulação. Isso indicou que são precisos alvos de anticoagulação mais elevados.
SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor.	HOFFMANN, M. et al.	2020	Cell	EUA	Artigo de revisão	Desvendar os fatores celulares usados pelo SARS-CoV-2 para sua entrada e então entender sobre transmissão viral e revelar alvos terapêuticos.	Demonstraram que o vírus SARS-CoV-2 usa receptor ECA-2 para entrada e a serina protease TMPRSS2 para priming da proteína S. Assim, um inibidor de TMPRSS2 para uso clínico bloqueia entrada do vírus e pode constituir uma opção de tratamento. Além disso,

							mostraram que o soro dos pacientes convalescentes com o vírus neutralizam de maneira cruzada a entrada induzida pelo vírus da COVID-19.
Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China	HUANG, C. et al.	2020	Lancet	China	Estudo de coorte prospectivo	Descrever as características epidemiológicas, clínicas, laboratoriais e radiológicas, o tratamento e os desfechos de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 e comparar as características clínicas entre pacientes da unidade de terapia intensiva (UTI) e não-UTI.	A maioria dos pacientes infectados eram homens. Menos da metade tinha doenças subjacentes, incluindo diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares. A idade média foi de 49,0 anos. Os sintomas comuns no início da doença foram febre, tosse e fadiga. Todos os 41 pacientes tiveram pneumonia com resultados anormais na TC de tórax. Em comparação com os pacientes fora da UTI, os pacientes da UTI apresentaram níveis plasmáticos mais elevados

							de IL2, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF α .
COVID-19 and cardiovascular complications: an update from the underlying mechanism to consequences and possible clinical intervention	IQUBAL, A et al.	2021	Expert Review of Anti-Infective Therapy	Índia	Artigo de revisão	Compreender mecanismos moleculares envolvidos na patogênese cardiovascular, sua prevalência e associação com COVID-19.	Demonstraram cardiotoxicidade significativa entre os pacientes com diagnóstico de COVID-19. Além disso, a infecção pelo SARS-CoV-2 piora complicações cardiovasculares e tornam os pacientes suscetíveis a reinfeção. Não só a infecção por esse vírus causa cardiotoxicidade, mas vários medicamentos no tratamento da COVID-19.
The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review	KERMALI, M. et al.	2020	Life Sci.	EUA	Artigo de revisão	Revisar diferentes biomarcadores para avaliar se eles são capazes de prever os resultados clínicos e se correlacionar com a gravidade da doença COVID-19	Revisou-se os seguintes biomarcadores: proteína C reativa, amiloide A sérico, interleucina-6, lactato desidrogenase, proporção de neutrófilos para linfócitos, dímero D, troponina cardíaca, biomarcadores renais, linfócitos e

							contagem de plaquetas, de forma que todos exceto contagem de linfócitos e plaquetas estão associados a complicações mais graves na doença;
A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist.	LANG, P. J. et al.	2020	American Heart Journal	EUA	Artigo de revisão	Compreender como a COVID-19 pode influenciar o sistema cardiovascular e sintetizar evidências clínicas publicadas até o momento sobre as complicações cardiovasculares da doença, sua fisiopatologia, e melhores práticas para o manejo clínico.	Constatou-se que a CPVID-19 é mais que uma doença respiratória, tendo amplos efeitos sistêmicos incluindo manifestações cardiovasculares por meios isquêmicos e não isquêmicos, além de trombose macro e microvascular. Ademais entede-se que o uso de terapias antivirais e risco de toxicidade cardíaca por medicamento s pode se tornar cada vez mais comum. Sao necessários mais estudos para concluir acerca da etiologia das manifestações cardiovasculares da doença e

							fornecer mais orientações para seu manejo.
Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: the target of COVID-19 and SARS-CoV.	LI, S. R. et al.	2020	Eur J Clin Microbiol Infect Dis.	Europa	Artigo de revisão	Resumir o papel da ACE2 em danos a múltiplos órgãos causados por COVID-19 e SARS-CoV, drogas bloqueadoras direcionadas contra ACE2 e drogas que inibem a inflamação, a fim de fornecer a base para pesquisas subsequentes relacionadas, diagnóstico e tratamento e drogas desenvolvidas.	Este artigo levou COVID-19 e SARS-CoV para invadir alvos como a linha principal, com foco na descrição de possíveis danos a órgãos-alvo, forneceu orientação correspondente para diagnóstico e tratamento clínico, explicou o possível papel de ACE2 em danos a órgãos diferentes e forneceu base para acompanhamento e pesquisa clínica fornece possíveis direções e idéias; O ACE2 não é apenas uma "porta de entrada" para a invasão do vírus, mas também uma substância chave que causa danos aos órgãos
COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme	LIU, W.; LI, H.	2020	ChemRxiv	China	Artigo de revisão	Neste estudo, a análise de domínio conservado, modelagem de homologia e docking molecular	A análise do domínio conservado mostrou a proteína do envelope (E), a fosfoproteína

metabolism						<p>foram feitas para comparar os papéis biológicos de proteínas específicas pertencentes ao novo coronavírus</p>	<p>do nucleocapsídeo (N) e a ORF3a com sítios ligados ao heme, em que Arg134 de ORF3a, Cys44 de E, Ile304 de N eram o sítio ligado ao heme-ferro, respectivamente. ORF3a também possuía os domínios conservados das redutases do citocromo C humano e da proteína EFeB bacteriana. Esses três domínios eram altamente sobrepostos, de modo que o ORF3a poderia dissociar o ferro do heme para formar a porfirina. Os locais da proteína E ligados ao heme podem ser relevantes para a alta infectividade, e o papel dos locais da proteína N ligados ao heme pode estar relacionado à replicação do vírus. Os resultados de docking</p>
------------	--	--	--	--	--	--	---

							mostraram que as proteínas orf1ab, ORF10 e ORF3a se coordenaram para atacar a cadeia 1-beta da hemoglobina, e algumas proteínas virais estruturais e não estruturais podem se ligar à porfirina.
Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19	LIU, Y. et al.	2020	Journal of Infection	China	Coorte	Vários estudos descreveram as características clínicas de pacientes com nova pneumonia infectada por coronavírus (SARS-CoV-2) (COVID-19), indicando que pacientes graves tendiam a ter maior proporção de neutrófilos por linfócitos (NLR), sendo esse estudo para analisar a verdadeira realção desse papel com a doença	245 pacientes com COVID-19 foram incluídos nas análises finais, e a mortalidade hospitalar foi de 13,47%. A análise multivariada demonstrou que havia um risco 8% maior de mortalidade intra-hospitalar para cada aumento de unidade no NLR . Em comparação com os pacientes no tercil mais baixo, o NLR dos pacientes no tercil mais alto teve um risco de morte 15,04 vezes maior .
High incidence of venous thromboembolic events in	LLITJOS, J-F. et al.	2020	J Thromb Haemost	EUA	Artigo de revisão	Avaliação sistemática de tromboembolismo venoso	De 19 de março a 11 de abril de 2020, 26 pacientes

anticoagulated severe COVID-19 patients						(TEV) usando ultrassom duplex completo (CDU) em pacientes COVID-19 anticoagulados	consecutivos com COVID - 19 grave foram selecionados para TEV. Oito pacientes (31%) foram tratados com anticoagulação profilática, enquanto 18 pacientes (69%) foram tratados com anticoagulação terapêutica. A taxa geral de TEV em pacientes foi de 69%. A proporção de TEV foi significativamente maior em pacientes tratados com anticoagulação profilática em comparação com o outro grupo
Cardiovascular complications in COVID-19	LONG, B. et al.	2020	American Journal of Emergency Medicine,	EUA	Artigo de revisão	Este breve relatório avalia as complicações cardiovasculares no contexto da infecção por COVID-19.	COVID-19 pode resultar em inflamação sistêmica, disfunção de múltiplos órgãos e doença crítica. O sistema cardiovascular também é afetado, com complicações, incluindo lesão do miocárdio, miocardite, infarto agudo do miocárdio,

							insuficiência cardíaca, disritmias e eventos tromboembólicos venosos. As terapias atuais para COVID-19 podem interagir com medicamentos cardiovasculares. Os médicos de emergência devem estar cientes dessas complicações cardiovasculares ao avaliar e gerenciar o paciente com COVID-19.
Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisation: systematic review and meta-analysis	MALIK P, et al.	2020	BMJ Evid Based Med	EUA	Artigo de revisão	Avaliar a associação entre biomarcadores e desfechos em pacientes hospitalizados com COVID-19	Foram incluídos 32 estudos com 10 491 pacientes confirmados com COVID-19. Descobrimos que a linfopenia, trombocitopenia, dímero D, PCR elevada, PCT elevada, CK elevada, AST elevada, ALT elevada, creatinina elevada, e DHL elevada foram independentemente associados com maior risco de resultados ruins
Predictors of COVID-19	MARIN, B. et al.	2021	Rev Med Virol	EUA	Artigo de revisão	Apresentar uma síntese	Os achados associados ao

severity: A literature review						da literatura atual relativa aos fatores preditivos do curso clínico e dos resultados do COVID-19	aumento da gravidade da doença e / ou mortalidade incluem idade > 55 anos, múltiplas comorbidades preexistentes, hipóxia, achados de tomografia computadorizada específicos indicativos de extenso envolvimento pulmonar, diversas anormalidades em testes laboratoriais e biomarcadores de disfunção de órgão-alvo
Biomarcadores de Lesão Miocárdica e Complicações Cardíacas Associadas à Mortalidade em Pacientes com COVID-19.	MARTINS FILHO, P.R.; BARRETO FILHO, J.A.S.; SANTOS, V.S.	2020	Arquivos Brasileiros de Cardiologia	Brasil	Artigo de revisão	Realizar uma síntese de evidências quantitativas de dados clínicos, biomarcadores de lesão miocárdica e complicações cardíacas associadas ao óbito hospitalar em pacientes com COVID-19	Verificou-se que condições cardiovasculares subjacentes; elevação de troponina cardíaca I de alta sensibilidade; N-terminal do pró-hormônio do peptídeo natriurético do tipo B e creatina quinase-MB; e complicações cardíacas foram associadas ao aumento do risco de óbito em pacientes com infecção por SARS-CoV-2

<p>Repercusión cardiovascular de la infección por el nuevo coronavirus</p>	<p>MORENO-LÓPEZ, F.L. et al.</p>	<p>2020</p>	<p>CorSalud – Revista de Enfermidades Cardiovasculares</p>	<p>Cuba</p>	<p>Artigo de revisão</p>	<p>Analisar o Impacto cardiovascular da infecção pelo novo coronavírus SARS-CoV-2</p>	<p>Idade acima de 60 anos, sexo masculino e presença de comorbidades (hipertensão, diabetes mellitus, coração pré-existente, doenças cerebrovasculares, renais crônicas e doenças pulmonares obstrutivas crônicas) são os principais fatores clínicos associados à gravidade e mortalidade de COVID- 19. Embora haja cardiopatia prévia, os pacientes que não apresentam acometimento agudo do miocárdio (troponinas normais ou discretamente elevadas) apresentam melhor prognóstico; porque foi demonstrado que a elevação do NT-proBNP, a presença de dano miocárdico (elevação da troponina > percentil 99) de dificuldade respiratória (SDRA) e o</p>
--	----------------------------------	-------------	--	-------------	--------------------------	---	---

							aparecimento de arritmia maligna são fatores independentes associados significativamente à mortalidade
Biomarkers associated with COVID-19 disease progression.	PONTI G. et al.	2020	Crit Rev Clin Lab Sci.	EUA	Artigo de revisão	Identificar biomarcadores laboratoriais eficazes, capazes de classificar os pacientes com base em seu risco, é imprescindível para garantir o tratamento imediato	Os seguintes biomarcadores foram identificados: hematológicos (contagem de linfócitos, contagem de neutrófilos, proporção de neutrófilos-lyfócitos (NLR)), especialmente aqueles relacionados às cascatas de coagulação na coagulação intravascular disseminada (DIC) e na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Novos biomarcadores laboratoriais podem ser identificados por meio da análise precisa de séries multicêntricas de casos; em particular, a homocisteína e a angiotensina II podem desempenhar um papel significativo. e especialmente

							aqueles relacionados às cascatas de coagulação na coagulação intravascular disseminada (DIC) e na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).
Trombose e anticoagulação na COVID-19	RAMOS, R. P.; OTA-ARAK AKI, J. S.	2020	J Bras Pneumol	Brasil	Artigo de revisão	Analisar os eventos trombóticos e de hipercoagulabilidade na COVID-19 e demonstrar a importância da vigilância e anticoagulação nesses casos.	Até a presente data, a melhor conduta em pacientes com COVID-19 é reforçar as medidas indicadas para doenças com elevado risco trombótico: realizar tromboprofilaxia habitual em todos os pacientes hospitalizados e aumentar a vigilância e a suspeita clínica, especialmente naqueles com alterações de trocas gasosas desproporcionais à inflamação sistêmica e aos achados radiológicos. Enquanto aguarda-se os resultados dos ensaios clínicos de doses aumentadas de anticoagulantes nessa doença,

							recomenda-se maior vigilância e rastreamento na presença de fatores de risco adicionais, como no uso de ventilação mecânica.
COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal	SIDDIGI, H.K., MEHRA, M.R.	2020	Journal of Heart and Lung Transplantation	EUA	Editorial	Neste editorial, propõe-se um sistema de estadiamento clínico para estabelecer uma nomenclatura padronizada para avaliação uniforme e relato desta doença para facilitar a aplicação terapêutica e avaliar a resposta.	Propõe o uso de um sistema de classificação de 3 estágios, reconhecendo que a doença COVID-19 exibe 3 graus de gravidade crescente, que corresponde m a achados clínicos distintos, resposta à terapia e desfecho clínico, Esses estágios são o estágio 1 leve (infecção precoce), estágio 2 moderado (envolvimento pulmonar com e sem hipóxia), estágio 3 grave (hiperinflamação sistêmica).
COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences	SOUTH, A.M.; DIZ, D.I.; CHAPPELL, M.C.	2020	American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology	EUA	Artigo de revisão	Examinar criticamente as evidências para a regulação da ECA2 pelo bloqueio do sistema renina-angiotensina-	As evidências experimentais sugerem que o bloqueio do SRAA por inibidores da ECA, antagonistas do receptor ANG II tipo 1 e

						aldosterona e estatinas, e os benefícios cardiovasculares da ECA2	antagonistas mineralocorticóides, bem como estatinas, aumentam a ECA2 que, em parte, contribui para o benefício desses regimes
Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19	VADUGANATHAN, M. et al.	2020	The New England Journal of Medicine	EUA	Artigo de revisão	Discutir os efeitos incertos dos bloqueadores do SRAA nos níveis e na atividade da ACE2 em humanos, e propor uma hipótese alternativa de que a ACE2 pode ser benéfica ao invés de prejudicial em pacientes com lesão pulmonar.	A restauração de ACE2 por meio da administração de ACE2 recombinante pareceu reverter esse processo devastador de lesão pulmonar em modelos pré-clínicos de outras infecções virais e reduzir com segurança os níveis de angiotensina II em um estudo de fase 2 avaliando a síndrome do desconforto respiratório agudo em humanos. Ademais, administração de ACE2 recombinante normaliza os níveis de angiotensina II em corações humanos explantados com cardiomiopatia dilatada.. Essa

							<p>s hipóteses levaram a ensaios para testar se o fornecimento da proteína ACE2 recombinante pode ser benéfico para restaurar o equilíbrio da rede SRAA e potencialmente prevenir lesões em órgãos.</p>
<p>Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis</p>	<p>YU, B. et al.</p>	<p>2020</p>	<p>Journal of Thrombosis and Thrombolysis</p>	<p>EUA</p>	<p>Artigo de revisão</p>	<p>Observar as mudanças dinâmicas dos níveis de dímero D durante a progressão da doença para avaliar seu valor para trombose.</p>	<p>Os resultados descobriram que, na admissão, tanto em pacientes com COVID-19 quanto em pacientes com PAC, os níveis de dímero D estavam significativamente aumentados, e em comparação com os pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, Os níveis de dímero D foram maiores em pacientes com COVID-19 (P <0,05). Além disso, descobrimos que em pacientes com COVID-19, o dímero-D estava relacionado com</p>

							marcadores de inflamação, especialmente e com PCR-US (R = 0,426, P <0,05. Após os tratamentos, os níveis de dímero D diminuíram, o que foi sincronizado com os níveis de PCRs em pacientes com bom prognóstico clínico, mas ainda havia alguns pacientes com níveis crescentes de dímero D anômalos após a terapia.
Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study	ZHOU, F. et al.	2020	Lancet	China	Coorte	Identificar os fatores de risco para mortalidade, assim como, o curso clínico detalhado da doença, incluindo disseminação viral.	A idade avançada, escore SOFA mais alto e dímero-d elevado na admissão foram fatores de risco para morte de pacientes adultos com COVID-19.

Fonte: Mota; Queiroz; Silva, 2022

Para enfrentar a emergente pandemia COVID-19, a qual se tornou uma emergência global, é imprescindível o diagnóstico precoce e preciso da doença entre os casos suspeitos visando uma abordagem eficaz e um melhor controle da propagação da doença na população com o intuito de não sobrecarregar o sistema de saúde (PONTI et al., 2020).

A partir de estudos observacionais é possível entender e descobrir que pacientes com níveis de neutrófilos aumentados apresentam maior risco de mortalidade. Isso está diretamente relacionado com níveis elevados de citocinas inflamatórias e quimiocinas em pacientes com doença grave, sugerindo uma tempestade de citocinas. Diante disso, os níveis de neutrófilos e linfócitos foram propostos como novos biomarcadores de inflamação sistêmica (LIU et al., 2020).

Esses achados tiveram associação significativa com o sexo masculino, visto que o risco de mortalidade tende a ser maior no sexo masculino à medida que o nível de neutrófilos aumenta. Para explicar isso, autores

elencaram diversas justificativas. Dentre elas está o mecanismo e os meios utilizados pelo vírus SARS-CoV-2 para adentrar as células: receptor de enzima conversora de angiotensina (ECA) e serina protease celular TMPRSS2 (GEBHARD et al., 2020).

A partir disso, é importante entender que os genes de ECA estão localizados no cromossomo X, portanto isso sugere maior expressão em mulheres. No entanto, verificou-se em uma série de estudos pré-clínicos que ECA-2 é mais expresso em homens, principalmente em condições patológicas, devido aos hormônios sexuais, ou seja, a testosterona mantém níveis altos de receptor de ECA em coração e rins, enquanto estrogênio reduz essa expressão (HOFFMANN et al., 2020).

Além disso, a serina protease da superfície celular TMPRSS2 é uma proteína necessária para invasão do vírus SARS-CoV-2, ela é altamente expressa no epitélio da próstata, é mais presente nesse local do que em qualquer outro tecido humano. Essa proteína está envolvida no *priming* da proteína S viral, sendo a maior letalidade da doença observada em homens com COVID-19 (HOFFMANN et al., 2020).

Visto que a tempestade de citocinas está fortemente associada a gravidade da doença, estudos sugeriram os hormônios sexuais como mediadores potenciais do dimorfismo sexual, no entanto, existem evidências crescentes destacando o cromossomo X e seus genes como determinantes do dimorfismo sexual. O número de cromossomos X pode influenciar na secreção de citocinas inflamatórias (GEMMATI et al, 2020).

O número e atividade de células imunes inatas como monócitos, macrófagos, células dendríticas e respostas imunes inflamatórias em geral são maiores em mulheres. Isso acontece, pois existe um receptor chamado Toll-like 7 (TLR), esse é receptor de reconhecimento de padrão de endossomos de inúmeras células do sistema imune como células dendríticas, linfócitos B e plasmócitos. É usado para detectar vírus de RNA de fita simples. Esse receptor é codificado por gene presente no cromossomo X, assim, tem expressão maior no sexo feminino (GEBHARD et al., 2020).

Sendo assim, a resposta imune adaptativa da mulher apresenta maior produção de anticorpos, sendo a resposta vacinal mais eficaz. Para isso tem maior número de células TCD4 +, células T ativadas, células T citotóxicas e células B, logo, há uma resposta imediata a presença de agentes infecciosos. Além disso, a testosterona influencia em efeito imunossupressor e estrogênio é intensificador do sistema imunológico e imunossupressor (HAITAO, et al., 2020).

Ademais, é importante ressaltar que presença de comorbidades está relacionada com a gravidade de COVID-19, assim, morbidades como doença pulmonar crônica, hipertensão e doença cardiovascular estão mais presentes em sexo masculino, exceto em grupos de idades avançadas (CAI, 2020). Os dados comportamentais como tabagismo, etilismo, resistência às medidas preventivas e demora na procura de assistência a saúde também devem ser valorizados para entender a prevalência da gravidade da COVID-19 nos homens (CAI, 2020).

Segundo Zhou et al., (2020), a idade avançada, assim como, dímero-D elevado na admissão foram fatores de risco para mau prognóstico em pacientes adultos com COVID-19. Sabe-se que níveis elevados de dímero D sugerem geração extensa de trombina e fibrinólise, que levou os médicos a hipotetizarem que concentrações aumentadas de dímero-D são indicativas de co-tromboembolias venosas existentes que podem levar à incompatibilidade ventilação-perfusão (MARIN et al., 2021). Dados semelhantes foram encontrados por Cecconi et al., (2020), em que reforçam que a alteração de marcadores cardíacos (troponina e dímero-D) são preditores de deterioração e estão associados a resultados clínicos ruins, o que leva a uma necessidade de intervenção adequada visando uma evolução com desfecho clínico favorável. Ademais, o tempo de protrombina e o nível de dímero-D na admissão foram maiores em pacientes internados em UTI (HUANG et al., 2020).

Os indivíduos infectados pelo novo coronavírus (COVID-19) podem apresentar sintomas que vão desde um leve resfriado a uma síndrome respiratória aguda coronavírus 2 (SARS-CoV-2), portanto, está cada vez mais evidente que o vírus se comporta diferente de um indivíduo para o outro. Não obstante, fica evidenciado que o sistema imunológico exerce um importante papel na evolução, assim como, na recuperação dos indivíduos. Portanto, está claro que pessoas com o sistema imunológico debilitado tem maior probabilidade de progressão da infecção pelo novo coronavírus, pois a sua resposta de defesa não é eficaz o suficiente para combater ou neutralizar o vírus impedindo assim a sua replicação. Vale ressaltar que

o sintoma que o paciente irá apresentar dependerá do local de instalação do vírus, por exemplo, tosse quando o mesmo se instala no trato respiratório (SIDDIGI; MEHRA, 2020). Segundo Ramos e Ota-Arakaki (2020), a COVID-19 se manifesta na sua forma grave em 15% dos pacientes e os pulmões são os órgãos mais acometidos. Essa doença apresenta semelhanças anatomopatológicas com a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), por isso as condutas terapêuticas utilizadas na SDRA são utilizadas no tratamento intensivo dessa nova doença. No entanto, notou-se discrepância entre alterações de trocas gasosas, achados radiológicos e da mecânica pulmonar, indicando um componente vascular da COVID-19, em que foram identificados em estudos de necropsia trombos de microcirculação.

A ECA-2 é expressa no coração e neutraliza efeitos da angiotensina 2 em situações com ativação excessiva do sistema renina-angiotensina como hipertensão arterial (HAS), insuficiência cardíaca (IC) e aterosclerose. Assim, ECA-2 neutraliza angiotensina 2 em angiotensina 1-7 que tem efeito cardioprotetor, no entanto, em casos de infecção pelo SARS-CoV-2, esse receptor será ocupado pelas proteínas *spike* desse vírus, logo, haverá maior expressão de angiotensina 2 e pouca neutralização (VADUGANATHAN et al., 2020).

A priori, é importante ressaltar que foi observado que pacientes com afecções cardiovasculares são mais propensos a lesões cardíacas graves e mortalidade pela infecção por COVID-19. Em um estudo com 799 pacientes, observou-se que 62% dos pacientes tinham hipertensão e outras complicações cardiovasculares e 77% dos pacientes foram a óbito por causas cardíacas. Em pacientes falecidos, pode-se observar a elevação de algumas substâncias como lactato desidrogenase, troponina T cardíaca (cTnT) e peptídeo natriurético cerebral (BNP), além de cTnT elevada, BNP, embolia venosa, hipercoagulação, inflamação vascular, disfunção endotelial e miocardite (IQUBAL et al., 2021).

A partir disso, entende-se que a lesão cardíaca aguda é manifestada por níveis elevados de troponina cardíaca no sangue, anormalidades eletrocardiográficas ou disfunção miocárdica. Isso tem sido prevalente nos subgrupos de pacientes internados com COVID-19. Assim, Lang et al. (2020) descreveram contribuintes potenciais para essa lesão miocárdica aguda no contexto de COVID-19, que envolvem aumento do estresse cardíaco devido à insuficiência respiratória e hipoxemia, síndrome coronariana aguda (SCA), lesão indireta da resposta inflamatória sistêmica, infecção miocárdica direta por SARS-CoV-2 e outros fatores.

Diante disso, a lesão miocárdica pode ser secundária ao desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio, ou seja, em situações de grave estresse fisiológico como sepse e insuficiência respiratória que estão presentes nos pacientes com COVID-19. Esses fatores estão associados à elevação dos biomarcadores de lesão miocárdica. Isso determina um pior prognóstico aos pacientes. Esse mecanismo de desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio, não há ruptura da placa aterosclerótica e isso é consistente com o diagnóstico de infarto do miocárdio tipo 2. Essa condição contribui para elevação da troponina e para os piores desfechos (FIGUEIREDO NETO et al., 2020).

Figueiredo Neto et al. (2020) verificaram que paciente com COVID-19 podem manifestar sinais e sintomas de síndrome coronariana aguda (SCA) não obstrutiva como dor torácica, alterações eletrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica ou infarto agudo do miocárdio. Logo, verificaram associação entre a infecção e o risco aumentado de síndrome coronariana aguda, além disso, estudos demonstraram que hospitalização por pneumonia está associada a um maior risco de manifestações ateroscleróticas. Para explicação dessa associação existem diversos mecanismos fisiopatológicos nos quais a infecção viral sistêmica (seja por influenza ou SARS-CoV-2) pode levar a um risco aumentado de desestabilização da placa e ocorrência da SCA (CESPEDES; SOUZA, 2020).

Além disso, outro provável mecanismo de lesão miocárdica é a formação de microtrombos na vasculatura miocárdica diante da presença de um estado de hipercoagulabilidade como ocorre no caso de coagulação intravascular disseminada (CIVD). Entende-se que alterações nos sistemas de coagulação e fibrinolítico são condições presentes em pacientes com COVID-19. Logo, o aumento de citocinas inflamatórias, como IL-6 e fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), além da lesão endotelial promovem maior expressão do fator tecidual caracterizando um estado pró-trombótico (MORENO-LÓPEZ et al., 2020). Ademais, a desregulação da antitrombina 3, do inibidor do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) e da proteína C reativa nas situações de inflamação e sepse, provocam um estado de anticoagulação. Além disso, os autores ressaltam que há aumento dos níveis plaquetários no contexto de sepse e inflamação, isso provoca alteração no equilíbrio do sistema de coagulação. Diante disso, a inflamação e ativação do sistema imune presentes na

infecção por COVID-19 determinam coagulação intravascular disseminada (CIVD), disfunção microvascular e também a lesão miocárdica (FIGUEIREDO NETO et al., 2020).

Assim, tem sido descrito um estado de hipercoagulabilidade e alterações hematológicas em um terço dos pacientes, demonstrando elevados níveis de dímero D que é um importante marcador de desfechos desfavoráveis. Diante disso, Helms et al. (2020) identificaram a presença de tromboembolismo venoso (TEV) em 40% dos pacientes pesquisados, visto que a inflamação sistêmica, o estado anormal de coagulação, a disfunção multiorgânica e a doença crítica são fatores potenciais que contribuem para aumento do risco desse evento tromboembólico. Contudo, segundo Llitjos et al., (2020), essa taxa pode chegar a 70% se a busca por TEV for feita por meio de ultrassonografia em membros inferiores de pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs). Assim, vale destacar que dímero D é um produto de degradação da fibrina, esse pode estar elevado nessas condições devido a ativação simultânea de fibrinólise durante a formação dos trombos (RAMOS; OTA-ARAKAKI, 2020). Dessa forma, é necessário reforçar que há associação entre aumento dos níveis de dímero D e inflamação sistêmica, assim como foi demonstrada pela relação dos níveis séricos elevados de proteína C reativa e Dímero-D em pacientes com COVID-19 (YU et al., 2020).

Diante disso, estudiosos sugerem que ocorrem anormalidades significativas na via de coagulação de pacientes com COVID-19, inclusive a elevação dos níveis de Dímero-D, sendo que o Dímero D é um pequeno fragmento de proteína produzido por fibrinólise pela degradação da fibrina do coágulo sanguíneo, logo, essa elevação está associada a um risco aumentado de morte durante a hospitalização em pacientes com COVID-19. A partir disso, Lang et al. (2020) sugerem que a anticoagulação, particularmente com heparina de baixo peso molecular, pode estar relacionada à diminuição da mortalidade nas infecções graves provocadas pelo vírus SARS-CoV-2 ou naqueles pacientes que apresentam nível do Dímero D maior que seis vezes em relação ao limite superior normal.

Ainda sobre a resposta coagulopática, sabe-se que as citocinas pró-inflamatórias estão ligadas ao processo de hiperativação plaquetária e ocorrência de eventos trombóticos, além de prejudicar as respostas de anticoagulação fisiológicas cruciais, incluindo a antitrombina III, a via do fator tecidual e o sistema da proteína C. Alguns mecanismos ainda não completamente elucidados parecem estar envolvidos como os mediadores pró-inflamatórios IL-6 e IL-1 β produzidos durante a tempestade de citocinas, estimulando aumento dos níveis de fator tecidual nas células imunes o que gera ativação da via extrínseca da cascata coagulatória. Outro ponto observado, é uma ativação plaquetária direta por meio dos mediadores inflamatórios. Ademais, é observado uma redução no ativador do plasminogênio juntamente com um aumento no inibidor do ativador do plasminogênio levando a inativação da fibrinólise. Ademais, o dano endotelial gerado pela inflamação leva a uma perda da homeostase coagulatória, gerando efeito trombóticos locais acelerados. É importante ressaltar que a lesão endotelial predispõe a adesão plaquetária devido à interação entre as plaquetas e a parede do vaso gerada pelo aumento dos fatores de Von Willebrand que são liberados durante a lesão celular de células do endotélio (BREIKAA; LILLY, 2021).

A intensa resposta inflamatória sistêmica em pacientes com COVID-19 também está relacionada à lesão cardíaca. Assim, níveis elevados de biomarcadores inflamatórios e citocinas como: IL-6, proteína C-reativa, TNF-alfa, interleucina-2R (IL-2R) e ferritina que estão relacionados às manifestações mais graves de COVID-19 e também piores desfechos. Além disso, alguns estudos demonstram que a cardiomiopatia na sepse é parcialmente mediada pelas seguintes citocinas inflamatórias: TNF-alfa, IL-6, IL-1beta, INF-Y e IL-2 (CASELLA, 2020). A produção da IL-6 é aumentada por estímulo de interleucina-1 beta (IL-1 β) e fator de necrose tumoral (TNF- α), além disso, é responsável pela ativação de células T helper 17 (TH17) durante a interação célula dendrítica-célula T (COPERCHINI et al., 2020).

Diante disso, quando há alta ativação das células TH17 em pacientes afetados pelo COVID-19, isso pode resultar em aumento na produção da citocina IL-6 pelo sistema imunológico sensibilizado pelo vírus, que provoca uma maior produção e expressão de PCR. Assim, entende-se que essa citocina, em específico, tem um papel fundamental na patogênese da tempestade de citocinas, uma vez que, possui propriedades pleiotrópicas. Não somente isso, o óxido nítrico tem sido considerado um mediador de depressão do miocárdio em situações de intensa inflamação como nos casos de sepse (COPERCHINI et al., 2020).

Em suma, pacientes com as formas mais graves de COVID-19 apresentam tempestade de citocinas e desregulação imunológica, logo, esses são os prováveis mecanismos envolvidos na lesão miocárdica observada nesses pacientes com essa doença viral (COPERCHINI et al., 2020). Todos esses mecanismos propostos de lesão cardíaca podem estar implicados na fisiopatologia da cardiomiopatia por estresse (tokotsubo), principalmente a disfunção microvascular e tempestade de citocinas. Assim, o intenso estresse emocional e infecções respiratórias provocadas pela COVID-19 representam potenciais gatilhos para lesão miocárdica (MARTINS FILHO; BARRETO FILHO; SANTOS, 2020).

Outrossim no que tange a lesão miocárdica, foi relatado que o ssRNA de um vírus é reconhecido pelo receptor toll-like (TLRs) 3, 7 e 9 com a ajuda de RIG-I (gene-I indutível por ácido retinóico) e cGAS (AMP cíclico-GMP sintase) causando ativação de outros mediadores, como MAVS (proteína de sinalização antiviral mitocondrial) e MyD88 (proteína de resposta primária de diferenciação mieloide). MAVS recruta MAPK quinase MKK7 na superfície mitocondrial, fosforilando JNK-2 em thr-183 e também ativa p53, predispondo apoptose. Ademais, MAVS eleva níveis inflamassoma NLRP3, posteriormente ativando NF-kB e caspase-1 que converte pró-IL-1 β em IL-1 β ativando a via de piroptose. Outro ponto observado é que, MyD88 fosforila o inibidor de NF-kB (I κ B), permitindo a translocação nuclear de NF-kB. Dessa forma, essa cascata de reações faz com que MAVS, MyD88, NF-kB ativado, JNK-2, p53, inflamassoma de NLRP-3 e citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-6 e IL-1 β) participem de maneira conjunta e cumulativa dos danos miocárdicos, levando à miocardite, perda da função contrátil, fração de ejeção alterada, dano aos cardiomiócitos e liberação de marcadores de lesão cardíaca, como cTnT e BNP no sangue (IQUBAL et al., 2021).

Verifica-se que a resposta imune à infecção viral e o aumento da circulação de citocinas e mediadores inflamatórios levam a inflamação arterial localizada, podendo ser mais pronunciada nas placas coronárias. Ademais, ao entrar produtos virais na circulação sistêmica como os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPS) podem provocar ativação inata do receptor imune e levar à ativação de células imunes residentes no ateroma preexistente. Isso pode culminar na ruptura da placa, pois os PAMPS virais podem ativar inflamação e promover conversão de pró-citocinas em citocinas biologicamente ativas. Por fim, ressaltam que a infecção e inflamação podem provocar disfunção endotelial e determinar vasoconstrição associado a diminuição do fluxo coronariano (FIGUEIREDO NETO et al., 2020). Assim, todos esses fatores citados podem provocar desestabilização de placas ateroscleróticas pré-existentes nas coronárias culminando em evento coronariano agudo (ASKIN; TANRIVERDI; ASKIN, 2020).

Além desses mecanismos, os estudiosos verificaram que a lesão miocárdica observada na COVID-19 poderia estar relacionada à infecção viral direta do coração, tendo a miocardite como condição resultado, visto que o miocárdio expressa o mesmo receptor utilizado pelo vírus para infectar células hospedeiras, a ECA-2 (FERNANDES et al., 2020). Além disso, observaram que o aumento da troponina é visível em pacientes que necessitam de tratamento intensivo, essa indica envolvimento cardíaco e é marcadora em muitos casos de mau prognóstico (FERRARI, 2020).

O receptor ECA-2 é altamente expresso em artérias e veias endoteliais, o vírus ao se alojar nos receptores desses locais causa uma vasculite e levam a uma lesão viral direta do miocárdio. A partir disso, entende-se que a entrada viral direta nas células do miocárdio pode desencadear vasculite, além da presença do vírus no local que pode levar a uma resposta imunológica direta e pode ter como consequência uma reação de hipersensibilidade. Vale ressaltar que apesar na ECA-2 estar levemente expressa no cardiomiócito, ela está altamente expressa nos pericitos, logo, COVID-19 pode atacar pericitos essenciais para a estabilidade endotelial dos vasos sanguíneos. Esse ataque viral aos pericitos pode gerar disfunção endotelial levando a distúrbios microcirculatórios. Assim, mesmo ECA-2 não sendo tão expressa nos cardiomiócitos, há sua expressão nos pericitos, isso causa lesão cardíaca. Portanto, há uma clara associação entre a presença da injúria miocárdica identificada através da elevação de troponina e o pior prognóstico dos pacientes com COVID-19 (FERRARI, 2020).

Além das elevações de marcadores de lesão miocárdica plasmáticos, observou-se evidência de lesões cardíacas em outros exames, como no ecocardiograma, com hipertrofia do ventrículo esquerdo, diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, discinesia miocárdica difusa e hipertensão pulmonar. Outrossim, na ressonância magnética cardíaca foram observados casos de fibrose intersticial cardíaca mesmo em pacientes assintomáticos. Ademais, na autópsia, ao biopsiar-se os cardiomiócitos, foram evidenciado

presença de infiltrado mononuclear, composto predominantemente por linfócitos que foi associado a necrose focal dos miócitos (FARSHIDFAR et al., 2021).

Ainda não está estabelecida a prevalência de doenças cardiovasculares em pacientes com COVID-19, entretanto, as doenças cardiovasculares preexistentes podem estar relacionadas a uma infecção mais grave com elevações da troponina em pacientes infectados pelo COVID-19, sugerindo um aumento de risco da mortalidade (LONG et al., 2020).

4 CONCLUSÕES

A literatura sugere que a infecção por SARS-COV2 entre suas variadas manifestações, mostra evidências no que tange a patogênese de alta severidade inflamatória, eventos de lesão cardiovasculares e trombóticos. Nesse sentido, observa-se a entrada do vírus através da proteína spike que está na superfície viral se ligando ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 presente em diversos órgãos entre eles o coração, levando a um downregulation dessa enzima levando a danos miocárdios e sua remodelação, além de casos de hipertensão arterial e insuficiência cardíaca pela alteração do sistema renina-angiotensina aldosterona. Outrossim, observa-se lesão cardíaca por lesão direta no vírus nos cardiomiócitos, lesão secundária ao desequilíbrio entre oferta e oxigênio, formação de microtrombos na vasculatura cardíaca pelo estado pró-inflamatório instalado e estado de hipercoagulabilidade, além de lesão cardíaca decorrente da tempestade de citocinas. Essas lesões no coração se evidenciam por níveis elevados de troponina T cardíaca, peptídeo natriurético atrial, além de anormalidades eletrocardiográficas, ecocardiográficas e na ressonância magnética cardíaca. A respeito do estado de hipercoagulabilidade, sabe-se que este é predisposto pelo processo inflamatório instalado, lesão e disfunção endotelial, disfunção multiorgânica e doença crítica. Esses eventos levam a um processo de hiperativação plaquetária e ocorrência de eventos trombóticos, envolvendo respostas de anticoagulação e estimulação da via extrínseca coagulatória e aumento dos fatores de Von Willebrand. Esse estado de hipercoagulabilidade pode ser percebido também pela dosagem e percepção do aumento dos níveis plasmáticos de D-Dímero, algo que está relacionado a pior prognóstico e aumento da mortalidade. Outrossim, é possível perceber um estado de alta severidade inflamatória da doença, de maneira que percebe-se níveis elevados de biomarcadores inflamatórios como a proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, ferritina, IL-6, TNF-alfa, IL-2, INF- γ , interleucina 2R, além da alta ativação de células T Helper 17 e maior ativação de TH17 amplificando a alça inflamatória. Em alguns casos ainda observa-se supressão de óxido nítrico levando a supressão miocárdica. Todas essas evidências observadas conferem necessidade de se seguir pesquisando sobre o assunto e elucidando demais mecanismos de lesão miocárdica, eventos trombóticos e inflamatórios na COVID-19.

5 REFERÊNCIAS

ASKIN, L.; TANRIVERDI, O.; ASKIN, H.S. O Efeito da Doença de Coronavírus 2019 nas Doenças Cardiovasculares. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 5, p. 817-822, jun., 2020.

BREIKAA, R. M.; LILLY, B. The Notch Pathway: A Link Between COVID-19 Pathophysiology and Its Cardiovascular Complications. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 8, n. May, p. 1–10, 2021.

CAI, H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. **Lancet Respir Med.**, v. 4, n. 8, p. 20, Apr, 2020.

CASELLA, I. B. Fisiopatologia da trombose associada à infecção pelo SARS-CoV-2. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, p. 1-3, set., 2020.

CECCONI, M. et al. Early Predictors of Clinical Deterioration in a Cohort of 239 Patients Hospitalized for Covid-19 Infection in Lombardy, Italy. **J Clin Med.**, v. 9, n. 5, p. 1548, May, 2020.

CESPEDES, M. S.; SOUZA, J. C. R. P. Sars-CoV-2: Uma atualização clínica – II. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 4, p. 547-557, jun., 2020.

COPERCHINI, F. et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. **Cytokine and Growth Factor Reviews**, v. 53, p. 25-32, jun., 2020.

FARSHIDFAR, F. et al. Cardiovascular complications of COVID-19. **JCI Insight**, v. 6, n. 13, jul., 2021.

FERNANDES, F. et al. Afecções Pericárdicas em Pacientes com COVID-19: Uma Possível Causa de Deterioração Hemodinâmica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 3, p. 569-573, jul., 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, mai, 2020.

FIGUEIREDO NETO, J. A. et al. Doença de coronavírus-19 e o miocárdio. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 6, p. 1051-1057, mai., 2020.

GEBHARD, C. et al. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. **Biology of Sex Differences**, v. 11, n. 29, May, 2020.

GEMMATI, D. et al. COVID-19 and Individual Genetic Susceptibility/Receptivity: Role of ACE1/ACE2 Genes, Immunity, Inflammation and Coagulation. Might the Double X-Chromosome in Females Be Protective against SARS-CoV-2 Compared to the Single X-Chromosome in Males? **Int J Mol Sci.** n° 10, v. 21, p. 3474, May, 2020.

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

HAITAO, T. et al. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. **Mayo Clin Proc.** n° 10, v. 95, p. 2189-2203, oct, 2020.

HELMS, J. et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. **Intensive Care Med**, v. 46, n. 6, p. 1089-1098, mai., 2020.

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 2, n. 181, p. 271-280, Apr, 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, Feb, 2020.

IQUBAL, A. et al. COVID-19 and cardiovascular complications: an update from the underlying mechanism to consequences and possible clinical intervention. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 19, n. 9, p. 1083–1092, 2021.

KERMALI, M. et al. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. **Life Sci.**, v. 254, ago., 2020.

- LANG, P. J. et al. A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist. **American Heart Journal**, v. 226, p. 29-44, ago., 2020.
- LI, S. R. et al. Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: the target of COVID-19 and SARS-CoV. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis.**, v. 39, n. 6, p. 1021-1026, jun., 2020.
- LIU, W.; LI, H. COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism, **ChemRxiv**, p. 1-38, jul., 2020.
- LIU, Y. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. **Journal of Infection**, v. 1, n. 81, p. 6-12, Apr, 2020.
- LLITJOS, J-F. et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. **J Thromb Haemost.**, v. 18, n. 7, p. 1743-1746, jul., 2020.
- LONG, B. et al. Cardiovascular complications in COVID-19. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 38, p. 1504-1507, abr., 2020.
- MALIK, P. et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. **BMJ Evidence-Based Medicine**, set., 2020.
- MARIN, B. et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. **Rev Med Virol.**, v. 31, n. 1, p. 1-10, Jan, 2021.
- MARTINS FILHO, P. R.; BARRETO FILHO, J. A. S.; SANTOS, V. S. Biomarcadores de Lesão Miocárdica e Complicações Cardíacas Associadas à Mortalidade em Pacientes com COVID-19. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 2, p. 273-277, ago., 2020.
- MORENO-LÓPEZ, F. L. et al. Repercusión cardiovascular de la infección por el nuevo coronavirus. **CorSalud – Revista de Enfermedades Cardiovasculares**, v. 12, n. 1, p. 3–17, jan.-mar., 2020.
- PONTI, G. et al. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. **Crit Rev Clin Lab Sci.**, v. 57, n.6, p. 389-399, Sep, 2020.
- RAMOS, R. P.; OTA-ARAK AKI, J. S. Trombose e anticoagulação na COVID-19. **J Bras Pneumol.**, v. 46, n. 4, 2020.
- SIDDIGI, H. K., MEHRA, M. R. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. **Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 39, n. 5, p. 405–407, mai., 2020.
- SOUTH, A. M.; DIZ, D. I.; CHAPPELL, M. C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, v. 318, n. 5, p. 1084-1090, mai., 2020.
- VADUGANATHAN, M. et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n.17, p. 1653-1659, abr., 2020.
- YU, B. et al. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 50, n.3, p. 548-557, out., 2020.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, v. 395, p. 1054-1062, Mar, 2020.