

## PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

### TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

**Título original:** COVID-19 and the cardiovascular system

**Autores:** ZHENG, Ying-Ying; MA, Yi-Tong; ZHANG, Jin-Ying; *et al.*

**Publicado em:** Nature. Published online: March 5, 2020

**DOI:** 10.1038/s41569-20-0360-5

## COVID-19 e o sistema cardiovascular

O coronavírus relacionado a Síndrome respiratória aguda (SARS-CoV-2) infecta as células do hospedeiro através dos receptores ECA2, levando à doença por coronavírus (COVID-19) relacionada à pneumonia, causando, ao mesmo tempo, lesão aguda no miocárdio e danos crônicos ao sistema cardiovascular. Portanto, deve-se prestar atenção especial à proteção cardiovascular principalmente durante o tratamento do COVID-19.

Em dezembro de 2019, um surto de pneumonia causado pelo novo coronavírus ocorreu em Wuhan, província de Hubei, e se espalhou rapidamente pela China, com um risco contínuo de uma pandemia<sup>1</sup>. Após a identificação e isolamento do vírus, o patógeno para essa pneumonia foi originalmente chamada de novo coronavírus 19 (2019-nCoV)<sup>2</sup>, mas foi posteriormente nomeado de modo oficial como coronavírus relacionado a Síndrome respiratória aguda (SARS-CoV-2) pela OMS. Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou o surto de SARS-CoV-2 como uma Emergência em Saúde Pública de Preocupação Internacional. Em

comparação com o SARS-CoV que causou um surto de SARS em 2003, SARS-CoV-2 possui uma capacidade de transmissão maior. O aumento rápido nos casos confirmados faz com que a prevenção e controle do COVID-19 sejam extremamente sérios. Embora as manifestações clínicas do COVID-19 sejam dominadas pelos sintomas respiratórios, alguns pacientes possuem danos cardiovasculares severos<sup>3</sup>. Além disso, alguns pacientes com doenças cardiovasculares (DCVs) subjacentes podem ter um aumento no risco de morte<sup>3</sup>. Dessa forma, entender os prejuízos causados pelo SARS-CoV-2 no sistema cardiovascular e mecanismos subjacentes é de grande importância para que o tratamento de tais pacientes possa ser feito a tempo, de modo efetivo e com a mortalidade reduzida.

### SARS-CoV-2 e ECA2

A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é uma aminopeptidase ligada à membrana que possui um papel vital nos sistemas cardiovascular e imune<sup>4</sup>. A ECA2 está envolvida no funcionamento do coração e no desenvolvimento da hipertensão e diabetes mellitus. A ECA2 também foi identificada como um receptor

funcional para os coronavírus<sup>4</sup>, incluindo SARS-CoV e SARS-CoV-2. A infecção por SARS-CoV-2 é desencadeada pela ligação da espícula proteica do vírus na ECA2, a qual é altamente expressa no coração e nos pulmões<sup>4</sup>. O SARS-CoV-2 invade principalmente as células epiteliais dos alvéolos, resultando em sintomas respiratórios. Esses sintomas são mais severos nos pacientes com DCV, os quais podem ser associados com o aumento da secreção de ECA2 nesses pacientes em comparação com os indivíduos saudáveis. Os níveis de ECA2 podem ser aumentados pelo uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Pelo fato de a ECA2 ser um receptor funcional de SARS-CoV-2, a segurança e os possíveis efeitos da terapia anti-hipertensiva com inibidores de ECA ou bloqueadores de receptores de angiotensina em pacientes com COVID-19 precisam ser considerados com cautela. Se os pacientes com COVID-19 e hipertensão que estão tomando um inibidor de ECA ou bloqueador de receptores de angiotensina precisam mudar ou não para outro medicamento anti-hipertensivo permanece controverso, e evidências adicionais são necessárias.

### **Lesão cardíaca aguda**

Relatórios sugerem que a Síndrome Respiratória do Oriente Médio causada pelo coronavírus (MERS-CoV) pode causar miocardite aguda e insuficiência cardíaca<sup>5</sup>. SARS-CoV-2 e MERS-CoV possuem patogenicidade similar, e o dano no miocárdio causado pela infecção desses vírus, sem dúvida, aumenta a dificuldade e complexidade do tratamento do paciente. A lesão miocárdica associada ao SARS-CoV-2 ocorreu em 5 dos 41 primeiros pacientes diagnosticados com COVID-19 em Wuhan, a qual se manifestou, principalmente, como um aumento no nível de troponina I de alta sensibilidade (hs-cTnI) (>28 pg/ml)<sup>3</sup>. Nesse estudo, quatro dos cinco pacientes com lesão miocárdica foram internados na unidade de terapia intensiva (UTI), o que indica a natureza grave da lesão miocárdica em pacientes com COVID-19. Os níveis de pressão arterial foram significativamente mais altos em pacientes tratados na UTI em comparação com aqueles não tratados na UTI (o que representa pressão sistólica de

145 mmHg contra 122 mmHg;  $P < 0,001$ )<sup>3</sup>. Em outro relatório de 138 pacientes com COVID-19 em Wuhan, 36 pacientes com sintomas severos foram tratados na UTI<sup>1</sup>. Os níveis dos biomarcadores de lesão miocárdica foram consideravelmente maiores nos pacientes tratados na UTI do que aqueles não tratados na UTI (nível mediano de creatina quinase (CK)-MB de 18 U/l contra 14 U/l,  $P < 0,001$ ; nível de hs-cTnI de 11,0 pg/ml contra 5,1 pg/ml,  $P = 0,004$ ), sugerindo que pacientes com sintomas graves frequentemente possuem complicações envolvendo a lesão aguda do miocárdio<sup>1</sup>. Além disso, dentre os casos confirmados de infecção por SARS-CoV-2 relatados pela Comissão Nacional de Saúde da China (CNS), alguns dos pacientes consultaram primeiro os médicos devido a sintomas cardiovasculares. Os pacientes apresentaram palpitação e referiram aperto no peito ao invés de sintomas respiratórios, como febre e tosse, mas foram diagnosticados mais tarde com COVID-19. Dentre as mortes por COVID-19 relatadas pela CNS, 11,8% dos pacientes sem DCVs subjacentes tiveram dano cardíaco considerável, com número elevado de células de cTnI ou parada cardíaca durante o período em que ficaram hospitalizadas. Portanto, em pacientes com COVID-19, a incidência de sintomas cardiovasculares é alta, devido à resposta inflamatória sistêmica e a desordens do sistema imune durante a progressão da doença.

O mecanismo de lesão aguda do miocárdio causada pela infecção por SARS-CoV-2 pode estar relacionado a ECA2. ECA2 é amplamente expressa não só nos pulmões, mas também no sistema cardiovascular e, portanto, cadeias de sinalização relacionadas a ECA2 podem ter um papel no dano cardíaco. Outros mecanismos propostos para elucidar o dano no miocárdio incluem a cascata de citocina desencadeada pela resposta desbalanceada das células T auxiliar dos tipos 1 e 2<sup>3,6</sup>, e disfunção respiratória e hipoxemia causada pelo COVID-19, resultando em danos a células do miocárdio.

### **Dano cardiovascular crônico**

Uma pesquisa de acompanhamento realizada durante 12 anos e feita com 25 pacientes que se recuperaram

da infecção por SARS-CoV descobriu que 68% destes pacientes tiveram hiperlipidemia, 44% tiveram alguma anormalidade no sistema cardiovascular e 60% tiveram alterações no metabolismo da glicose. Análises de metabólitos revelaram que o metabolismo de lipídeos se mostrou desregulado em pacientes com histórico de infecção por SARS-CoV. Nesses pacientes, as concentrações séricas de ácidos graxos livres, lisofosfatidilcolina, lisofosfatiletanolamina e fosfatidilglicerol tiveram aumentos significativos em comparação a indivíduos sem o histórico de infecção por este vírus<sup>7</sup>. Entretanto, os mecanismos pelos quais a infecção por SARS-CoV leva a alterações do metabolismo de glicose e lipídeos ainda são incertos. Dado que o SARS-CoV-2 tem uma estrutura similar ao SARS-CoV, esse novo vírus também pode causar danos crônicos ao sistema cardiovascular, e deve ser dada atenção à proteção do sistema cardiovascular durante o tratamento para a COVID-19.

#### **Pacientes com doença cardiovascular prévia**

Uma meta-análise mostrou que a infecção por MERS-CoV era mais provável de ocorrer em pacientes com DCV subjacente. Em pacientes com infecção por MERS-CoV e sintomas severos dele advindos, 50% destes tinham hipertensão e diabetes e até 30% tinham doenças cardíacas. Similarmente, de acordo com o [Programa de Diagnóstico e Tratamento de Pneumonia na Infecção pelo Novo Coronavírus](#) (Versão de ensaio 4), pessoas idosas com comorbidades são mais facilmente infectadas pelo SARS-Cov-2, especialmente aqueles com hipertensão, doença coronariana ou diabetes. Além disso, pacientes com DCV tem maiores chances de desenvolver sintomas severos na infecção por SARS-CoV-2. Consequentemente, pacientes com DCV representam uma grande parcela nas mortes por COVID-19. Em um estudo, dentre os pacientes com sintomas severos de COVID-19, 58% tinha hipertensão, 25% tinha doenças cardíacas e 44% tinha arritmia<sup>1</sup>. De acordo com os dados sobre mortalidade liberados pela CNS, 35% dos pacientes com infecção por SARS-CoV-2 tinham histórico de hipertensão e 17% tinham histórico de doença arterial coronariana. Além disso, dados mostram que pacientes com idade superior a 60 anos

que foram infectados por SARS-CoV-2 tinham mais sintomas sistêmicos e pneumonia mais severa do que pacientes com idade menor que 60 anos<sup>9</sup>. Desse modo, em pacientes com infecção por SARS-CoV-2, DCV subjacente pode agravar o quadro de pneumonia e aumentar a gravidade dos sintomas.

Pacientes com síndrome coronariana aguda (SCA) que foram infectados por SARS-CoV-2 frequentemente tiveram um prognóstico ruim. Em pacientes com SCA, a reserva funcional cardíaca pode estar reduzida devido a isquemia do miocárdio ou necrose. Quando infectados por SARS-CoV-2, a insuficiência cardíaca é mais provável de acontecer, levando a uma piora repentina da condição desses pacientes. Alguns pacientes com COVID-19 em Wuhan tinham SCA prévia, a qual foi associada a um quadro mais grave e alta mortalidade. Para pacientes que tenham insuficiência cardíaca e que tenham doença cardíaca subjacente, a infecção por SARS-CoV-2 pode atuar como um fator acelerador na piora da doença e levar à morte.

Dano cardíaco relacionado a drogas durante o tratamento de COVID-19 é uma preocupação. Particularmente, o uso de drogas antivirais deve ser monitorado. Em um estudo com 138 pacientes com COVID-19, 89,9% receberam drogas antivirais<sup>1</sup>. Entretanto, muitas drogas antivirais podem causar insuficiência cardíaca, arritmia ou outras alterações cardiovasculares. Desse modo, durante o tratamento de COVID-19, especialmente com o uso de antivirais, o risco de toxicidade cardíaca deve ser monitorado de perto<sup>10</sup>.

#### **Conclusões**

Acredita-se que o SARS-CoV-2 infecte células do hospedeiro por meio da ECA2 para causar COVID-19, enquanto também pode causar dano ao miocárdio, embora os mecanismos específicos sejam incertos. Pacientes com DCV subjacente e infecção por SARS-CoV-2 podem ter um prognóstico adverso. Portanto, deve ser dada atenção especial para a proteção do sistema cardiovascular durante o tratamento de COVID-19.

## Referências

1. Wang, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*  
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> (2020).
2. Zhou, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.  
*Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7> (2020).
3. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **395**, 497–506 (2020).
4. Turner, A. J., Hiscox, J. A. & Hooper, N. M. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol. Sci.* **25**, 291–294 (2004).
5. Alhogbani, T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann. Saudi Med.* **36**, 78–80 (2016).
6. Wong, C. K. et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* **136**, 95–103 (2004).
7. Wu, Q. et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci. Rep.* **7**, 9110 (2017).
8. Badawi, A. & Ryoo, S. G. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* **49**, 129–133 (2016).
9. Chan, J. F. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* **395**, 514–523 (2020).
10. Sakabe, M., Yoshioka, R. & Fujiki, A. Sick sinus syndrome induced by interferon and ribavirin therapy in a patient with chronic hepatitis C. *J. Cardiol. Cases* **8**, 173–175 (2013).

### Interesses competitivos

Sem conflito de interesse declarado pelos autores.

### Links relacionados

Programa de Diagnóstico e Tratamento para o Novo Coronavírus:

[http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/28/content\\_5472673.htm](http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/28/content_5472673.htm)

---

**Traduzido por**<sup>1</sup>: Erika Yumi Takahashi e João Vitor Taffarel

**Revisado por**<sup>1</sup>: Paola Bernardi da Silva e Rodrigo Ribas Azzolini

**Supervisão**<sup>2</sup>: Dra. Ana Paula Carneiro Brandalize

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.
2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.