



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: Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System
A Review

Autores: Mohammad Madjid; Payam Safavi-Naeini; Scott D. Solomon; *et al.*

Publicado em: JAMA Cardiology. March 27, 2020

DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286

Revisão

Potenciais efeitos do coronavírus no sistema cardiovascular. Uma Revisão

IMPORTÂNCIA: O Coronavírus 2 relacionado a Síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), que causa a doença do coronavírus 2019 (COVID-19) atingiu nível de pandemia. Coronavírus são conhecidos por afetar o sistema cardiovascular. Revisamos as noções básicas de coronavírus, com um foco em COVID-19, juntamente com seus efeitos no sistema cardiovascular.

OBSERVAÇÕES: Doença do coronavírus 2019 pode causar uma pneumonia viral com manifestações extrapulmonares adicionais e complicações. Uma grande proporção de pacientes tem doença cardiovascular subjacente e/ou fatores de risco cardíacos. Fatores associados com mortalidade incluem sexo masculino, idade avançada, e presença de comorbidades incluindo hipertensão, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e doenças cerebrovasculares. Lesão cardíaca aguda determinada por níveis elevados de troponina de alta sensibilidade é comumente

observada em casos graves e é fortemente associada com mortalidade. Síndrome da angústia respiratória aguda está também fortemente associada com mortalidade.

CONCLUSÕES E RELEVÂNCIA: Doença do coronavírus 2019 é associada com uma alta carga inflamatória que pode induzir a inflamação vascular, miocardite e arritmia cardíaca. Extensos esforços estão em andamento para encontrar vacinas e antivirais específicos contra SARS-CoV-2. Enquanto isso, fatores de risco e condições cardiovasculares devem ser criteriosamente controlados de acordo com diretrizes baseadas em evidências.

Coronavirus (CoVs) são vírus de RNA de cadeia simples de sentido positivo, com capacidade para mutação e recombinação rápidas. Coronavírus são conhecidos por causar infecções respiratórias ou intestinais em humanos e animais.¹ Infecções respiratórias agudas, incluindo gripe, vírus sincicial respiratório e pneumonias bacterianas, são gatilhos bem reconhecidos para doença cardiovascular (DCV),^{2,3} e a DCV subjacente geralmente está associada a comorbidades, que podem aumentar a incidência e

gravidade de doenças infecciosas⁴. A emergência do coronavírus 2 relacionado à síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), que causa doença do coronavírus 2019 (COVID-19), cresceu rapidamente em uma pandemia, e a grande proporção de pacientes afetados reportaram ter DCV subjacente.^{5,6} Neste relatório, revisamos brevemente os princípios básicos dos coronavírus e seus potenciais efeitos no sistema cardiovascular. Nosso conhecimento de COVID-19 ainda está evoluindo rapidamente, e essa revisão discute aprendizados anteriores de surtos de SARS e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), bem como gripe sazonal, para obter mais informações sobre os efeitos dos coronavírus no sistema cardiovascular. Entender os efeitos da COVID-19 no sistema cardiovascular é essencial para fornecer cuidados médicos abrangentes para pacientes cardíacos.

Coronavírus em humanos

Coronavírus são caracterizados pelas espículas em forma de coroa em sua superfície e por pertencer a subfamília *Coronavirinae*, que ainda são classificados

em 4 grupos: o α , β , γ , e δ CoVs por agrupamento filogenético, dos quais α e β são conhecidos por causar infecções em humanos.⁷ Coronavírus contêm quatro principais proteínas estruturais: a proteína espícula (S) (que medeia a ligação ao receptor do hospedeiro e subsequente fusão do vírus e da membrana na célula), a proteína do nucleocapsídeo (N), a proteína de membrana (M) e a proteína do envelope (E).⁸

O primeiro CoV humano (HCoV) foi identificado em meados de 1960 em culturas de órgãos traqueais embrionários humanos, e até 2003, somente 2 espécies de HCoV, HCoV-229E e HCoV-OC43, eram conhecidos. Atualmente, 7 diferentes cepas de CoV são conhecidas por infectar humanos, incluindo HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, e HCoV-HKU, que geralmente causam infecções autolimitadas. Há também o coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), o coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio e o recentemente identificado SARS-CoV-2, que pode causar infecção respiratória letal em humanos.^{9,10}

Tabela 1. Coronavírus conhecidos por causar pneumonia viral grave

Coronavírus	Receptor	Período de incubação (dias)	R0	Prevalência de DCV subjacente (%)	Taxa média de fatalidade (%)
SARS CoV	ECA2	2-11	3	10	10
MERS CoV	DPP4	2-13	2 a 5	30	30
SARS-CoV-2	ECA2	2-14	2 a 3	4,2 no geral e até 40 em pacientes hospitalizados	0,7 a 8 (variação com o local e o tempo)

Abreviações: DCV, doença cardiovascular; MERS CoV, Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio; R0, número básico de reprodução; SARS CoV, Coronavírus relacionado a Síndrome Respiratória Aguda Grave; SARS-CoV-2, Coronavírus 2 relacionado a Síndrome Respiratória Aguda Grave.

Coronavírus endêmico

Quatro tipos de HCoV, incluindo HCoV-229E (α -CoV), HCoV-NL63 (α CoV), HCoV-OC43 (β -CoV), e HCoV-HKU1 (β -CoV) são endêmicos em humanos e geralmente causam infecções respiratórias leves e autolimitadas, que representam 15 % a 30 % dos resfriados comuns.¹¹ Infecção com esses HCoVs tipicamente causam leve infecção de trato respiratório superior em adultos jovens, mas podem levar a hospitalização em pacientes idosos com doenças cardíacas e pulmonares

subjacentes.¹² Tipicamente, coronavírus representam uma pequena porcentagem de pacientes hospitalizados por doenças respiratórias agudas.

Coronavírus relacionado à Síndrome Respiratória Aguda Grave

O surto de SARS-CoV começou na província de Guangdong no sul da China em novembro de 2002, e provavelmente estava associado a um evento zoonótico nos mercados de animais selvagens da

China. Logo depois do isolamento do SARS-CoV, vírus do tipo SARS-CoV foram encontrados em gatos de algália e cães-guaxinim, com 99,8% de homologia de nucleotídeos para SARS-CoV humano.¹⁴

O SARS-CoV pertence ao grupo β -CoVs e liga-se a zinco peptidase da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), uma molécula superficial que está localizada nas células endoteliais de artérias e veias, músculo liso arterial, epitélio do trato respiratório, epitélio do intestino delgado e células imunes, para entrar na célula hospedeira.¹⁵⁻¹⁷ Supressão da expressão da ECA2 durante a infecção por SARS-CoV tem sido proposta para desempenhar um papel nas mudanças patológicas no pulmão e contribuir para a pneumonia grave e a insuficiência pulmonar aguda observada com esse vírus.¹⁸

Estudos adicionais de animais selvagens provaram com evidências robustas de que SARS-CoV pode ter se originado em morcegos, quando um SARS-CoV semelhante foi identificado em morcegos-ferradura chineses com uma semelhança de sequência de 87% a 92% com o SARS-CoV humano, e acredita-se que gatos de algália e cães-guaxinim forneceram o hospedeiro intermediário de amplificação para o SARS-CoV antes de transmiti-lo aos manipuladores de animais no mercado animal.¹⁴ A transmissão do SARS-CoV é principalmente por contato próximo de pessoa a pessoa, via gotículas respiratórias, com um período de incubação de 2 a 11 dias depois da exposição.¹¹ O SARS-CoV pode ser transmitido no meio ambiente e transferido das superfícies do ambiente para as mãos dos pacientes e médicos. A transmissão da infecção pode ser facilitada pelo contato com o nariz, olhos ou boca.^{19,20} A capacidade de um paciente infectado transmitir o vírus para outros indivíduos é avaliado por R_0 (ou seja, R nada: número básico de reprodução). O R_0 estimado para SARS-CoV é cerca de 3, o que significa que cada pessoa com SARS-CoV é esperado que infecte outras 3 pessoas em uma população suscetível (Tabela 1).

Em 2003, um total de 8.096 pessoas em 29 países foram relatadas doente com SARS e 774 delas

morreram (cerca de 10%). Nos Estados Unidos, houve 8 casos confirmados laboratorialmente e mais 19 casos prováveis de SARS, sem fatalidades. O surto global de SARS custou ao mundo cerca de 40 bilhões de dólares em um período de 6 meses.^{23,24} Atualmente, não há vacina ou antiviral específico eficaz contra o SARS-CoV. Portanto, o tratamento da SARS implicou cuidados de suporte e uso de antimicrobianos com amplo espectro de cobertura para tratar infecções bacterianas secundárias. Idade avançada (especialmente mais velhos que 60 anos), comorbidades subjacentes (como diabetes, doença cardiovascular, câncer e doença pulmonar obstrutiva crônica) e lactato desidrogenase alta na chegada foram fatores preditivos de mortalidade independentes na infecção por SARS-CoV.²⁵ Nota-se que, durante o surto de SARS, não houve aumento significativo na morbidade e mortalidade em bebês e crianças.¹⁴

Complicações cardiovasculares de SARS

O SARS-CoV também pode resultar em complicações cardiovasculares, embora a maioria dos dados tenha sido relatos na ausência de estudos sistemáticos. Síndrome coronariana aguda e infarto do miocárdio foram notados após a SARS.^{26,27} Em um limitado estudo de 75 pacientes hospitalizados com SARS, infarto agudo do miocárdio (IAM) foi a causa de morte em 2 dos 5 casos fatais.²⁶ Conclusões desse limitado estudo não foram confirmadas em outros relatórios. Um pequeno estudo prospectivo entre 46 pacientes com diagnóstico clínico estabelecido de SARS e sem doença cardíaca preexistente coletou informações no estágio agudo da infecção (basal) e 30 dias depois e não mostrou mudança significativa na função sistólica. Contudo, função diastólica transitória foi detectada durante a infecção por SARS, que foi resolvida no acompanhamento.²⁸

Em outro estudo de 121 pacientes (média [DP] de idade de 37,5 [13,2] anos; 36% homens) com diagnóstico de SARS, em que 12 pacientes tinham doença cardiovascular subjacente, a taquicardia foi o achado mais comum (72%) e outras complicações foram hipotensão (50%), bradicardia (15%),

cardiomegalia transitória (11%) e fibrilação atrial paroxística transitória em apenas um paciente.²⁹ A maioria desses pacientes estavam assintomáticos e essas condições eram na maioria das vezes autolimitadas.

Um estudo de Singapura²⁷ relatou exames post-mortem de 8 pacientes que morreram de SARS, nos quais 4 pacientes apresentaram tromboembolismo pulmonar e 3 pacientes apresentaram trombose venosa profunda. Um paciente teve infarto subendocárdico com doença coronariana oclusiva (que teve IAM na apresentação com SARS). Um paciente teve vegetações valvulares não-infecciosas de 5 a 12 mm envolvendo as valvas mitral, tricúspide e aórtica, juntamente com infarto no coração, rins, baço e cérebro.²⁷ A presença de embolia pulmonar (EP) e trombose venosa profunda e IAM são de grande interesse clínico, mas a generalização deste estudo limitado não está estabelecida.

Síndrome Respiratória do Oriente Médio

A epidemia de MERS-CoV emergiu na Arábia Saudita em Junho de 2012.³⁰ O vírus foi transmitido de dromedários infectados, como hospedeiros intermediários, para humanos através de contato próximo. Acredita-se que no passado distante, o MERS-CoV pode ter se originado em morcegos e foi transmitido para os dromedários.^{30,31} CoV da Síndrome Respiratória do Oriente Médio pertence ao grupo β -CoVs e usa uma serina peptidase, dipeptidil peptidase 4, como receptor para entrar na célula hospedeira.¹⁵ CoV da Síndrome Respiratória do Oriente Médio espalha por secreções respiratórias de uma pessoa infectada para outras através de contato próximo, com um período de incubação de 2 a 13 dias.^{11,32} CoV da Síndrome Respiratória do Oriente Médio é provavelmente transmitido ao ambiente e transferido das superfícies ambientais para as mãos, que então podem causar infecção através do contato com o nariz, olhos ou boca em pacientes semelhante ao SARS-CoV.¹⁹

Em 30 de novembro de 2019, um total de 2.494 infecções confirmadas laboratorialmente por MERS-CoV foram relatadas, com 858 associadas a mortes (taxa de letalidade: 34,4%) em 26 países, com a maioria

dos casos da Arábia Saudita, com 2.102 casos com uma taxa de letalidade de 37,1%.³³ O R0 estimado do surto de MERS-CoV na Arábia Saudita e na Coreia do Sul estava entre 2 e 5, o que significa que cada pessoa infectada com MERS-CoV esperava-se que infectasse 2 a 5 outras pessoas na população totalmente suscetível.³⁴ Os fatores de risco clínicos para mortalidade na MERS eram idade avançada, sexo masculino, condições médicas subjacentes incluindo diabetes mellitus, doenças cardíacas, doença renal crônica, doenças respiratórias, hipertensão e câncer.^{35,36} Uma análise sistemática de 637 pacientes com MERS-CoV mostrou que 30% dos casos tinham doença cardíaca subjacente, 50% tinham hipertensão, 50% tinham diabetes e 16% tinham obesidade.³⁷

O Coronavírus 2 relacionado a Síndrome Respiratória Aguda Grave, causando COVID-19

Em 31 de dezembro de 2019, várias instalações de saúde locais reportaram grupos de pneumonia de etiologia desconhecida que estavam epidemiologicamente ligadas a um grande mercado de frutos do mar e animais vivos em Wuhan, na província de Hubei, na China. Em 9 de janeiro de 2020, um novo coronavírus, SARS-CoV-2, inicialmente chamado de 2019-nCoV, foi oficialmente identificado como a causa de um surto de pneumonia viral. Essa pneumonia viral foi nomeada de COVID-19.³⁸ CoV-2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave pertence ao grupo β -CoVs que tem 89% de identidade de nucleotídeos com SARS-CoVZXC21 de morcegos e 82% com o SARS-CoV humano e semelhante ao SARS-CoV usa ECA2 como receptor para entrar na célula hospedeira.^{39,40} O SARS-CoV-2 é menos semelhante geneticamente com o MERS-CoV (cerca de 50% de identidade de nucleotídeos).⁴¹ A infecção por SARS-CoV-2 causa doença respiratória grave com muitos achados epidemiológicos, clínicos, radiológicos e laboratoriais semelhantes à infecção por SARS-CoV de 2003.⁴² A transmissão de SARS-CoV-2 parece ser principalmente de pessoa para pessoa via contato direto, através de gotículas respiratórias, com um período de incubação médio de 5,2 dias (95% IC, 4,1-7 dias) com o 95º percentil de distribuição em 12,5 dias.^{42,43} Outro estudo

estimou o período de incubação até 14 dias (varia de 2 a 14 dias).⁴⁴

Há algumas preocupações sobre a possibilidade da via de transmissão fecal-oral de SARS-CoV-2 porque pacientes com SARS e MERS frequentemente tinham diarreia e o RNA do SARS-CoV foi detectado nas fezes de pacientes com SARS.⁴⁵ Sintomas gastrointestinais, como diarreia, dor abdominal e vômito têm sido relatados em 2% a 10% dos pacientes com COVID-19,⁴⁵ e um relatório de março de 2020⁴⁶ de um paciente dos EUA mostrou um exame de fezes positivo para SARS-CoV-2.

Até 19 de março de 2020 houve 213.254 casos confirmados de COVID-19 relatados no mundo todo, com 8.843 fatalidades.⁴⁷ O R0 estimado do SARS-CoV-2 está entre 2 e 3, o que significa que cada pessoa com infecção por SARS-CoV-2 espera-se que infecte outras 2 a 3 outras pessoas em uma população suscetível.^{43,48} Para fins de comparação, o R0 médio da gripe sazonal é cerca de 1,3.⁴⁹

A infecção por SARS-CoV-2 principalmente afeta adultos, com poucos casos reportados em crianças com 15 anos ou menos.^{43,50,51} Até 3 de março de 2020, de acordo com os comentários iniciais do Diretor-Geral da Organização Mundial da Saúde, a taxa de mortalidade global foi cerca de 3,4%. A taxa geral de mortalidade bruta varia com a localização, intensidade da transmissão e variações de cuidados. A taxa de mortalidade de todo país na China foi cerca de 3,8% (5,8% em Wuhan; 0,7% em outras áreas da China).⁵² Em 1.099 casos confirmados laboratorialmente, a taxa de mortalidade geral foi 1,4%.⁵³ Na China, a taxa geral de mortalidade bruta foi mais alta nos estágios iniciais do surto e diminuiu com o tempo (para 0,7% em pacientes com início de sintomas após 1 de fevereiro de 2020), que poderia ser devido a evolução no padrão de cuidado dos pacientes.⁵² Um método diferente de ~~estimação~~ estimativa de mortalidade usando o número de mortes dividido pelo número de casos diagnosticados 14 dias antes (ou seja, o período de incubação) produziu uma taxa de mortalidade global de 5,7%.⁵⁴ Nota-se que, devido a presença de casos

assintomáticos ou levemente sintomáticos não diagnosticados, o denominador completo permanece desconhecido. No entanto, a taxa de mortalidade é mais alta na Itália (cerca de 8%), enquanto é muito mais baixa na Coreia do Sul (cerca de 0,6%). Não se sabe se essa diferença se deve à porcentagem mais alta de pacientes mais velhos na Itália, testagem generalizada na Coreia do Sul que aumenta o denominador por incluir mais casos assintomáticos ou com sintomas leves de pacientes baixo risco, ou outros fatores indeterminados. A taxa geral de ataque secundário sintomático (a taxa de transmissão da doença para contatos próximos) em pacientes com COVID-19 é de 0,45% para contatos próximos e 10,5% para membros da família.⁵⁵

Os 3 principais sintomas de COVID-19 são febre, tosse e falta de ar. Sintomas menos comuns são dor muscular, anorexia, mal-estar, dor de garganta, congestão nasal, dispneia e dor de cabeça. Sintomas podem aparecer em menos de 2 dias ou até 14 dias após a exposição.⁵⁶ A carga viral detectada é semelhante em pacientes assintomáticos e sintomáticos com COVID-19, o que sugere potencial transmissão do vírus por pacientes assintomáticos ou pouco sintomáticos para outras pessoas.⁵⁷ A carga viral mais alta foi detectada logo após o início dos sintomas e a carga viral foi maior no nariz comparada com a garganta.⁵⁷ Nos Estados Unidos, o diagnóstico atualmente é através do painel de diagnóstico de reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa em tempo real de SARS-CoV-2 usando amostras do trato respiratório superior e inferior.⁵⁶ É provável que novos testes sorológicos, kits de teste em casa e testes *point-of-care* tornem-se disponíveis no futuro próximo. Foi relatado co-infecção simultânea com outros vírus respiratórios.⁵⁸

Tomografia computadorizada do tórax tem sido amplamente usada para avaliar melhor pacientes com COVID-19. As primeiras evidências sugerem que a tomografia computadorizada do tórax inicial mostra anormalidades em pelo menos 85% dos pacientes, com 75% dos pacientes tendo envolvimento bilateral dos pulmões que mais frequentemente manifesta-se como

áreas subpleurais e periféricas de opacidade em vidro-fosco e consolidação.⁵⁹

Características de apresentação de COVID-19

Em um grande estudo⁵³ de 1.099 pacientes hospitalizados e ambulatoriais confirmados laboratorialmente com COVID-19, a mediana de idade era 47 anos, 41,9% eram mulheres e os sintomas mais comuns eram febre (43,8% na admissão e 88,7% durante a admissão) e tosse (67,8%). Diarreia esteve presente em 3,8%. A mediana do período de incubação foi de 4 dias, com intervalo interquartil de 2 a 7 dias. Opacidade pulmonar em vidro-fosco foi vista em 56,4% das tomografias computadorizadas.⁵³ A tomografia computadorizada não mostrou nenhuma anormalidade significativa em 17,9% dos casos não graves e em 2,9% dos casos graves. Linfocitopenia (83,2%), trombocitopenia (36,2%) e leucopenia (33,7%) foram frequentemente observadas em pacientes na admissão. As comorbidades mais comuns dentre esses pacientes incluíram hipertensão (14,9%), diabetes (7,4%) e doença coronariana (2,5%).⁵³ o tempo médio de permanência no hospital foi de 12 dias (intervalo interquartil 10-14). Doença grave aconteceu em 15,7% dos pacientes depois da admissão no hospital, 5% foram admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI), 2,3% foram intubados e 1,4% morreram. As complicações significativas mais comuns foram a síndrome do desconforto respiratório agudo em 3,4% (1,1% nos casos não graves e 15,6% nos casos graves) e choque séptico em 1,1% (0,1% em casos não graves e 6,4% em casos graves).⁵³

Relatórios preliminares de 4.226 pacientes com COVID-19 nos Estados Unidos indicam que a maior mortalidade é vista em pessoas com 85 anos ou mais (10% a 27%) seguido por pessoas de 65 a 84 anos (3% a 11%), pessoas de 55 a 64 anos (1% a 3%) e pessoas de 20 a 54 anos (<1%), sem mortes entre as pessoas de 19 anos ou menos. No entanto, taxas de hospitalizações e admissões em UTI não seguem esse padrão e são bastante comuns em faixas etárias mais jovens e (em contraste com os relatórios iniciais da China) 20% das mortes ocorreram entre adultos de idade de 20 a 64

anos e 20% daqueles hospitalizados tinham idade de 20 a 44 anos.⁶⁰

Comorbidades em pacientes com COVID-19

Em uma série de 44.672 pacientes confirmados com COVID-19 da China (incluindo casos leves),⁶¹ 4,2% relataram ter DCV e 12,8% tinham hipertensão (enquanto 53% dos casos tinha dados ausentes sobre comorbidades). Nessa população, 80,9% foram relatados com doença leve sem mortalidade, 13,8% tiveram doença grave sem mortalidade e 4,7% tiveram doença crítica com taxa de letalidade de 49%.⁶¹ A prevalência de DCV nas diferentes categorias de gravidade da doença não foi relatada. A mortalidade por COVID-19 aumentou com a idade avançada, com a taxa de letalidade de 1,3% em pacientes de 50 a 59 anos, 3,6% em pacientes com idade de 60 a 69 anos, 8% em pacientes com idade de 70 a 79 anos e 14,8% em pacientes com 80 anos ou mais.⁶¹ Pacientes com DCV compuseram 4,2% dos casos confirmados, mas constituíram 22,7% de todos os casos fatais, com uma taxa de mortalidade de 10,5%.⁶¹ A taxa de mortalidade para paciente com hipertensão foi de 6%, com diabetes foi de 7,3% e com doença respiratória crônica de 6,3%.⁶¹ Doença do coronavírus 2019 infecta quase igualmente ambos sexos, contudo, homens mostraram uma taxa de mortalidade maior que mulheres (3,6% vs 1,6%, respectivamente). A taxa de mortalidade geral neste estudo foi de 2,3%.⁶¹ O alto percentual de dados ausentes (53%) neste estudo pode afetar a prevalência descrita e as razões de casos fatais.

Em um estudo de centro único¹⁰ entre 99 pacientes (idade média de 55,5 anos; 67% homens) com COVID-19, 40% dos pacientes tinham doença cardiovascular ou cerebrovascular subjacente. Em outro estudo⁵⁰ 41 pacientes admitidos em hospital (idade média de 49 anos; 73% homens) com COVID-19, 32% dos pacientes tinha doenças subjacentes, incluindo doenças cardiovasculares (15%), hipertensão (15%) e diabetes (20%). As complicações mais comuns relacionadas ao COVID-19 foram SDRA (29%), viremia (15%), lesão cardíaca aguda determinada por troponina de alta sensibilidade elevada (12%) e infecção secundária

(10%).⁵⁰ Neste estudo,⁵⁰ uma grande variedade de biomarcadores inflamatórios plasmáticos estava elevada em ambos pacientes da UTI e pacientes em não UTI comparado com adultos saudáveis, o que fornece mais evidências da presença da tempestade de citocinas que podem contribuir ainda mais para complicações.⁵⁰

Em outro estudo⁶² em 138 pacientes hospitalizados com COVID-19, 36 (26,1%) foram transferidos para UTI devido a complicações, incluindo SDRA (61%), arritmias (44%) e choque (31%). Sessenta e quatro pacientes (46,4%) tinham uma ou mais comorbidades incluindo hipertensão (31%), diabetes (10%), doença cardiovascular (14,5%) e neoplasias malignas (7,2%).⁶²

Fatores associados com a mortalidade na COVID-19

Em 52 pacientes criticamente doentes com COVID-19 que foram admitidos na UTI, a idade média era 59,7 anos, e a taxa de mortalidade era 61,5% por 28 dias.⁵¹ Três pacientes da população primária tiveram uma parada cardíaca fatal antes de serem incluídos neste estudo. A taxa geral de comorbidades entre os 2 grupos de sobreviventes (n=20) vs não sobreviventes (n=32) foi de 40% (20% vs 53%), com DCV (20% vs 52%), doença cardíaca crônica (10% vs 9%) e doença cerebrovascular (0% vs 22%).⁵¹ Os pacientes mais críticos mostraram sinais de danos na função do órgão, incluindo SDRA em 67%, lesão renal aguda em 29%, lesão cardíaca em 23%, disfunção hepática em 29% e pneumotórax em 2%. Lesão cardíaca foi definida como um nível sérico elevado de troponina I cardíaca de alta-sensibilidade (hs-TnI) maior que o limite superior do intervalo de referência (>28 pg/MI), que foi aumentado em 15% nos sobreviventes e 28% nos não sobreviventes. Idade avançada (>65 anos), comorbidades e SDRA foram fatores associados a morte.⁵¹

Em uma série de 191 pacientes com COVID-19 confirmados laboratorialmente, 54 morreram e 137 sobreviveram.⁶³ As chances de morte aumentaram com a idade, *Sequential Organ Failure Assessment* e altos níveis de D-dímero na admissão. A mediana da duração

da transmissão viral foi de 20 dias em sobreviventes (intervalo interquartil, 17-24 dias). Casos fatais mostraram uma maior taxa de comorbidades incluindo hipertensão (48% vs 23%), diabetes (31% vs 14%) e doença coronariana (24% vs 1%) quando comparados com sobreviventes, respectivamente.⁶³ A troponina de alta sensibilidade e os biomarcadores de inflamação (por exemplo, interleucina-6 e ferritina sérica) estavam mais altas em não sobreviventes. Não sobreviventes mostraram taxas mais altas de insuficiência cardíaca (52% vs 12%) e lesão cardíaca aguda (59% vs 1%) do que sobreviventes.⁶³

Outro pequeno estudo⁶⁴ retrospectivo de 150 pacientes com confirmação laboratorial de COVID-19 avaliou os fatores de risco associados com a mortalidade. Doença cardiovascular foi a mais prevalente em pacientes que morreram (13 de 68) do que em paciente que sobreviveram (0 de 82). Entre os 68 casos fatais, 36 morreram de insuficiência respiratória, 5 morreram de dano miocárdico e insuficiência circulatória, 22 morreram de ambas as causas, e 5 morreram de causas indeterminadas.⁶⁴ Pacientes que morreram apresentaram níveis mais altos de troponina, mioglobina, proteína C reativa, ferritina sérica e interleucina-6. Este estudo sugere ainda uma alta carga inflamatória na COVID-19 e um possível aumento em eventos cardíacos relacionados à miocardite.⁶⁴

Importância da miocardite no COVID-19

O CoV-2 relacionado à síndrome respiratória aguda grave parece afetar o miocárdio e causar miocardite.⁶⁵ Casos de autópsia esporádica sugerem infiltração do miocárdio por células inflamatórias mononucleares intersticiais.⁶⁵ Paralelamente, foram relatados casos de miocardite grave com função sistólica reduzida após COVID-19.^{66,67} Estudos de biomarcadores cardíacos sugerem uma alta prevalência de lesão cardíaca em pacientes hospitalizados.^{65,68,69} A lesão do miocárdio provavelmente está associada a miocardite e/ou isquemia relacionada à infecção e é um importante fator prognóstico no COVID-19.

Shi e colaboradores⁶⁸ relataram a importância da lesão cardíaca na mortalidade por COVID-19 em 416 pacientes hospitalizados com COVID-19, dos quais 57 morreram. Nesses pacientes, 10,6% apresentavam doença cardíaca coronariana, 4,1%, insuficiência cardíaca e 5,3%, doença cerebrovascular. Aproximadamente 20% dos pacientes apresentaram lesão cardíaca definida como uma TnI-as maior que o percentil 99% do limite superior de referência. Pacientes com TnI-as elevado eram mais velhos, tinham mais comorbidades e tinham níveis mais altos de leucócitos, peptídeos natriuréticos pró-cerebrais N-terminais, proteína C reativa e procalcitonina, mas contagens mais baixas de linfócitos.⁶⁸ Pacientes com lesão cardíaca apresentaram maior incidência de SDRA (58,5% vs 14,7%; $P < 0,001$) e uma taxa de mortalidade mais alta (51,2% vs 4,5%; $P < 0,001$) do que aqueles sem lesão cardíaca. Nos modelos com ajuste de multivariáveis, a lesão cardíaca e a SDRA foram significativamente e independentemente associadas à mortalidade, com *hazard ratios* de 4,26 e 7,89, respectivamente.⁶⁸

Da mesma forma, Guo e colaboradores⁶⁹ relataram fatores associados aos resultados em 187 pacientes hospitalizados com COVID-19 (43 morreram; 144 receberam alta) em Wuhan, China. Neste estudo, 35% apresentavam DCV subjacente (hipertensão, doença coronariana ou cardiomiopatia) e 28% mostraram evidências de lesão miocárdica aguda (definida como elevação da troponina T [TnT] acima do percentil 99% do limite superior).⁶⁹ Mortalidade foi significativamente maior em indivíduos com TnT elevado do que naqueles com níveis normais de TnT (59,6% vs 8,9%, respectivamente; $P < 0,001$). Pacientes com altos níveis de TnT eram mais velhos, mais propensos a serem homens e tinham comorbidades mais altas, incluindo hipertensão, doença coronariana, cardiomiopatia e doença renal crônica. Pacientes com altos níveis de TNT também apresentaram maior contagem de leucócitos, menor número de linfócitos e níveis mais altos de dímero D, proteína C reativa, procalcitonina e peptídeos natriuréticos pró-cerebrais N-terminais.⁶⁹ Quanto aos desfechos, pacientes com elevados níveis de TnT apresentaram maior incidência de complicações

como SDRA, arritmias malignas, injúria renal aguda e coagulopatia aguda. A copresença de DCV e TnT elevado foi associada à maior taxa de mortalidade nesse grupo, enquanto pacientes sem TnT elevado, mesmo na presença de DCV, apresentaram menor risco de mortalidade. Embora mais pacientes usassem medicamentos inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA) (devido à DCV basal) no grupo com TnT elevado, seu uso não foi associado à taxa de mortalidade dos pacientes.⁶⁹

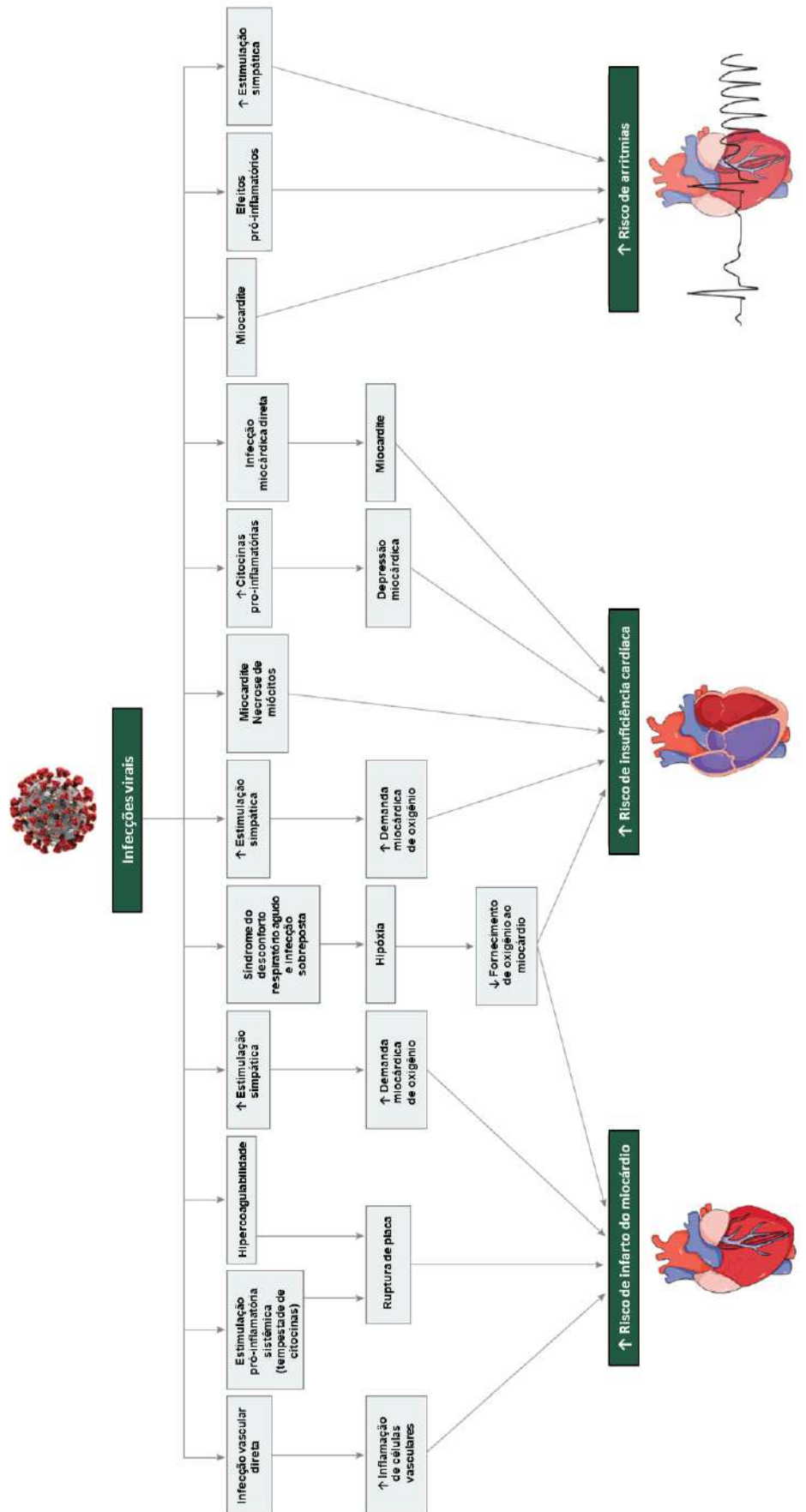
Implicações

Atualmente, o COVID-19 atingiu um nível de pandemia e é uma ameaça à saúde global. Seu curso ainda está evoluindo e é muito cedo para prever sua trajetória nos próximos meses ou anos.

As lições das epidemias anteriores de coronavírus e gripe sugerem que infecções virais podem desencadear síndromes coronárias agudas,^{3,70} arritmias,⁷¹ e desenvolvimento de exacerbação de insuficiência cardíaca,⁷² principalmente devido à combinação de uma resposta inflamatória sistêmica significativa mais inflamação vascular localizada no nível da placa arterial juntamente com outros efeitos (Figura).^{3,73-75} A doença do coronavírus 2019 pode induzir novas patologias cardíacas e/ou agravar doenças cardiovasculares subjacentes. A gravidade, a extensão e os efeitos cardiovasculares de curto prazo versus longo prazo do COVID-19, juntamente com o efeito de tratamentos específicos ainda não são conhecidos e estão sujeitos a um exame minucioso e investigação.

É importante ressaltar que durante a maioria das epidemias de gripe, mais pacientes morrem de causas cardiovasculares do que por causa de pneumonia ou gripe.⁷⁶ Dada a alta carga inflamatória do COVID-19,⁵⁰ e com base em relatórios clínicos precoces, são esperadas complicações cardiovasculares significativas com a infecção pelo COVID-19. A prevalência de DCV em ambulatorios, casos não hospitalizados e em casos mais leves de COVID-19 é provavelmente mais baixa.

Figura. Potenciais Mecanismos para Efeitos Agudos de Infecções Virais no Sistema Cardiovascular



Ao contrário da gripe, o COVID-19 mostra uma baixa incidência de casos graves em crianças pequenas.⁵ Isso é devido à possível resistência à infecção nos jovens (com implicações clínicas e epidemiológicas muito importantes) ou devido a sintomas muito leves neles (com implicações para estimar o tamanho do denominador de toda a população).⁵ Até a presente data, idade avançada (> 60 anos), sexo masculino e presença de comorbidades são os principais fatores de risco para a mortalidade por COVID-19.⁵ Presença de lesão cardíaca (definida por níveis elevados de troponina), miocardite e SDRA são outros fatores fortes e independentes associados à mortalidade.^{64,68,69}

A maioria dos relatos disponíveis é principalmente da China, onde a taxa de tabagismo na população masculina adulta é muito alta (mais de 50% nos homens e menos de 3% nas mulheres), e não se sabe se as diferenças sexuais observadas se devem principalmente a taxa desproporcional de tabagismo entre os sexos ou está associada a diferentes respostas imunes ou outros fatores.

O curso clínico exato, a gravidade e as complicações do COVID-19 ainda não foram completamente determinados. No último relatório da China, 81% das infecções foram classificadas como leves, 14% como graves e apenas 5% como críticas.⁷⁷ Os casos críticos são definidos como tendo insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção ou falha de múltiplos órgãos (com casos fatais relatados apenas no último grupo).⁷⁷ É razoável esperar que casos graves e críticos tenham efeitos mais graves no sistema cardiovascular devido a uma resposta inflamatória mais robusta. Nesse estágio inicial, nosso conhecimento é baseado principalmente nos dados dos numeradores disponíveis e os denominadores exatos no nível da população não são conhecidos. Além disso, é provável que os casos assintomáticos e levemente sintomáticos estejam ausentes na maioria dos relatos, o que distorce ainda mais nosso entendimento da doença.

Em nível populacional, intervenções de saúde pública em larga escala, com planos de preparação e intervenções de mitigação, estão sendo desenvolvidas

e implementadas. Medidas de saúde pública, como auto-isolamento e quarentena dos pacientes infectados, bem como detecção precoce da doença, são fundamentais para conter e tratar a doença. A conformidade agressiva com as habilidades básicas de higiene, além de minimizar a exposição ao SARS-CoV-2, é fundamental para evitar o COVID-19 e deve ser fortemente implementada. A adesão estrita às medidas de precaução universal é crucial nos serviços de saúde. Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA recomendam o uso de precauções padrão, precauções de contato e proteção ocular ao cuidar de pacientes com COVID-19 confirmado ou possível. As precauções de transporte pelo ar são particularmente recomendadas para procedimentos nos quais partículas em aerossol podem ser induzidas.

Até que terapias antivirais específicas e eficazes contra SARS-CoV-2 se tornem disponíveis, o tratamento com COVID-19 será principalmente baseado em cuidados de suporte e tratamento de complicações. O tratamento de complicações cardiovasculares deve basear-se no uso ideal e criterioso de terapias baseadas em diretrizes. Assim como outros gatilhos para eventos agudos de DCV, o uso de agentes antiplaquetários, β -bloqueadores, inibidores da ECA e estatinas é recomendado pelas diretrizes. Hipoteticamente, as estatinas podem conter a inflamação sistêmica, ajudar a estabilizar ainda mais as placas e impedir uma desestabilização da placa induzida por vírus, o que pode levar a síndromes coronárias agudas. A tempestade de citocinas associada ao COVID-19 provavelmente desempenha um papel no desenvolvimento de SDRA e miocardite fulminante e o uso de imunomoduladores para reduzir essa resposta hiperinflamatória pode ser benéfico na redução da mortalidade.

Uma extensa pesquisa está em andamento para desenvolver vacinas e antivirais para controlar o COVID-19. O remdesivir é um promissor análogo de nucleotídeo em investigação com amplo espectro de atividade antiviral, que junto com a cloroquina, tem sido eficaz na inibição da SARS-CoV-2 in vitro.⁷⁸ Originalmente desenvolvido para tratar o Ebola, para o

qual não era particularmente eficaz, o remdesivir atualmente está sendo testado na COVID-19 leve a moderada (NCT04252664) e grave (NCT04257656). O *Adaptive COVID-19 Treatment Trial*, patrocinado pelo Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas, começou a registrar pacientes, com o remdesivir (vs placebo) como o primeiro medicamento no estudo (NCT04280705). Este estudo adaptativo conduz uma série de comparações de dois braços entre diferentes agentes terapêuticos versus um placebo. As análises intermediárias introduzirão novas armas e permitirão uma parada precoce por futilidade, eficácia ou segurança. Uma vez que a terapia é considerada eficaz, esse tratamento se tornará o braço de controle para comparação (ões) com tratamentos experimentais adicionais.

Um estudo francês pequeno, limitado e de braço único⁷⁹ testou o efeito da hidroxicloroquina e da azitromicina nas cargas virais respiratórias em pacientes com COVID-19. Vinte pacientes receberam hidroxicloroquina e 16 pacientes não tratados de outro centro ou casos que recusaram o protocolo foram incluídos como controle. Seis pacientes no braço da hidroxicloroquina também receberam azitromicina por infecção sobreposta. Os pacientes tratados com hidroxicloroquina mostraram uma redução significativa no transporte viral no dia 6 em comparação com os indivíduos controle.⁷⁹ Nos 6 pacientes que receberam hidroxicloroquina e azitromicina, a eliminação do vírus foi mais rápida e eficaz.⁷⁹ Este pequeno estudo teve várias deficiências metodológicas e mais ensaios clínicos estão testando esse medicamento promissor (NCT04261517).⁸⁰ Um estudo randomizado, controlado e aberto⁸¹ em 199 pacientes hospitalizados com COVID-19 com baixos índices de saturação de oxigênio testou um curso de 14 dias de lopinavir-ritonavir versus tratamento padrão. O tratamento com lopinavir-ritonavir não acelerou significativamente a melhora clínica, reduziu a mortalidade em 28 dias ou diminuiu a detectabilidade do RNA viral da garganta em relação ao cuidado padrão.⁸¹ No entanto, em uma análise modificada de intenção de tratamento, o lopinavir-ritonavir acelerou a melhora clínica em 1 dia.⁸¹

Tanto o SARS-CoV como o SARS-CoV-2 usam o receptor ECA2 para entrar nas células hospedeiras, e o ECA2 regula negativamente o sistema renina-angiotensina, inativando a angiotensina II e provavelmente desempenha um papel protetor contra o desenvolvimento e a progressão da insuficiência pulmonar aguda.^{15,16} O papel clínico dessa via nas complicações da COVID-19 e qualquer efeito da possível modulação desse receptor ainda não são totalmente conhecidos e serão testados nos próximos ensaios clínicos (NCT04287686). Atualmente, até onde sabemos, não existem dados experimentais ou clínicos revisados por pares que demonstrem um benefício ou risco específico do uso de inibidores da ECA, BRAs ou antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona na COVID-19.⁸² Uma declaração conjunta da *Heart Failure Society of America*, *American College of Cardiology* e *American Heart Association* recomenda que esses medicamentos podem ser continuados em pacientes com COVID-19 sem interrupção, em conformidade com as diretrizes clínicas disponíveis.⁸²

A entrada de SARS-CoV-2 dependente de ECA2 nas células hospedeiras pode ser bloqueada pelo mesilato de camostato, um inibidor da serina protease celular TMPRSS2, que é usada pelo SARS-CoV-2 para a iniciação da proteína S.⁸³ O mesilato de camostato está disponível clinicamente no Japão e é um agente promissor a ser testado ainda mais.⁸³ Entre os medicamentos anti-influenza, o oseltamivir não afeta a SARS-CoV-2, enquanto estudos preliminares sugerem alguns benefícios do uso do favipiravir. Algumas autoridades de saúde sugeriram evitar o uso de anti-inflamatórios não esteróides em pacientes com COVID-19, mas os dados revisados por pares em apoio a essa alegação ainda não estão disponíveis. A Tabela 2 lista uma série de medicamentos que estão sendo testados ou em estágios de planejamento para testes em pacientes com COVID-19.

Tabela 2. Lista de ensaios clínicos registrados selecionados para o tratamento do COVID-19 (em 16 de março de 2020)					
Droga	Status	Estimado			Identificador ClinicalTrials.gov
		Nº de matrículas	Data de início do estudo	Data da conclusão primária	
Remdesivir	Recrutamento	394	21 de fevereiro de 2020	01 de abril de 2020	NCT04280705
Enzima conversora da angiotensina 2 recombinante humana	Ainda não recrutando	24	Fevereiro de 2020	Abril de 2020	NCT04280705
Remdesivir	Ainda não recrutando	400	Março de 2020	Maio de 2020	NCT04292899
Injeção e infusão de LV-SMENP-DC vacina e CTLs antígeno-específico	Recrutando	100	24 de fevereiro de 2020	31 de dezembro de 2024	NCT04276896
Thalidomide	Ainda não recrutando	100	20 de fevereiro de 2020	30 de junho de 2020	NCT04273529
Fingolimod	Recrutando	30	22 de fevereiro de 2020	01 de julho de 2020	NCT04280588
Células-tronco mesenquimais de cordão umbilical humano	Recrutando	48	24 de fevereiro de 2020	01 de fevereiro de 2021	NCT04293692
Carrimycin	Ainda não recrutando	520	23 de fevereiro de 2020	28 de fevereiro de 2021	NCT04286503
Metilprednisolona	Recrutando	400	14 de fevereiro de 2020	30 de maio de 2020	NCT04273321
PD-1 e thymosin	Ainda não recrutando	120	10 de fevereiro de 2020	31 de outubro de 2020	NCT04268537
Bromhexine hydrochloride	Inscrição por convite	60	16 de fevereiro de 2020	30 de abril de 2020	NCT04273763
Transplante de microbiota lavada	Inscrição por convite	40	02 fevereiro de 2020	16 de abril de 2020	NCT04251767
Intravenous immunoglobulin	Ainda não recrutando	80	10 de fevereiro de 2020	30 de junho de 2020	NCT04261426
Abidol hydrochloride	Ainda não recrutando	400	01 de fevereiro de 2020	01 de fevereiro de 2020	NCT04255017
ASC09F+oseltamivir ou ritonavir+oseltamivir	Ainda não recrutando	60	01 de fevereiro de 2020	01 de julho de 2020	NCT04261270
N-acetylcysteine+ Fuzheng Huayu tablet	Recrutando	136	15 de fevereiro de 2020	Dezembro de 2022	NCT04279197
Imunoglobulina de pacientes curados de pneumonia por 2019-nCov	Ainda não recrutando	10	17 de fevereiro de 2020	31 de maio de 2020	NCT04264858
Comprimidos de lopinavir/ritonavir combinado com injeção de Xiyanning	Ainda não recrutando	80	14 de março de 2020	14 de abril de 2021	NCT04295551
Injeção de bevacizumab	Recrutando	20	Fevereiro de 2020	Maio de 2020	NCT04275414
Ganovo + ritonavir+/-Interferon atomization ou long-acting interferon ou recombinant cytokine gene-derived protein ou lopinavir mais ritonavir drug: Chinese medicines + interferon atomization	Recrutando	50	17 de fevereiro de 2020	30 de abril de 2020	NCT04291729

Tabela 1. (Continuação)						
interferon α 1 β recombinante humano	Ainda não recrutando	328	01 de março de 2020	30 de junho de 2020	NCT04293887	
Vitamina C (infusão de 24 g)	Ainda não recrutando	140	10 de fevereiro de 2020	30 de setembro de 2020	NCT04264533	
Injeção de xiyanning ou lopinavir/ritonavir, nebulização de α -interferon	Ainda não recrutando	348	14 de fevereiro de 2020	14 de dezembro de 2021	NCT04275388	
Darunavir e Cobicistat	Recrutando	30	30 de janeiro de 2020	31 de dezembro de 2020	NCT04252274	
Hidroxicloroquina	Recrutando	30	06 de fevereiro de 2020	31 de dezembro de 2020	NCT04261517	
Injeção de meplazumab	Recrutando	20	03 de fevereiro de 2020	31 de dezembro de 2020	NCT04275245	
Sildenafil	Recrutando	10	09 de fevereiro de 2020	09 de Novembro de 2020	NCT04275947	
Vacina da 2019-nCoV (mRNA-1273)	Recrutando	45	03 de março de 2020	01 de junho de 2021	NCT04283461	
Losartan	Ainda não recrutando	200	16 de março de 2020	01 de abril de 2021	NCT04312009	
Losartan	Ainda não recrutando	478	16 de março de 2020	01 de abril de 2021	NCT04311177	

Abreviações: COVID-19, doença do coronavírus 2019; CTLs, Linfócito T citotóxico; mRNA, Ácido ribonucleico mensageiro; PD-1, Morte celular programada 1; 2019-nCoV, nome inicial temporário do coronavírus 2 relacionado a síndrome respiratória aguda grave.

Enquanto isso, as vacinas contra gripe e pneumonia devem ser otimizadas para prevenir doenças febris que podem disfarçar ou mascarar o diagnóstico de COVID-19. Isso é particularmente importante porque ainda é observada uma alta atividade sazonal da gripe nos Estados Unidos. A vacinação contra pneumonia pneumocócica também deve ser aumentada para reduzir o risco de pneumonia bacteriana sobreposta.

Conclusões

Nosso entendimento da COVID-19, seu diagnóstico, prevenção e tratamento está evoluindo rapidamente. Os médicos são convidados a consultar o site dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA e as sociedades profissionais para as orientações mais recentes.⁸⁴ À medida que a doença se espalha e novas evidências surgem, seria prudente identificar os fatores de risco para o desenvolvimento de complicações cardíacas em pacientes com COVID-19. Um registro prospectivo de pacientes com COVID-19 com um registro sistemático de variáveis clínicas e complicações cardiovasculares será benéfico para identificar o

padrão de complicações cardiovasculares, desenvolver um modelo de risco para complicações cardíacas e identificar e/ou prever a resposta a várias modalidades de tratamento.

Informações do Artigo

Correspondência do Autor: Mohammad Madjid, MD, MS, McGovern Medical School, Department of Medicine, University of Texas Health Science Center at Houston, 6431 Fannin, MSB 1.246, Houston, TX 77030 (mmadjid@gmail.com).

Publicado Online: March 27, 2020.
doi:10.1001/jamacardio.2020.1286

Aceito para Publicação: 21 de março de 2020.

Divulgação de Conflitos de Interesse: Dr Madjid has been a speaker and consultant to Sanofi Pasteur Inc. Dr Vardeny reports research support from the National Institutes of Health and consulting with Sanofi-Pasteur Inc. Dr Solomon has received research grants from

Alnylam, Amgen, AstraZeneca, Bellerophon, Bayer, BMS, Celladon, Cytokinetics, Eidos, Gilead, GSK, Ionis, Lone Star Heart, Mesoblast, MyoKardia, National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute, Novartis, Sanofi Pasteur, and Theracos and has consulted for Akros, Alnylam, Amgen, Arena, AstraZeneca, Bayer, BMS, Cardior, Cardurion, Corvia, Cytokinetics, Daiichi-Sankyo, Gilead, GSK, Ironwood, Merck, Myokardia, Novartis, Roche, Sanofi-Pasteur, Takeda, Theracos, Quantum Genetics, Cardurion, AoBiome, Janssen, Cardiac Dimensions, Tenaya, Dinaqor, and Tremeau. Nenhuma outra divulgação foi relatada.

Contribuições Adicionais: The authors thank Timothy M. Uyeki MD, MPH, MPP, US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, for valuable input regarding virus epidemiology and treatment strategies.

Referências

1. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):660-694. doi:10.1128/CMR.00023-07
2. Cowan LT, Lutsey PL, Pankow JS, Matsushita K, Ishigami J, Lakshminarayan K. Inpatient and outpatient infection as a trigger of cardiovascular disease: the ARIC study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(22):e009683-e009683. doi:10.1161/JAHA.118.009683
3. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J.* 2007;28(10):1205-1210. doi:10.1093/eurheartj/ehm035
4. Dhainaut J-F, Claessens Y-E, Janes J, Nelson DR. Underlying disorders and their impact on the host response to infection. *Clin Infect Dis.* 2005;41(suppl7):S481-S489. doi:10.1086/432001
5. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19:navigating the uncharted. *N Engl J Med.* 2020. doi:10.1056/NEJMe2002387
6. Team TNCPERE. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) -China, 2020 (J). *China CDC Weekly.* 2020;2(8):113-122.
7. Zhang S-F, Tuo J-L, Huang X-B, et al. Epidemiology characteristics of human coronaviruses in patients with respiratory infection symptoms and phylogenetic analysis of HCoV-OC43 during 2010-2015 in Guangzhou. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191789-e0191789. doi:10.1371/journal.pone.0191789
8. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1
9. LiW, Hulswit RJG, Kenney SP, et al. Broad receptor engagement of an emerging global coronavirus may potentiate its diverse cross-species transmissibility. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(22):E5135-E5143. doi:10.1073/pnas.1802879115
10. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-711. Su S, Wong G, ShiW, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24(6):490-502. doi:10.1016/j.tim.2016.03.003
12. Falsey AR, Walsh EE, Hayden FG. Rhinovirus and coronavirus infection-associated hospitalizations among older adults. *J Infect Dis.* 2002;185(9):1338-1341. doi:10.1086/339881
13. El-Sahly HM, Atmar RL, Glezen WP, Greenberg SB. Spectrum of clinical illness in hospitalized patients with "common cold" virus infections. *Clin Infect Dis.* 2000;31(1):96-100. doi:10.1086/31393714. BerryM, Gamielien J, Fielding BC. Identification of new respiratory viruses in the new millennium. *Viruses.* 2015;7(3):996-1019. doi:10.3390/v7030996

15. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol.* 2016;3(1):237-261. doi:10.1146/annurev-virology-110615-042301
16. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436(7047):112-116. doi:10.1038/nature03712
17. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-637. doi:10.1002/path.1570
18. Pirc K, Berkhout B, van der Hoek L. The novel human coronaviruses NL63 and HKU1. *J Virol.* 2007;81(7):3051-3057. doi:10.1128/JVI.01466-06
19. Otter JA, Donskey C, Yezli S, Douthwaite S, Goldenberg SD, Weber DJ. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect.* 2016;92(3):235-250. doi:10.1016/j.jhin.2015.08.027
20. Cheng VCC, Chan JFW, To KKW, Yuen KY. Clinical management and infection control of SARS: lessons learned. *Antiviral Res.* 2013;100(2):407-419. doi:10.1016/j.antiviral.2013.08.016
21. Heffernan JM, Smith RJ, Wahl LM. Perspectives on the basic reproductive ratio. *J R Soc Interface.* 2005;2(4):281-293. doi:10.1098/rsif.2005.0042
22. Wallinga J, Teunis P. Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures. *Am J Epidemiol.* 2004;160(6):509-516. doi:10.1093/aje/kwh255
23. Louie JK, Hacker JK, Mark J, et al; Unexplained Deaths and Critical Illnesses Working Group. SARS and common viral infections. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(6):1143-1146. doi:10.3201/eid1006.030863
24. Centers for Disease Control and Prevention. SARS (10 Years After). Accessed February 22, 2020. <https://www.cdc.gov/dotw/sars/index.html>
25. Wang JT, Chang SC. Severe acute respiratory syndrome. *Curr Opin Infect Dis.* 2004;17(2):143-148. doi:10.1097/00001432-200404000-00013
26. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al; HKU/UCH SARS Study Group. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003;361(9371):1767-1772. doi:10.1016/S0140-6736(03)13412-5
27. Chong PY, Chui P, Ling AE, et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2004;128(2):195-204.
28. Li SS, Cheng CW, Fu CL, et al. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation.* 2003;108(15):1798-1803. doi:10.1161/01.CIR.0000094737.21775.32
29. Yu CM, Wong RSM, Wu EB, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J.* 2006;82(964):140-144. doi:10.1136/pgmj.2005.037515
30. Mohd HA, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) origin and animal reservoir. *Virol J.* 2016;13(1):87. doi:10.1186/s12985-016-0544-0
31. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet.* 2015;386(9997): 995-1007. doi:10.1016/S0140-6736(15)60454-8
32. Mackay IM, Arden KE. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. *Virol J.* 2015;12(1):222. doi:10.1186/s12985-015-0439-5
33. World Health Organization (WHO) Eastern Mediterranean Regional Office. Laboratory confirmed cases of MERS reported in Eastern Mediterranean

Region, July 2012–November 2019. Accessed February 22, 2020. <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>

34. Choi S, Jung E, Choi BY, Hur YJ, Kim M. High reproduction number of Middle East respiratory syndrome coronavirus in nosocomial outbreaks: mathematical modelling in Saudi Arabia and South Korea. *J Hosp Infect.* 2018;99(2):162-168. doi:10.1016/j.jhin.2017.09.017

35. Matsuyama R, Nishiura H, Kutsuna S, Hayakawa K, Ohmagari N. Clinical determinants of the severity of Middle East respiratory syndrome (MERS): a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2016;16(1):1203. doi:10.1186/s12889-016-3881-4

36. Park J-E, Jung S, Kim A, Park J-E. MERS transmission and risk factors: a systematic review. *BMC Public Health.* 2018;18(1):574. doi:10.1186/s12889-018-5484-8

37. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2016;49: 129-133. doi:10.1016/j.ijid.2016.06.015

38. Wu P, Hao X, Lau EHY, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(3): 2000044. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044

39. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):221-236. doi:10.1080/22221751.2020.1719902

40. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS. *J Virol.* 2020;94(7):e00127-20. doi:10.1128/JVI.00127-20

41. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565-574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8

42. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, 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.* 2020;395(10223):514-523. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9

43. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001316

44. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(5):2000062. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062

45. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(4):335-337. doi:10.1016/S2468-1253(20)30048-0

46. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al; Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929-936. doi:10.1056/NEJMoa2001191

47. European Centre for Disease Prevention and Control. Pneumonia cases associated with novel coronavirus. Accessed March 19, 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>

48. Flahault A. Has China faced only a herald wave of SARS-CoV-2? *Lancet.* 2020;395(10228):947. doi:10.1016/S0140-6736(20)30521-3

49. Coburn BJ, Wagner BG, Blower S. Modeling influenza epidemics and pandemics: insights into the

- future of swine flu (H1N1). *BMC Med.* 2009;7:30. doi:10.1186/1741-7015-7-30
50. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
51. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020:S2213-2600(20)30079-5. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
52. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Accessed March 19, 2020. <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/who-china-joint-mission-oncovid-19-final-report.pdf>
53. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032
54. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis.* 2020:S1473-3099(20)30195-X. doi:10.1016/S1473-3099(20)30195-X
55. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, et al. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19: United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(9):245-246. doi:10.15585/mmwr.mm6909e1
56. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Accessed February 22, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/about/symptoms.html>
57. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177-1179. doi:10.1056/NEJMc2001737
58. Lin D, Liu L, Zhang M, et al. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. *Sci China Life Sci.* 2020. doi:10.1007/s11427-020-1668-5
59. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L. Radiology perspective of coronavirus disease 2019 (COVID-19): lessons from severe acute respiratory syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *AJR Am J Roentgenol.* 2020; 1-5:1-5. doi:10.2214/AJR.20.22969
60. US Centers for Disease Control and Prevention COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Published online March 18, 2020. doi:10.15585/mmwr.mm6912e2
61. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19): China, 2020 [J]. *China CDC Weekly.* 2020;2(8):113-122.
62. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. doi:10.1001/jama.2020.1585
63. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020:S0140-6736(20)30566-3. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
64. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020. doi:10.1007/s00134-020-05991-x
65. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020:S2213-2600(20)30076-X. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X

66. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement 1 with coronavirus 2019 (COVID-19) infection. *JAMA Cardiol.* 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096
67. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J.* 2020: ehaa190. doi:10.1093/eurheartj/ehaa190
68. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Cardiac injury in patients with corona virus disease 2019. *JAMA Cardiol.* Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
69. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19). *JAMA Cardiol.* Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
70. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med.* 2018;378(4):345-353. doi:10.1056/NEJMoa1702090
71. Madjid M, Connolly AT, Nabutovsky Y, Safavi-Naeini P, Razavi M, Miller CC. Effect of high influenza activity on risk of ventricular arrhythmias requiring therapy in patients with implantable cardiac defibrillators and cardiac resynchronization therapy defibrillators. *Am J Cardiol.* 2019;124(1):44-50. doi:10.1016/j.amjcard.2019.04.011
72. Kytömaa S, Hegde S, Claggett B, et al. Association of influenza-like illness activity with hospitalizations for heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Cardiol.* 2019;4(4):363-369. doi:10.1001/jamacardio.2019.0549
73. Vardeny O, Solomon SD. Influenza vaccination: a one-shot deal to reduce cardiovascular events. *Eur Heart J.* 2017;38(5):334-337.
74. Madjid M, Aboshady I, Awan I, Litovsky S, Casscells SW. Influenza and cardiovascular disease: is there a causal relationship? *Tex Heart Inst J.* 2004;31(1):4-13.
75. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(2):83-92. doi:10.1016/S1473-3099(09)70331-7
76. Madjid M, Casscells SW. Of birds and men: cardiologists' role in influenza pandemics. *Lancet.* 2004;364(9442):1309. doi:10.1016/S0140-6736(04)17176-6
77. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
78. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
79. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
80. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020; 14(1):72-73. doi:10.5582/bst.2020.01047
81. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001282
82. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. Accessed March 19, 2020. <https://professional.heart.org/professional/ScienceNe>

ws/UCM_505836_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-reusing-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp

83. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020:S0092-8674(20) 30229-4. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052

84. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Accessed March 19, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>

Traduzido por¹: Allan Leon Golfeto Pereira e Amanda Nardi Zanluchi

Revisado por¹: Eluan Joel Rodrigues da Silva e Luan Gabriel Pinto

Supervisão²: Dr. Kléber Fernando Pereira

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

2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.