



Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença

— Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

COVID-19: doença cardiovascular

Carla Araújo^{1,2}, Cláudio Silva³, Sílvia Oliveira^{4,5}, Henrique Barros¹

¹ EPI Unit-Instituto de Saúde Pública (ISPUP), Universidade do Porto, Porto, Portugal

² Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar De Entre o Douro e Vouga, EPE, Santa Maria da Feira, Portugal

³ Unidade de doenças Emergentes, Serviço de Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

⁴ Serviço de Cardiologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal

⁵ Departamento de Fisiologia e Cirurgia Cardiorácica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

— **Fatores de risco cardiovascular entre as comorbilidades dos doentes infetados por SARS-CoV-2** — O declínio progressivo da mortalidade por doença cardiovascular e cerebrovascular observado em muitas regiões do Mundo,¹ da Europa e em Portugal,² resultantes da implementação de medidas efetivas de prevenção primária e secundária, sobretudo nas abordagens do enfarte agudo do miocárdio (EAM) e do acidente vascular cerebral (AVC), resultou numa proporção muito elevada destas comorbilidades e dos fatores de risco cardiovascular na população.² O impacto de uma maior suscetibilidade desta população, numa situação de pandemia com as características da infeção por SARS-CoV-2, é inequivocamente relevante.

Está bem documentada a prevalência elevada de comorbilidades em doentes com infeções respiratórias víricas por influenza e coronavírus.³ Uma revisão sistemática e meta-análise de 12 estudos que incluíram 637 doentes, representando cerca de 40% dos casos confirmados pela OMS, avaliou a prevalência de comorbilidades em doentes com MERS-CoV, calculando uma prevalência (\pm erro padrão) de diabetes de $51\pm 8\%$ (intervalo de confiança (IC) a 95%, 36-66%) e de hipertensão de $48\pm 9\%$ (IC a 95%, 31-65%). A prevalência de doenças cardíacas foi de $31\pm 5\%$ (IC a 95%, 20-41%) e de obesidade de $16\pm 2\%$ (IC a 95%, 12-19%).⁴ Vários mecanismos foram já avançados para explicar a ligação etiológica entre estas comorbilidades (e fatores intermédios do processo de aterosclerose) e a patogénese da infeção por MERS-CoV.⁴

Há já vários estudos que revelaram que os fatores de risco cardiovascular e a doença cardiovascular estão também entre as comorbilidades mais frequentes dos doentes com infeção por SARS-CoV-2.

No estudo inicial de 99 doentes (idade média de 55,5 ($\pm 13,1$) anos, 68% homens), admitidos entre o dia 2 e o dia 20 de janeiro de 2020 no Hospital Jinyintan em Wuhan, 51% tinham doenças crónicas prévias, sendo as mais frequentes a doença cardiovascular e cerebrovascular, presentes em 40% dos doentes infetados. Os autores sugeriam perante os casos iniciais, que a COVID-19 atingia com maior preponderância homens mais velhos e com comorbilidades, justificando esse facto com uma maior probabilidade de uma resposta imunitária menos eficaz.²

Num estudo também em Wuhan (Hospital Zhongnan da Universidade de Wuhan), descrevendo 138 doentes com mediana de idade de 56 anos (âmbito interquartil 42-68), durante um período de estudo similar (dia 1 até ao dia 28 de janeiro), 43 (31,2%) eram hipertensos, 20 (14,5%) tinham doença cardiovascular, 14 (10,1%) diabetes e 7 (5,1%) doença cerebrovascular.¹

Num estudo multicêntrico retrospectivo realizado em Wuhan, e em que foram incluídos 191 doentes com o diagnóstico de COVID-19 com idade mediana de 56 anos (âmbito interquartil 46-67), 119 (62%) dos quais homens, 58 (30%) eram hipertensos, 36 (19%) diabéticos e 15 (8%) tinham doença coronária.⁵

Num outro estudo, em que foi feita a revisão de 1099 casos confirmados de COVID-19 internados em 552 hospitais de 30 províncias, regiões autónomas e municípios da China diagnosticados desde 11 de dezembro de 2019 até 29 de janeiro de 2020, com idade mediana de 47,0 anos (âmbito interquartil 35,0-58,0) e dos quais 58,1% eram homens, 15,0% tinham hipertensão arterial, 12,6% eram fumadores, 7,4% tinham diabetes, 2,5% doença coronária e 1,4% doença cerebrovascular.⁶

Uma meta-análise baseada em 19 estudos publicados entre 1 de janeiro e 21 de fevereiro de 2020, a maioria com doentes da China (18) e um descrevendo doentes da Austrália, num total de 2874 doentes, com idade média de 51,97 anos (IC a 95%, 46,06-57,89), revelou comorbilidades em 36,8% (IC a 95%, 24,7-48,9%) destes. A hipertensão (18,6%, IC a 95%, 8,1-29,0%), a doença cardiovascular (14,4%, IC a 95%, 5,7-23,1%) e a diabetes (11,9%, IC a 95%, 9,1-14,6%) estavam entre as mais frequentes.⁷

Uma outra meta-análise baseada em 8 estudos de doentes da China com confirmação laboratorial de infeção por SARS-CoV-2, publicados até 25 de fevereiro de 2020 e que incluiu 46248 participantes (idade mediana de 46,0 anos; 51,6% homens), mostrou que a comorbilidade mais frequente era a hipertensão (17±7, IC a 95%, 14-22%), seguida da diabetes (8±6, IC a 95%, 6-11%) e das doenças cardiovasculares (5±4, IC a 95%, 4-7%).⁸

Outra meta-análise de 6 estudos com 1527 doentes tratados na China, entre 30 de dezembro de 2019 e 4 de fevereiro de 2020, revelou que as comorbilidades mais frequentes foram também a hipertensão (17,1%, IC a 95%, 9,9-24,4%), a doença cardio-cerebrovascular (16,4%, IC a 95%, 6,6-26,1%) e a diabetes (9,7%, IC a 95%, 6,9-12,5%).⁹

As elevadas proporções de comorbilidades cardiovasculares observadas em doentes com infeção SARS-CoV-2 na população atingida, com os dados disponíveis provenientes maioritariamente da China, não prova por si só a sua natureza causal, pode simplesmente refletir a elevada prevalência das doenças não transmissíveis. Outras razões apontadas poderão ser a eventual disfunção do sistema imunitário, níveis mais elevados de enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA2), discutido a seguir, e a eventual predisposição para a infeção nos doentes com doença cardiovascular.¹⁰

— **Doença cardiovascular e prognóstico dos doentes COVID-19** — Como já publicado previamente nesta série, a evidência disponível até à data suporta que a gravidade das manifestações clínicas e o prognóstico dos doentes infetados por SARS-CoV-2 parece depender essencialmente da idade e da presença de determinadas comorbilidades/doença cardiovascular (Capítulo 6, COVID-19: prognóstico). Este achado não é surpreendente e vem de encontro ao observado em doentes com infeções por outros coronavírus - MERS-CoV e SARS-CoV - e pelo vírus influenza³ (Capítulo 6, COVID-19: prognóstico).

A meta-análise baseada em 8 estudos de doentes da China, que incluiu 46248 participantes, atrás referida, revelou um risco superior de apresentação grave da COVID-19 em hipertensos (*odds ratio* (OR) 2,36, IC a 95%, 1,46-3,83) e doentes com doença cardiovascular (OR 3,42, IC a 95%, 1,88-6,22).⁸

A outra meta-análise de 6 estudos com 1527 doentes tratados na China, também apresentada previamente, permitiu observar um risco aumentado de internamento em Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) ou pior prognóstico na presença de hipertensão arterial (risco relativo (RR) 2,03, IC a 95%, 1,54 -2,68) e doenças cardiovasculares (RR 3,30, IC a 95%, 2,03-5,36). Observou-se uma proporção mais elevada de diabetes mellitus em doentes graves, internados em UCI, mas a associação não foi estatisticamente significativa (RR 2,21, IC a 95%, 0,88 - 5,57).⁹

A letalidade por COVID-19 aumenta com a idade, sendo inferior a 1% naqueles com idade inferior a 50 anos, mas aumentando para percentagens de 1,3% naqueles entre 50 e 60 anos, 3,6% naqueles entre 60 e 70 anos, 8% nos septuagenários e 14,8% nos octogenários. Similarmente, a letalidade aumenta com a gravidade da doença, com proporções de até 49% em doentes críticos nas coortes Chinesas. Além disso, comparando com doentes sem comorbilidades, em que a letalidade foi de 0,9%, os doentes com comorbilidades apresentam letalidade significativamente superior, sendo de 10,5% naqueles com doença cardiovascular, 7,3% nos diabéticos e 6% nos hipertensos.¹¹ No entanto, devido ao tamanho amostral e tempo de seguimento dos estudos, ao facto da colheita e análise dos dados ser ainda incompleta, não existe informação publicada que permita estimar de forma fidedigna a letalidade da COVID-19 nos doentes com doença cardiovascular.^{8,9,12} Urge ter disponível esta e outra informação desagregada por este e outros subgrupos de doentes COVID-19, fundamental para suportar intervenções de prevenção e controlo desta pandemia.¹²

— **O potencial papel da ECA2 nesta associação** — O SARS-CoV-2 pertence à família dos coronavírus capazes de infetar humanos, tal como foi descrito para o MERS-CoV e o SARS-CoV (com o qual partilha 79,6% de similitude na sequência genética).¹³ Estes agentes caracterizaram-se por uma transmissão nosocomial importante e pelo facto da fisiopatologia da doença resultar de uma combinação entre a replicação vírica no trato respiratório inferior e uma resposta imune aberrante. A proteína S (*spike*) dos coronavírus SARS-CoV e SARS-CoV-2 usa a ECA2 membranar como um recetor para entrar nas células alvo. A proteína S liga-se à ECA2 após ativação pela protease da serina 2 transmembranar (TMPRSS2).¹⁴ Foi documentada que a afinidade do SARS-CoV-2 para a ECA2 é 10 a 20 vezes superior à do SARS-CoV.¹⁵ O MERS-CoV tem um recetor distinto, a dipeptidil peptidase IV (DPP-IV).¹⁶

— **A ECA2 no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)** — A ECA clássica (ECA1) é uma dipeptidase responsável pela conversão da angiotensina I (AngI) em angiotensina II (AngII), a principal molécula vasoativa do SRAA. Também medeia a degradação da bradicinina, um agente vasodilatador. Em contrapartida, a ECA2 é uma monocarboxipeptidase com preferência para substratos distintos. É responsável pela conversão do octapeptídeo AngII em Ang 1-7 (o qual, atuando no recetor Mas, tem uma ação oposta à resposta vasoconstritora, pró-proliferativa e pró-fibrótica da AngII mediada pelo recetor AT1a). A ECA2 também degrada a AngI em Ang1-9, cujas funções são desconhecidas. O recetor AT2 da AngII tem também ações opostas às do recetor AT1a. A ECA2 tem, por conseguinte, um papel contra-regulador da AngII no sistema cardiovascular, influenciando negativamente a sua síntese. Adicionalmente, a ECA2 não é suscetível à ação inibitória dos inibidores da ECA (IECA) uma vez que são enzimas distintas.¹⁷

Existe uma outra forma de ECA2, que não dispõe de mecanismo de ancoragem membranar por ação da desintegrina e metaloproteinase 17 (ADAM17), circulando em pequenas quantidades no sangue (ECA2 solúvel). A AngII através do seu receptor AT1 contribui para a sobre-expressão da ADAM17 pelo que aumenta os níveis de ECA2 circulante.¹⁸

Um grupo de Chicago¹⁹ propôs que esta forma solúvel pode funcionar como um intercetor competitivo para SARS-CoV e outros coronavírus, prevenindo a ligação da partícula vírica à isoforma membranar, impedindo assim a sua entrada na célula e replicação. Contudo, ainda não estão disponíveis estudos animais ou humanos que testem o potencial terapêutico de formas recombinantes da ECA2 solúvel, pelo que está em curso um ensaio clínico usando ECA2 solúvel recombinante humana em doentes COVID-19.²⁰

Estudos moleculares confirmaram a importância da desregulação do eixo RAA e da redução da ECA2 na fisiopatologia e gravidade da lesão pulmonar mediada pelo SARS-CoV. A diminuição da ECA2 leva a maior disponibilidade da AngII para atuar no seu recetor AT1a que está envolvido no aumento da permeabilidade vascular pulmonar, da pressão hidrostática (por vasoconstrição pulmonar), com desenvolvimento de edema pulmonar.^{21,22} Poderão estar implicados mecanismos similares na fisiopatologia da lesão pulmonar aguda mediada pelo SARS-CoV-2, uma vez que partilha o mesmo recetor membranar, a ECA2. Foram observados níveis mais elevados de AngII em 12 doentes internados com COVID-19, comparativamente aos controlos, os quais se correlacionaram de forma linear com a lesão pulmonar e a carga viral.²³

Deshotels e colaboradores²⁴ descreveram que a ECA2 interage com o recetor AT1 da AngII na superfície membranar (na presença de níveis fisiológicos de AngII), o que pode potencialmente reduzir a ligação do vírus ao seu recetor ECA2. Em contrapartida, a perfusão de AngII diminui a expressão da ECA2 ao levar à sua internalização em lisossomas. A administração de um antagonista do recetor AT1 (ARA), losartan, impediu a degradação da ECA2.

A implicação desta interação no âmbito da infeção por SARS-CoV-2 não está totalmente esclarecida. A administração de ARA pode estabilizar a ligação ECA2 ao recetor AT1, prevenindo a interação e internalização do complexo ECA2-proteína S vírica. Por outro lado, como descrito acima, ao antagonizar a expressão da ADAM17 e reduzir os níveis de ECA2 solúvel, os efeitos parecem contraditórios.

Assim, são particularmente necessários estudos nesta área. Neste contexto, foi desenhado um ensaio controlado com aleatorização, multicêntrico, com dupla ocultação, pela Universidade do *Minnesota*. Doentes infetados com SARS-CoV-2 a necessitar de internamento hospitalar serão randomizados (1:1) para losartan ou placebo, diários, durante 7 dias ou até à alta hospitalar.²⁵ Este ensaio vai permitir compreender melhor o papel dos ARA nesta doença.

— **A distribuição da ECA2 parece correlacionar-se com os locais de infecção pelo SARS-CoV-2 e com a fisiopatologia da doença** — A expressão da ECA2 foi demonstrada em tecido pulmonar humano,²⁶ em particular em células alveolares epiteliais tipo II e endotélio capilar. Mais recentemente foram localizados tipos celulares específicos vulneráveis à infecção pelo SARS-CoV-2 com base nos níveis de expressão da ECA2. Salientam-se as células alveolares tipo II, cardiomiócitos (onde contrabalança os efeitos da AngII nos estados onde existe uma ativação excessiva do sistema renina-angiotensina-aldosterona como é o caso da hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e aterosclerose), células do tubo contornado proximal renal, epitélio ileal e esofágico, e células uroteliais vesicais.²⁷ Este padrão de expressão celular poderá explicar os sintomas mais característicos da COVID-19 e o mecanismo subjacente à disfunção multiorgânica que ocorre em alguns dos doentes infetados por SARS-CoV-2.²⁸

De acordo com o estudo de 1070 amostras biológicas de 205 doentes internados em 3 hospitais (nas províncias de Hubei e Shandong e em Pequim, China) entre 1 janeiro e 17 fevereiro, o lavado broncoalveolar mostrou a maior positividade para SARS-CoV-2 (93%), seguido da expetoração (72%), zaragatoas nasais (63%), biópsia por broncofibroscopia (46%), zaragatoas da orofaringe (32%), fezes (29%) e sangue (1%). Nesta população, as amostras de urina (n=72) foram todas negativas. Este estudo permitiu perceber que a transmissão do SARS-CoV-2 pode ocorrer por vias alternativas à respiratória. Adicionalmente, pesquisar o vírus a partir de diferentes tipos de amostras biológicas contribui para aumentar a sensibilidade do teste de diagnóstico.²⁹

Tem sido observado que a doença é mais prevalente nos idosos e em homens (Capítulo I: Epidemiologia da COVID-19). Estudos animais demonstraram, no entanto, que os níveis de ECA2 diminuem à medida que os animais envelheciam e que os ratos machos idosos apresentavam níveis inferiores aos apresentados nas fêmeas do mesmo grupo etário.³⁰ Contudo, trata-se de uma análise em animais saudáveis, pelo que ainda não é conhecido o que se passa em humanos ou se o padrão de expressão se altera na presença de doença.

— **Relação dos moduladores do SRAA e a COVID-19** (Figura 1) — Os inibidores da ECA (IECA) e os antagonistas do recetor AT1 da angiotensina II (ARA) são fármacos recomendados no tratamento de doenças cardiovasculares, como a hipertensão arterial, a insuficiência cardíaca e a cardiopatia isquémica. São igualmente usados em doentes diabéticos ou com insuficiência renal.

Presume-se que doentes sob terapêutica com IECA ou ARA apresentem níveis aumentados de ECA2 membranar, tendo em conta um estudo experimental no qual a administração endovenosa destes fármacos se associou a um maior número de recetores ECA2.³¹ Mais recentemente foi observado que doentes hipertensos tratados com olmesartan (um ARA) apresentavam elevação da secreção urinária de ECA2.³² Tal observação não se verificou, contudo, com outros fármacos da mesma classe farmacológica. Adicionalmente, os dados em relação aos IECA são menos robustos, baseando-se em dados experimentais animais.

Considerando a importância da ECA2 na fisiopatologia da COVID-19, aponta-se esta observação como uma possível explicação para o pior prognóstico dos doentes com hipertensão arterial, cardiopatia isquémica, diabetes mellitus e insuficiência renal, mais comumente tratados com moduladores do SRAA.^{33,34}

Esta hipótese gerou alarme na população geral e na comunidade médica, pondo em questão a segurança do uso destes fármacos, em particular os ARA, neste contexto de pandemia.

Rapidamente foi publicada evidência a refutar esta hipótese.³⁵ De facto, não está publicada a proporção de doentes medicados com IECA/ARA nem o papel de outros fatores, nomeadamente da idade, nesta associação. Considerando a informação disponível, menos de um terço dos doentes hipertensos na China estavam medicados.³⁶ Por outro lado, a nível pulmonar, a ECA2 parece exercer um efeito protetor contra a lesão pulmonar aguda: a sobre-expressão de ECA2 contribui para a redução da produção da nefasta AngII e para aumentar a de Ang1-7, que é vasodilatadora. A possibilidade de usar ARA como estratégia terapêutica no âmbito da COVID-19 é inclusive discutida, havendo um ensaio clínico em curso para avaliar o potencial da utilização do losartan em doentes internados por COVID-19.³⁷ Há ainda estudos em que nenhuma associação foi observada entre os níveis circulantes de ECA2 e o consumo de IECA/ARA.³⁸

Com base nos dados atuais não está demonstrada uma relação causal entre a utilização de modulados do eixo RAA e um pior prognóstico da COVID-19. São necessários mais estudos para melhor compreender a relação complexa entre a ECA2, o SRAA e o SARS-CoV-2.

Por conseguinte, as diferentes sociedades médicas continuam, à data, a recomendar a manutenção e início dos moduladores do SRAA em doentes com indicação, independentemente da presença de COVID-19, face à evidência robusta do seu efeito benéfico no prognóstico das várias patologias cardiovasculares.

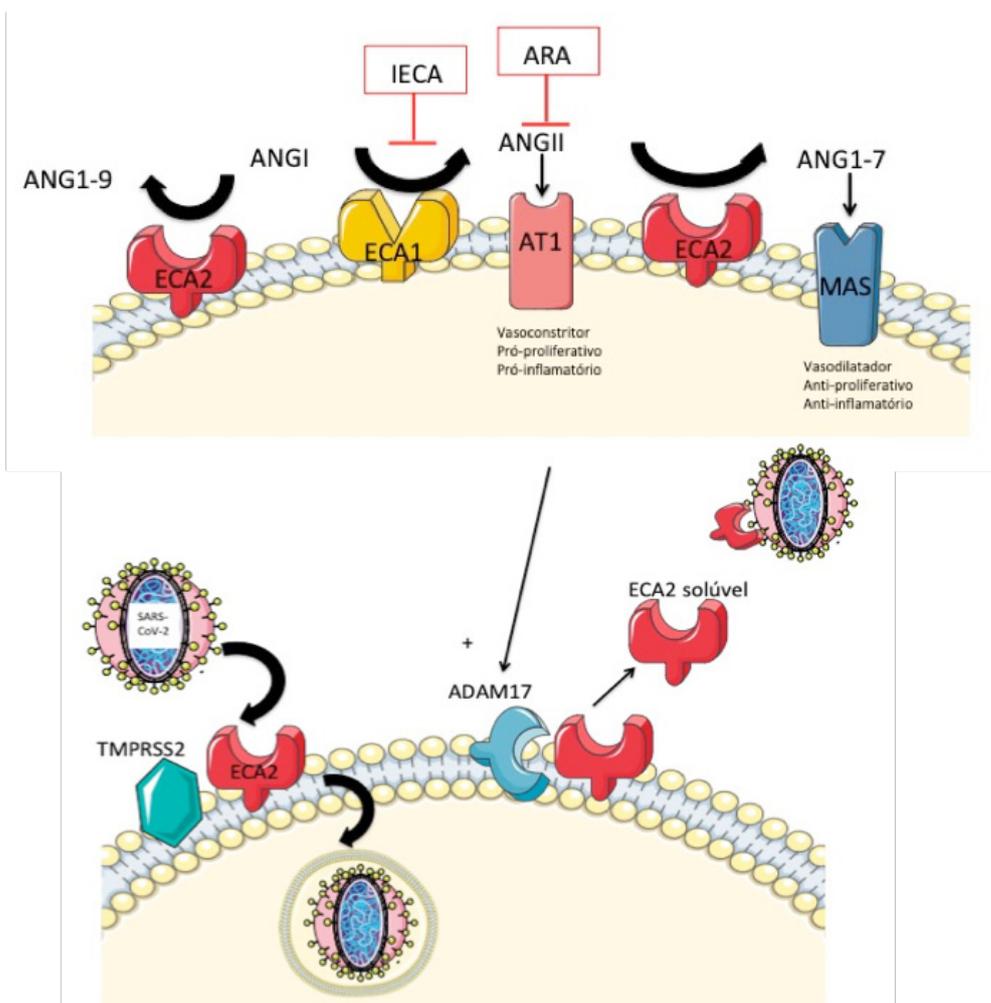


Figura 1.

— Relação entre sistema renina-angiotensina-aldosterona e infecção por SARS-CoV-2 — A enzima de conversão (ECA) 1 converte a angiotensina I (ANGI) na forma biologicamente mais ativa, ANGII. A ECA2, por seu lado, converte a ANGI em ANG 1-9 e a ANGII em ANG1-7. As ações da ANGII, mediadas pelo recetor AT1, são opostas às da ANG1-7 pelo recetor MAS e podem ser inibidas pelos antagonistas dos recetores da angiotensina (ARA). Os inibidores da ECA (IECA) não inibem a ECA2. A internalização do SARS-CoV-2 é mediado pelo complexo ECA2- protease de serina transmembranar 2 (TMPRSS2). Por ação da desintegrina e metaloproteinase 17 (ADAM17) sobre a ECA2 membranar, liberta-se a isoforma solúvel a qual, ligando-se ao SARS-CoV-2, impede a interação do vírus com o seu recetor. A ANGII, pelo recetor AT-1, aumenta a expressão de ADAM17 (adaptado de Danser AHJ et al. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic. Hypertension. 2020:HYPERTENSIONAHA12015082).³⁹

Em síntese, face a esta controvérsia, convém reter que:³⁹

- Existem duas isoformas da ECA2: a forma membranar e a forma solúvel;
- A ECA2 membranar é o recetor do SARS-CoV-2, mediando a sua entrada nas células-alvo;
- E ECA1 e a ECA2 são enzimas distintas, pelo que os IECA não são capazes de inibir a ECA2;
- A evidência de que os ARA aumentam a expressão da ECA2 não é completamente consistente (ensaios experimentais animais vs. estudos em humanos);
- Não há dados que suportem que os IECA/ARA facilitem a entrada do SARS-CoV-2 ao aumentar a expressão de ECA2;
- Estudos animais parecem corroborar um papel protetor pulmonar do aumento dos níveis de ECA2;
- Face às evidências atuais, a terapêutica com moduladores do SRAA não deve ser descontinuada neste contexto de pandemia COVID-19.

— **Troponina I e COVID-19** — A lesão miocárdica, definida em vários estudos pelo aumento dos níveis de troponina, pode dever-se à isquemia miocárdica ou a eventos cardíacos não isquémicos, de que é exemplo a miocardite.

A troponina I de alta sensibilidade sérica (hs-TnI) foi quantificada durante a evolução clínica da maioria de doentes com COVID-19, de acordo com um estudo multicêntrico retrospectivo realizado em Wuhan, aumentando com o agravamento clínico e significativamente em mais de metade dos doentes que morreram (análise univariável), sendo, portanto, um dos biomarcadores associados à letalidade intra-hospitalar. Nesse estudo, aos 4 dias após início de sintomas, a mediana dos níveis de hs-TnI foi de 8,8 pg/mL nos que morreram vs. 2,5 pg/mL nos sobreviventes. Durante o período de seguimento, o valor mediano de hs-TnI não se alterou de forma significativa naqueles que sobreviveram (2,5-4,4 pg/mL), enquanto que, naqueles que morreram, o seu valor aumentou, respetivamente, para 24,7 pg/mL, 55,7 pg/mL, 134,5 pg/mL e 290,6 pg/mL aos dias 7, 13, 19 e 22 após o início de sintomas. Nesse estudo, o tempo mediano desde o início de sintomas até à morte foi de 18,5 dias (âmbito interquartil 15-20 dias).⁵

Em estudos de coorte de doentes com COVID-19 na China, a lesão miocárdica foi documentada em 7 a 17% dos doentes internados, tendo sido significativamente mais comum em doentes admitidos em UCI (22,2% vs. 2,0%, $p < 0,001$) e naqueles que morreram (59% vs. 1%, $p < 0,0001$). No entanto, parte da elevação dos níveis de troponina I poderá também ser explicada pela insuficiência renal e, conseqüentemente, excreção tardia de troponina, que é também comum naqueles com doença grave por SARS-CoV-2.¹⁰

A análise de 341 doentes, 126 (36%) com doença grave (admissão em UCI, desenvolvimento de ARDS ou morte — dependendo do estudo), de 6 estudos de doentes da China, em que especificamente era definido que a lesão cardíaca aguda foi determinada com base na concentração sérica de TnI (todos exceto um de hs-TnI), permitiu observar que esta estava significativamente aumentada em doentes com doença grave (*standardized mean difference* (SMD): 25,6 ng/L; IC a 95%, 6,8–44,5 ng/L).⁴⁰

Outra publicação vem neste sentido: a análise conjunta de dados de dois estudos permitiu observar uma incidência significativamente superior de lesão miocárdica aguda em doentes internados em UCI/doentes graves comparado com os restantes doentes (RR 13,48, IC a 95%, 3,60–50,47). Estes são obviamente dados preliminares, mas que alertam para o papel da lesão miocárdica na evolução clínica destes doentes.⁹ Recentemente foi publicado um estudo, cujo objetivo foi avaliar a associação entre doença cardiovascular prévia e lesão miocárdica, e desfecho fatal em doentes internados com COVID-19.⁴¹ Foram incluídos 211 doentes tratados com sucesso e 45 doentes que morreram durante o internamento. Após exclusão de 67 doentes do primeiro grupo e 2 doentes do segundo devido a falta de informação, foram analisados 187 doentes, 144 (77%) doentes tratados com sucesso e 43 (23%) com desfecho fatal; idade média (\pm DP) de 58,50 (\pm 14,66) anos.

Do total de doentes incluídos, 52 (27,8%) apresentaram elevação de troponina T (TnT). Os doentes com doença cardiovascular prévia (66, 35,3%) apresentaram mais frequentemente elevação sérica da TnT do que doentes sem doença cardiovascular prévia (36 [54,5%] versus 16 [13,2%]).

Comparando com os doentes com TnT normal, os doentes com elevação da TnT sérica eram mais velhos (média (DP) idade de 71,4 [9,43] vs. 53,53 [13,22] anos), havia maior proporção de homens (34 [65,4%] vs. 57 [42,2%]), e tinham prevalência mais elevada de comorbilidades incluindo hipertensão (33 [63,5%] vs. 28 [20,7%]), doença coronária (17 [32,7%] vs. 4 [3,0%]), miocardiopatia (15,4% vs. 0), diabetes (16 [30,8%] vs. 12 [8,9%]), doença pulmonar obstrutiva crónica (4 [7,7%] vs. 0) e doença renal crónica (1 [0,7%] vs. 5 [9,6%]). A prevalência de tabagismo e de neoplasias malignas não diferiu entre os grupos com TnT sérica normal (11 [8,1%] vs. 7 [13,5%]) e elevada (7 [5,2%] vs. 6 [11,5%]).

Os doentes com elevação sérica de TnT apresentaram mais frequentemente complicações durante o internamento do que os doentes com TnT sérica normal, nomeadamente ARDS, arritmias malignas (taquicardia e fibrilhação ventricular), coagulopatia e lesão renal aguda; sem diferenças na incidência de lesão hepática aguda.

Não houve diferença na terapêutica antibacteriana e antivírica entre doentes com e sem elevação sérica da TnT, enquanto que no primeiro grupo se observou uma maior proporção de tratamento com corticosteroides e ventilação mecânica do que no segundo grupo. A utilização de IECA/ARA foi superior em doentes com TnT sérica elevada, refletindo maior proporção de doença cardiovascular.

A letalidade intra-hospitalar foi significativamente superior nos doentes com elevação sérica da TnT do que em doentes com níveis séricos normais (31 (59,6%) e 12 (8,9%), respetivamente; $p < 0,001$).

A análise da letalidade por subgrupos de doentes classificados com base na presença de doença cardiovascular prévia e/ou lesão miocárdica aguda permitiu observar um gradiente prognóstico, com letalidade intra-hospitalar mais baixa no subgrupo sem doença cardiovascular e com TnT sérica normal (8 em 105, 7,62%) e mais alta

no subgrupo com doença cardiovascular prévia e elevação sérica da TnT (25 em 36, 69,44%). Dos dois subgrupos restantes, com letalidades entre estes intervalos, o subgrupo sem doença cardiovascular prévia e com elevação sérica da TnT apresentou uma letalidade intra-hospitalar mais elevada do que o subgrupo com doença cardiovascular prévia e com TnT sérica normal (6 em 16, 37,5% vs 4 em 30, 13,33%, respetivamente).

A diferença da letalidade nos doentes medicados com IECA/ARA (36,8% [7 em 19]) e nos não medicados com estes fármacos (25,6% [43 em 168]) não foi muito significativa. Considerando os resultados, os autores consideram que a lesão miocárdica tem um papel maior no risco de morte dos doentes COVID-19 do que a presença de doença cardiovascular prévia.

Os autores sugerem que estes resultados suportam a triagem dos doentes COVID-19 com base na presença de doença cardiovascular prévia e na evidência de lesão miocárdica aguda. O objetivo será identificar subgrupos com pior prognóstico e maior risco de morte durante o internamento, com vista a definir prioridades de tratamento, e introduzir tratamento mais precoce e mais agressivo nos subgrupos de maior risco.⁴¹

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à lesão miocárdica na COVID-19 não estão ainda totalmente esclarecidos. O enfarte agudo do miocárdio, a lesão direta dos cardiomiócitos pelo vírus (miocardite)⁴² e a agudização da insuficiência cardíaca⁵ estarão entre possíveis mecanismos que explicam a lesão miocárdica nos doentes com COVID-19.¹⁰

No contexto de infeção respiratória grave por SARS-CoV-2, a lesão miocárdica por mismatch causada pela hipoxemia será um mecanismo fisiopatológico provável e frequente. Adicionalmente, em alguns casos, a elevação da hs-TnI acompanha a elevação de outros biomarcadores inflamatórios (D-dímeros, ferritina, interleucina-6, desidrogenase do lactato, entre outros),⁴¹ levantando a possibilidade de que a lesão miocárdica é em parte reflexo da tempestade de citocinas ou linfocitose hemafagocítica secundária à infeção por SARS-CoV-2. De facto, os estudos têm demonstrado níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias nos doentes com COVID-19 e que estes se correlacionam com a gravidade da doença.^{10,43} Os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da aterosclerose estão intimamente relacionados com as vias que regulam a resposta imune.⁴⁴ Assim, no contexto de uma resposta inflamatória intensa e alterações hemodinâmicas, pode ocorrer um aumento do risco de instabilização e rutura de placa aterosclerótica,⁴⁵ apesar de, até à data, não terem ainda sido reportados casos de enfarte agudo do miocárdio tipo 1 no contexto da COVID-19.¹⁰ Fenómenos de redução do fluxo coronário e microtrombogénese foram também apontados como mecanismos de lesão miocárdica em doentes COVID-19.⁴¹

Um outro mecanismo potencial de lesão miocárdica é o envolvimento miocárdico direto do vírus mediado pela ECA2, tal como demonstrado num modelo murino de infeção pulmonar por SARS-CoV. De facto, durante o surto de SARS em Toronto, foi detetado ARN viral de SARS-CoV no tecido de 35% dos corações autopsiados.²⁸ Lesão cardíaca com miocardite^{42,46} inclusivamente com evolução fulminante foi também já descrita.⁴² O envolvimento pericárdico não foi ainda descrito no contexto da COVID-19.¹⁰ Mais recentemente foi publicado um estudo, com base na realização de um atlas celular do miocárdio adulto, que revelou a possibilidade dos pericitos, com uma elevada expressão de ECA2, poderem ser um alvo celular cardíaco do SARS-CoV-2, o que pode resultar em disfunção das células endoteliais capilares e induzir disfunção microvascular.⁴⁷

Num estudo multicêntrico retrospectivo realizado em Wuhan, e em que foram incluídos 191 doentes com o diagnóstico de COVID-19, 23,0% dos doentes apresentaram insuficiência cardíaca, mais comum nos doentes que morreram do que nos que sobreviveram (51,9% vs. 11,7%).⁵ Falta de informação sobre a presença prévia de disfunção ventricular esquerda não permite perceber se foi mais frequente agudização de insuficiência cardíaca prévia ou insuficiência cardíaca aguda de novo, devendo também ser considerada a hipótese de insuficiência cardíaca direita e hipertensão pulmonar secundária, em particular no contexto de doença parenquimatosa pulmonar aguda e ARDS.¹⁰ No estudo referido previamente, em que avaliaram a letalidade intra-hospitalar com base na presença de doença cardiovascular prévia e/ou lesão miocárdica aguda foi observada uma correlação significativa entre os níveis plasmáticos de TnT e os níveis plasmáticos de NT proBNP ($\beta = 0,613$, $p < 0,001$). Observou-se um aumento significativo dos valores séricos de TnT e de NT-proBNP ao longo do internamento nos doentes que morreram, mas não nos que sobreviveram.⁴¹ Adicionalmente, observou-se uma expressão de ECA2 superior no miocárdio de doentes com insuficiência cardíaca, o que corrobora uma maior suscetibilidade ao atingimento cardíaco pelo SARS-CoV-2 nestes doentes e justifica a possibilidade de apresentarem lesão miocárdica adicional e a eventual progressão para estádios críticos da COVID-19.⁴⁷ É necessário obter informação sobre os resultados ecocardiográficos destes doentes, ainda não publicados.

De referir também que uma causa importante para elevação de troponina poderá ser a doença tromboembólica venosa. Comparando com os doentes com TnT normal, os doentes com elevação da TnT apresentavam níveis mais elevados de D-dímeros.⁴¹ Foi observada uma associação forte entre a elevação dos D-dímeros e a morte durante o internamento (OR ajustado 18,4 IC a 95%, 2,6-128,6; $p = 0,003$).⁵ Num outro estudo observou-se que doentes COVID-19 que morreram apresentaram níveis superiores de D-dímeros e de produtos de degradação da fibrina e que 71,4% apresentaram critérios de coagulação intravascular disseminada durante o internamento, observada apenas em 0,6% dos que sobreviveram.⁴⁸ Para este estado de hipercoagulabilidade contribuem a inflamação vascular e a imobilização prolongada, pelo que o agravamento clínico de doentes COVID-19 em estado crítico deve levar os clínicos a avaliar uma eventual doença tromboembólica. Apesar da terapêutica profilática ótima do tromboembolismo venoso nos doentes COVID-19 não estar estabelecida, considerando a interação entre algumas terapêuticas antivíricas e os anticoagulantes diretos, os autores defendem que os esquemas devem basear-se em heparinas de baixo peso molecular ou heparina não fracionada com ou sem profilaxia mecânica.¹⁰

Como mencionado anteriormente, a desregulação do eixo SRAA, a ECA2 e o consumo de IECA/ARA podem contribuir para o fenótipo cardiovascular nestes doentes.

Os estudos publicados têm-se focado sobretudo nas características clínicas e epidemiológicas da COVID-19. Apesar da elevação de biomarcadores como a troponina nestes doentes e da sua relação com um prognóstico adverso, não existem ainda estudos específicos dos efeitos do SARS-CoV-2 no sistema cardiovascular. Mesmo no estudo de Guo T. e colaboradores em que foi feita uma análise da associação entre troponina, doença cardiovascular e morte, é importante realçar que a causa de morte em situação de falência multiorgânica observada em muitos destes doentes torna impossível garantir que a causa direta e principal de morte foi a lesão miocárdica, o que constitui uma limitação relevante na altura de concluir a natureza causal desta associação.⁴¹

De referir a importância de obter evidência científica de qualidade para permitir identificar de forma inequívoca a natureza causal e a interação dos fatores de risco associados a pior prognóstico da COVID-19. As variações observadas na prevalência das comorbilidades cardiovasculares reportadas na população global de doentes COVID-19 e no sub-grupo com pior prognóstico pode depender de vários fatores metodológicos, entre eles o tamanho amostral, diferentes tempos de seguimento, a definição das variáveis, entre outros. Com os dados disponíveis, nesta fase, podem simplesmente realizar-se análises descritivas que dão origem a hipóteses. Uma meta-análise cujo objetivo era identificar fatores de risco para complicações graves de infeção sazonal ou pandémica por influenza permitiu constatar uma elevada escassez de informação disponível na literatura e várias limitações da informação acessível, pelo que só foi possível obter estimativas ajustadas da associação em 5% das comparações fatores de risco-outcomes em 15% dos estudos disponíveis.⁴⁹

A avaliação da natureza e extensão da coexistência infeção SARS-CoV-2 grave e doenças cardiovasculares é um desafio à comunidade científica e justifica uma observação atenta durante a pandemia e um acompanhamento dos sobreviventes da infeção a longo prazo.

referências —

- 1.** 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.
- 2.** Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al.
European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019.
European heart journal. 2020;41(1):12-85.
- 3.** Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M.
Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications.
European heart journal. 2020.
- 4.** 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.
- 5.** 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 (London, England). 2020.
- 6.** Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.
Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.
The New England journal of medicine. 2020.
- 7.** Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al.
Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel medicine and infectious disease. 2020:101623.
- 8.** Yang J, Zheng Y, Gou X, et al.
Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis.
Int J Infect Dis. 2020.
- 9.** Li B, Yang J, Zhao F, et al.
Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society. 2020.
- 10.** Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al.
Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic.
Journal of the American College of Cardiology. 2020.
- 11.** 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.

- 12.** COVID-19 in Italy:
momentous decisions and many uncertainties.
Lancet Glob Health 2020.
Disponível em [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30110-8](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30110-8),
acedido a 26 de março de 2020.
- 13.** Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al.
A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin.
Nature. 2020;579(7798):270-273.
- 14.** Nicholls J, Peiris JS.
Good ACE, bad ACE do battle in lung injury, SARS.
Nature medicine. 2005;11:821-822.
- 15.** Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al.
Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation.
2020;367(6483):1260-1263.
- 16.** Raj VS, Mou H, Smits SL, et al.
Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC.
Nature. 2013;495(7440):251-254.
- 17.** Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM.
ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor.
Trends in pharmacological sciences. 2004;25(6):291-294.
- 18.** Xu J, Sriramula S, Xia H, et al.
Clinical Relevance and Role of Neuronal AT(1) Receptors
in ADAM17-Mediated ACE2 Shedding in Neurogenic Hypertension.
Circulation research. 2017;121(1):43-55.
- 19.** Batlle D, Wysocki J, Satchell K.
Soluble angiotensin-converting enzyme 2:
a potential approach for coronavirus infection therapy?
Clinical Science. 2020;134(5):543-545.
- 20.** Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2)
as a Treatment for Patients With COVID-19. NCT04287686.
Disponível em [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04287686?
term=NCT04287686&draw=2&rank=1](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04287686?term=NCT04287686&draw=2&rank=1),
acedido a 24 de março de 2020.
- 21.** Kuba K, Imai Y, Rao S, et al.
A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2)
in SARS coronavirus-induced lung injury.
Nat Med. 2005;11(8):875-879.
- 22.** Imai Y, Kuba K, Rao S, et al.
Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure.
Nature. 2005;436(7047):112-116.

- 23.** Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al.
Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*. 2020;63(3):364-374.
- 24.** Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM.
Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2014;64(6):1368-1375.
- 25.** Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization.
Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009>,
accedido a 24 de março de 2020.
- 26.** 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. *The Journal of pathology*. 2004;203(2):631-637.
- 27.** Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z.
Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*. 2020.
- 28.** Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al.
Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020.
- 29.** Wang W, Xu Y, Gao R, et al.
Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020.
- 30.** Xie X, Chen J, Wang X, Zhang F, Liu Y.
Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life sciences*. 2006;78(19):2166-2171.
- 31.** Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al.
Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605-2610.
- 32.** Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, et al.
Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *American journal of hypertension*. 2015;28(1):15-21.
- 33.** Diaz JH.
Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *Journal of travel medicine*. 2020.

- 34.** Preventing a covid-19 pandemic.
BMJ 2020; 368 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m810>.
- 35.** Kuster GM, Pfister O, Burkard T, et al.
SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19?
European heart journal. 2020.
- 36.** Lu J, Lu Y, Wang X, et al.
Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1.7 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project).
Lancet (London, England). 2017;390(10112):2549-2558.
- 37.** Gurwitz D.
Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics.
Drug Dev Res. 2020.
- 38.** Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM.
Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling.
EP Europace. 2016;19(8):1280-1287.
- 39.** Danser AHJ, Epstein M, Batlle D.
Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers.
Hypertension. 2020:HYPERTENSIONAHA12015082.
- 40.** Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F.
Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis.
Progress in cardiovascular diseases. 2020.
- 41.** Guo T, Fan Y, Chen M, et al.
Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
JAMA Cardiology. 2020.
- 42.** Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y.
Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin.
European heart journal. 2020.
- 43.** Huang C, Wang Y, Li X, et al.
Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.
Lancet (London, England). 2020;395(10223):497-506.
- 44.** Libby P, Ridker PM, Hansson GK.
Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice.
Journal of the American College of Cardiology. 2009;54(23):2129-2138.

- 45.** Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al.
Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers,
and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic.
2020:27204.
- 46.** Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al.
Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).
JAMA Cardiol. 2020.
- 47.** Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C.
The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism
of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2.
Cardiovascular Research. 2020.
- 48.** Tang N, Li D, Wang X, Sun Z.
Abnormal coagulation parameters are associated
with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia.
Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. 2020.
- 49.** Mertz D, Kim TH, Johnstone J, et al.
Populations at risk for severe or complicated influenza illness:
systematic review and meta-analysis.
BMJ. 2013;347:f5061-f5061.