

Levantamento bibliográfico da relação causal entre afecções Cardiovasculares e Covid-19

Bibliographic survey of the causal relationship between Cardiovascular diseases and Covid-19

Estudio bibliográfico de la relación causal entre las enfermedades Cardiovasculares y el Covid-19

Recebido: 13/11/2022 | Revisado: 23/11/2022 | Aceitado: 24/11/2022 | Publicado: 02/12/2022

Felipe dos Santos Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7623-7288>

Faculdade de Dracena - Fundec, Brasil

E-mail: felipe.santos@unifadra.fundec.edu.br

Afonso Henrique de Queiroz Dias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9013-3592>

Faculdade de Dracena - Fundec, Brasil

E-mail: afonso.qzdias@gmail.com

Romulo Daniel Sanches

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2148-0440>

Faculdade de Dracena - Fundec, Brasil

E-mail: romulo_sanches@hotmail.com

Marcel Sebastião Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9518-2211>

Faculdade de Dracena - Fundec, Brasil

E-mail: marceljunior1973@gmail.com

Fernanda Marassi

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1192-292X>

Faculdade de Dracena - Fundec, Brasil

E-mail: femarassi@hotmail.com

Jhon Lennon Molena

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1560-3536>

Faculdade de Dracena - Fundec, Brasil

E-mail: jhonmolena@gmail.com

Paolla Sbardelote

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2091-8479>

Faculdade de Dracena - Fundec, Brasil

E-mail: paollasbardelote@icloud.com

Jonas Silva Pereira do Amaral

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1296-8401>

Faculdade de Dracena - Fundec, Brasil

E-mail: jspamaral@hotmail.com

Marianna Endres Moreno

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9733-0687>

Faculdade de Dracena - Fundec, Brasil

E-mail: marianna_endres_moreno@hotmail.com

Amanda Borges Cardoso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1456-7169>

Faculdade de Dracena - Fundec, Brasil

E-mail: amandabcardoso4@gmail.com

Resumo

Este trabalho objetiva-se a realizar uma revisão integrativa da literatura para compreender a relação causal entre afecções cardiovasculares e Covid-19 e apontar novas atualizações sobre o assunto. Atualmente, o mundo enfrenta a pandemia da doença do coronavírus 2019, uma síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, tendo como uma das consequências patológicas mais frequente as afecções cardiovasculares. Os danos ao miocárdio relacionados a infecção podem ocorrer devido a múltiplas razões, incluindo: diminuição dos níveis de oxigênio devido à síndrome do desconforto respiratório agudo, danos pela invasão viral direta de cardiomiócitos com morte celular subsequente, formação de microtrombos e um estado inflamatório persistente. A invasão viral danifica a função contrátil dos cardiomiócitos, desencadeia disfunção elétrica e altera o equilíbrio do sistema Renina Angiotensina Aldosterona. Até o presente momento, estudos epidemiológicos apontam que a alta relação patológica entre Covid-19 e doenças cardiovasculares onde ambas patologias se complementam para gerar danos nocivos simultâneos. Dada a evidência convincente atual de que a lesão do miocárdio intensifica a gravidade da Covid-19, o manejo cardíaco deve ser uma prioridade para os médicos e profissionais da área de saúde. A relação

nociva entre infecção pelo SARS-CoV-2 e doenças cardiovasculares é notória, porém, é crucial novas buscas para compreender melhor sua etiologia.

Palavras-chave: Lesão cardiomiocitos; SARS-CoV-2; Covid-19.

Abstract

This study aims to perform an integrative literature review to understand the causal relationship between cardiovascular diseases and Covid-19 and to point out new updates on the subject. Currently, the world faces the pandemic of coronavirus disease 2019, a severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus SARS-CoV-2, having as one of the most frequent pathological consequences cardiovascular diseases. Infection-related myocardial damage can occur due to multiple reasons, including: decreased oxygen levels due to acute respiratory distress syndrome, damage from direct viral invasion of cardiomyocytes with subsequent cell death, microthrombus formation, and a persistent inflammatory state. Viral invasion impairs the contractile function of cardiomyocytes, triggers electrical dysfunction and alters the balance of the Renin-Angiotensin-Aldosterone system. To date, epidemiological studies indicate that a high pathological relationship between Covid-19 and cardiovascular diseases where both pathologies complement each other to generate simultaneous harmful damage. Given the current compelling evidence that myocardial injury intensifies the severity of Covid-19, cardiac management should be a priority for physicians and health professionals. The harmful relationship between SARS-CoV-2 infection and cardiovascular diseases is notorious, but new searches to better understand its etiology are crucial.

Keywords: Cardiomyocytes injury; SARS-CoV-2; Covid-19.

Resumen

Este estudio tiene como objetivo realizar una revisión integradora de la literatura para comprender la relación causal entre las enfermedades cardiovasculares y Covid-19 y señalar nuevas actualizaciones sobre el tema. Actualmente, el mundo se enfrenta a la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019, un síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus SARS-CoV-2, teniendo como una de las consecuencias patológicas más frecuentes las enfermedades cardiovasculares. El daño miocárdico relacionado con la infección puede ocurrir debido a múltiples razones, que incluyen: disminución de los niveles de oxígeno debido al síndrome de dificultad respiratoria aguda, daño por invasión viral directa de cardiomiocitos con posterior muerte celular, formación de microtrombos y un estado inflamatorio persistente. La invasión viral afecta la función contráctil de los cardiomiocitos, desencadena la disfunción eléctrica y altera el equilibrio del sistema de aldosterona angiotensina renina. Hasta la fecha, los estudios epidemiológicos indican que existe una alta relación patológica entre el Covid-19 y las enfermedades cardiovasculares donde ambas patologías se complementan para generar daños nocivos simultáneos. Dada la evidencia convincente actual de que la lesión miocárdica intensifica la gravedad de Covid-19, el manejo cardíaco debe ser una prioridad para los médicos y profesionales de la salud. La relación dañina entre la infección por SARS-CoV-2 y las enfermedades cardiovasculares es notoria, pero las nuevas búsquedas para comprender mejor su etiología son cruciales.

Palabras clave: Lesión de cardiomiocitos; SARS-CoV-2; Covid-19.

1. Introdução

A doença do novo coronavírus (Covid-19) tem crescido exponencialmente, desde dezembro de 2019, com mais de 500 milhões de casos confirmados em todo o mundo, surgiu como uma emergência de saúde pública. Embora a doença tenha sido inicialmente considerada limitada ao trato respiratório, logo percebeu-se ser uma doença multissistêmica, especialmente quando grave (Yang, et al., 2022).

O SARS-CoV-2 é um vírus pertencente à família coronaviridae, grupo de vírus RNA de sentido positivo, de uma única cadeia, é responsável por doenças relacionadas ao Covid-19. A infecção pelo SARS-CoV-2 se originou em um mercado de mariscos no sul de Wuhan, território chinês. Esta transmissão ficou associada a morcegos, devido a semelhança simultânea da sequência genômica encontrada no vírus humano, sendo próxima de 62%. Desde então, a Covid-19 se espalhou rapidamente pelo mundo e tornou-se uma pandemia global que afeta mais de 200 países e territórios, com um efeito sem precedentes não só na saúde pública, mas também nas atividades sociais e econômicas (Hoffmann, et al., 2020).

O indivíduo se infecta por meio de gotículas contaminadas pelo vírus, que alcança a corrente sanguínea e se dissemina, promovendo uma cascata de acontecimentos dos quais irão proporcionar eventos de desequilíbrio hemodinâmicos no organismo humano (Sathish, et al., 2020).

A Covid-19 tem um padrão diversificado em termos de sintomas, taxa de recuperação e taxa de mortalidade em todo o mundo. Manifestações predominantes de sintomas leves semelhante à gripe como: febre, fadiga, tosse seca, falta de ar e olfato

esgotado, seguidos sempre por: anorexia, mialgia e dispneia, foram encontrados na maioria dos pacientes; no entanto, em alguns, não houve sintomas em todos os momentos, enquanto em outros, a doença ou progrediu para complexidades clínicas mais graves, incluindo pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo, falência de múltiplos órgãos ou tornou-se letal (Akter, et al., 2020).

SARS-CoV-2 usa o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) para obter entrada em células humanas. Estudos mostram que a ECA2 é expressa amplamente no coração, com predomínio nos cardiomiócitos e a interação com este receptor leva à entrada do vírus na célula, subvertendo as funções celulares, que culmina com alteração de seu comportamento, replicação viral e lise celular, iniciando um processo inflamatório com a liberação de citocinas pró-inflamatórias (Fignani, et al., 2020).

A enzima conversora de angiotensina (ECA) converte a angiotensina 1 em angiotensina 2 e provoca efeitos deletérios decorrentes da estimulação dos receptores AT1, como: aumento da atividade simpática, reabsorção de sal e água, vasoconstrição, inflamação, liberação de aldosterona e vasopressina, contribuindo para fibrose tecidual, disfunção do endotélio e hipertensão arterial. Esse desequilíbrio no sistema Renina Angiotensina Aldosterona contribui para um estado pró-inflamatório, pró-oxidativo, com recrutamento de macrófagos, excesso de citocinas circulantes, aumento na liberação de aldosterona, lesão tecidual, disfunção de múltiplos órgãos, característicos da forma grave da Covid-19 (Augustine, et al., 2022).

A disfunção cardíaca é uma das comorbidades mais frequentes associadas a indivíduos com Covid-19, com prevalência que varia de acordo com a série publicada entre 15 e 45% e estudos mostraram que os pacientes com Covid-19, especialmente aqueles com condições graves, apresentam um pior prognóstico em relação ao desfecho da doença (Nishiga, et al., 2020).

A patogênese da disfunção cardíaca é categorizada sob: hipoxia devido a uma baixa oferta de oxigênio em decorrência da afecção pulmonar, o efeito viral direto através da liberação de citocinas, estresse oxidativo, perturbação da coagulação com formação de microtrombos, uma resposta desregulada entre células imunes, tendo como, a anormalidade mais prevalente em decorrência deste desequilíbrio a inflamação do miocárdio, vindo em seguida a cicatriz regional e o aumento pericárdico (Shang, et al., 2021).

Várias são as definições para lesões agudas do miocárdio, incluindo aumento de enzimas cardíacas e/ou anormalidades eletrocardiográficas. No entanto, uma elevação da troponina cardíaca de alta sensibilidade I acima do limite de referência superior percentil 99 é a definição mais usada (Xie, et al., 2022).

Neste contexto, a presente revisão integrativa da literatura teve como objetivo investigar a relação causal entre afecções cardiovasculares e Covid-19, uma vez que se trata de uma comorbidade patogênica nova, que os profissionais da área da saúde precisam conhecer, para melhor condução do tratamento de seus pacientes.

2. Metodologia

Este artigo se trata de uma revisão integrativa de cunho exploratório descritivo, que, conforme Dantas et al. (2022), é um método de pesquisa altamente eficaz para a área de saúde, pois abrange diversos estudos para aumentar a gama de conhecimentos acerca de um tema, além de possibilitar a criação de intervenções em processos de saúde doença por vezes complexos.

Para a escrita deste estudo, foram implementadas seis etapas progressivas preconizadas para a confecção adequada de uma revisão integrativa (Souza, et al., 2010): formação de questão norteadora; pesquisa de literatura; coleta de dados; análise crítica dos artigos encontrados durante a pesquisa; listagem e discussão acerca dos resultados; conclusão e exposição de possíveis intervenções para a situação problema. A questão norteadora desta pesquisa é “Como a infecção pelo SARS-CoV-2 pode desencadear danos ao miocárdio?”

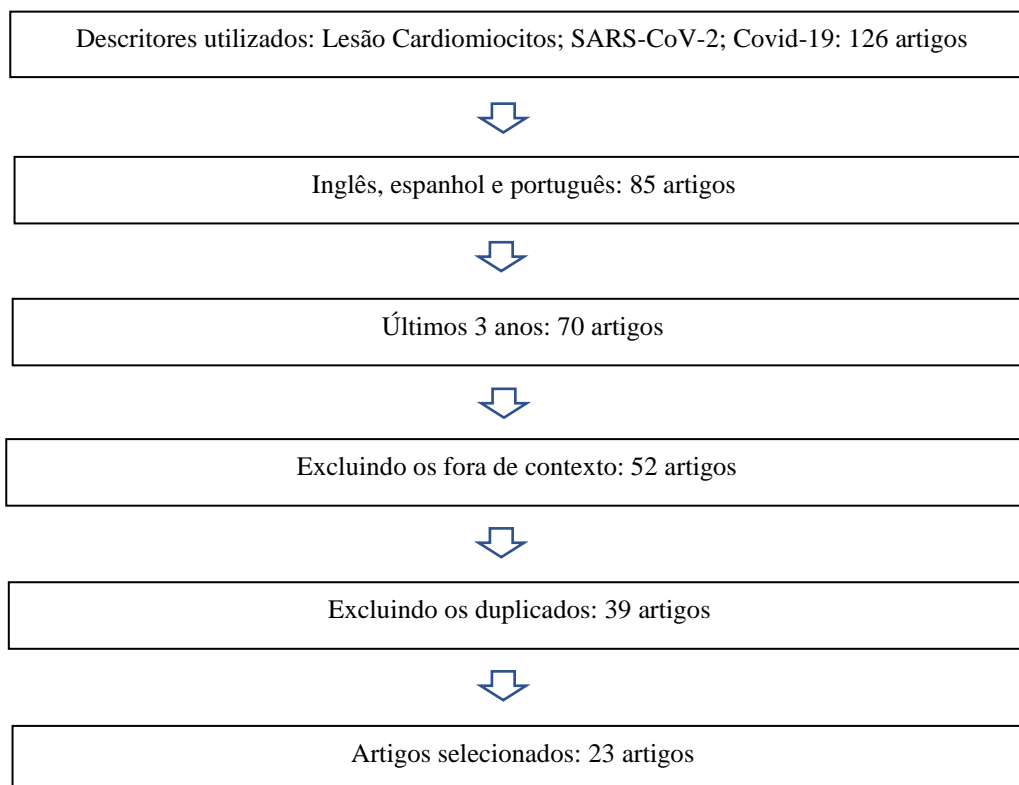
O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) e Biblioteca Eletrônica Científica Online (SCIELO) por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As palavras chave selecionadas por meio dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e Medical Subject Headings (MESH) foram: Lesão Cardiomiocitos, SARS-CoV-2 e Covid-19, combinadas pelo carácter booleano AND na pesquisa, realizada entre o período de junho a agosto de 2022.

Estabeleceram-se como critérios de inclusão: Relatos de Casos, Estudo Clínico, Ensaio Clínico, Estudo Observacional, Ensaio Randomizado Controlado, disponíveis em inglês, espanhol e português, atribuindo-se o recorte temporal de 3 anos (2019-2022). Em seguida, os artigos selecionados foram submetidos a uma segunda análise, onde foi realizada leitura do texto completo, contemplando, assim, os artigos que realmente se adequaram aos critérios de inclusão, à metodologia e à temática, excluindo-se os fora de contexto e os duplicados.

3. Resultados e Discussão

Foram eleitos através dos descritores 126 artigos, para os que apresentaram apenas os idiomas inglês, espanhol e português 85 artigos, delimitando-se ao período de 3 anos 70 artigos. Foram excluídos 18 artigos por estarem fora do contexto restando 52 artigos, e 13 artigos excluídos por estarem em duplicação, restando 39 artigos. Entretanto foram escolhidos 23 artigos para a leitura, como descrito na Figura 1.

Figura 1 - Etapas de seleção de artigos.



Fonte: Autores (2022).

Durante a infecção pelo SARS-CoV-2, nota-se o comprometimento das funções respiratórias, que podem causar obstruções significativas da troca de gás, levando à hipoxemia, reduzindo significativamente o fornecimento de energia pelo metabolismo celular, e aumentando a fermentação anaeróbica, causando acidose intracelular de radicais livres de oxigênio

destruindo a camada fosfolipídica da membrana celular, essa injúria acentuada leva a lesões e apoptose de cardiomiócitos (Nishiga, et al., 2020).

A afecção pulmonar que leva a hipoxia de células cardíacas é caracterizada pelo aumento da permeabilidade da membrana alvéolo capilar, com extravasamento de células e proteínas para o interstício. Caracteriza-se pela injúria do endotélio e epitélio, conseqüentemente, com a lesão da membrana alvéolo capilar (Li, et al., 2020).

O organismo em resposta a agressão viral apresenta um estado inflamatório persistente que incluem: alterações plasmáticas (sistema complemento, coagulação/fibrinólise e cininas), mediadores gerados pelas células (citocinas, mediadores lipídicos, oxidantes, proteases, óxido nítrico e neuropeptídeos) e indução de síntese proteica, um estágio precoce na produção de citocinas. Esses fatores são considerados responsáveis pela injúria celular e alterações no surfactante, com distúrbio da relação ventilação/perfusão, resultando em hipoxemia (Kozlik, et al., 2022).

A hipoxemia é uma importante razão de lesão cardíaca. Estudos mostram que até 32% dos pacientes com Covid-19 tinham vários graus de hipoxemia. O aumento da demanda cardiometabólica associada à infecção sistêmica, associada à hipóxia causada por doença respiratória aguda, pode prejudicar a relação demanda oferta de oxigênio miocárdio e levar a lesão aguda do miocárdio (Siddiq, et al., 2021).

Em seguida a hipoxia, nota-se que a infecção viral causa danos diretamente aos cardiomiócitos, sendo demonstrada através dos biomarcadores que caracterizam a lesão cardíaca e por amostras de exames histopatológicos. O RNA viral do SARS-CoV-2 foi detectado em 35% das amostras de coração humano autopsiado de pacientes infectados. A infecção viral direta leva a efeitos adversos nos cardiomiócitos em vários aspectos, como: morfologia celular, eletrofisiologia, estruturas subcelulares e morte celular (Tanacli, et al., 2021).

A disfunção contrátil do miocárdio é uma das manifestações proeminentes de complicações cardíacas relacionadas a Covid-19. Um desses mecanismos baseia-se em dados que indicam que a infecção pelo vírus pode destruir diretamente sarcomeros em cardiomiócitos e promover efeitos cardiotoxicos. Ao invadir as células cardíacas, as proteases derivadas do vírus SARS-CoV-2, além de processar suas sequências de destino, podem possuir a capacidade de cortar várias proteínas intracelulares e alterar a integridade estrutural celular, levando a apoptose de cardiomiócitos (Yang, et al., 2022).

As mudanças na biologia celular dos cardiomiócitos inclui, a desorganização de miofibrila e a diminuição da expressão das proteínas chave do aparelho contractil cardiomioceto, e na fisiologia, como liberação de troponina e espancamento errático de cardiomiócitos, essas observações demonstram que lesões diretas por vírus ao tecido cardíaco durante a Covid-19 podem desempenhar um papel na diminuição da função cardíaca (Xie, et al., 2022).

A lesão dos cardiomiócitos são mensuráveis pela liberação de troponina I no meio cultural e se tornam completa pela interrupção da coordenação e inibição da batida, agravando ainda mais o quadro quando a infecção viral ocorre na presença de citocinas inflamatórias. Tempestades de citocinas pró-inflamatórias podem induzir a remodelação elétrica e estrutural, e levar à ocorrência de fibrilação atrial (Brem, et al., 2022).

A Covid-19 se expressa no organismo induzindo a uma resposta inflamatória sistêmica aguda e tempestade de citocinas, o que pode resultar em lesões em múltiplos órgãos. Sendo que níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e ativação de TGF- β sinalização através do caminho Smad para induzir fibrose subsequente e cicatrizes de tecido cardíaco (Ruiz, et al., 2020).

O TNF- α uma citocina pró-inflamatória aumenta a vulnerabilidade a arritmia e exerce efeitos na remodelagem estrutural e elétrica atrial, prejudica a contração cardíaca, e contribui para a arritmogênese através do feedback mecano-elétrico. A IL-6 reduz as conexões cardíacas e promove a remodelação elétrica durante a inflamação aguda. TNF- α , IL-1 β , fator de crescimento do fibroblasto e fator de crescimento endotelial vascular, todos aumentam a fibrose cardíaca e subjacente à arritmogeneidade (Hung, et al., 2020).

A infecção pelo SARS-CoV-2 desencadeia uma reação do sistema imunológico, produzindo fatores inflamatórios e ou aumentando a ativação do sistema nervoso autônomo. Estudos mostram que o risco de se desencadear disfunções cardíacas em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 que apresentaram sintomas leves a moderados são de 6,9% já em comparação com pacientes que apresentaram sintomas graves necessitando de unidades de terapia intensiva são de 44,4% (Peris, et al., 2022).

Estudos mostram que a hipertrofia cardíaca pode ocorrer em resposta a citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e IL-1 β , e pode ser necessária para a manutenção da homeostase cardíaca. Pacientes infectados com SARS-CoV-2 podem ter hipertrofia cardíaca: tanto em resposta à infecção pulmonar quanto diminuição do fornecimento de oxigênio, ou devido à infecção direta dos tecidos cardíacos (Siddiq, et al., 2021).

A fibrose tecidual altera as propriedades mecânicas do coração, levando à diminuição da conformidade do ventrículo, impedância e dessincronização da condutância elétrica através do coração. Eventualmente, isso resulta em disfunção diastólica, seguida de disfunção contrátil, levando a um risco aumentado de arritmia (Stone, et al., 2020).

SARS-CoV-2 entra nas células humanas ligando-se à enzima conversadora de angiotensina 2 (ECA2), uma membrana ligada à aminopeptidase que é altamente expressa no coração. A ECA2 desempenha um papel importante na regulação neuro humoral do sistema cardiovascular, bem como em várias condições da doença. A vinculação de SARS-CoV-2 a ECA2 pode resultar em alteração das vias de sinalização, levando a lesões agudas do miocárdio (Puntmann, et al., 2020).

O vírus SARS-CoV-2, entra na célula através da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), principalmente através do receptor toll-like-7 (TLR-7) presente em endossomas. A ativação TLR-7 requer a produção de TNF- α , IL-12 e IL-6 para permitir a geração de células T CD8 citotóxicas específicas. Isso envolve a formação de células B específicas de antígeno e produção de anticorpos através de células T auxiliares CD4. O tropismo SARS-CoV-2 em relação a tecidos distintos é regido por fatores celulares expressos em células-alvo, como a enzima conversor de angiotensina de entrada viral 2 (Ruiz, et al., 2020).

O papel fisiológico da ECA2 no coração é regular as funções do sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS). O RAAS é responsável pela conversão de angiotensina I (ANG I) para angiotensina II (ANG II) pela enzima conversor de angiotensina (ECA). A angiotensina II é responsável pelo aumento da atividade simpática, reabsorção de eletrólitos, retenção de água e secreção de aldosterona. ANG II também induz a vasoconstrição para aumentar a pressão arterial e perfusão renal. Existe um braço "alternativo" do RAAS onde a angiotensina (1-7) é produzida por ECA2 e tem o efeito oposto da angiotensina II, e a pressão arterial diminui aumentando a excreção de sódio, resultando em vasodilatação, proporcionando assim um efeito cardioprotetor (Fignani, et al., 2020).

Na Covid-19, a tanto supressão quanto inibição da atividade da ECA2 levando a uma super atividade da angiotensina II, não oposta por ANG 1-7, leva ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, TNF- α e beta TGF; exerce efeitos pró-trombóticos reduzindo óxido nítrico (NO) e liberação de prostaciclina. ANG II exerce uma poderosa ação de liberação vasoconstritor e aldosterona, juntamente com o estresse oxidativo, disfunção endotelial, hipertrofia miocárdia e fibrose interstícia (Bansal, 2020).

A desregulação do RAAS é um dos principais fatores contribuintes para a remodelação da vasculatura e o desenvolvimento da aterosclerose, com a maioria dos processos patológicos sendo mediados pela sinalização ANG II no AT1-R. A inflamação sistêmica, bem como aumento do estresse de cisalhamento devido ao aumento do fluxo sanguíneo coronário pode precipitar a ruptura de placa resultando em infarto agudo do miocárdio (Peiris, et al., 2022).

Receptores ECA2 celulares desregulados resultantes da infecção Covid-19, permitem a formação de angiotensina em oposição à angiotensina 1-7. A Angiotensina II dentro do tecido cardíaco pode promover a liberação de espécies reativas de oxigênio, ativação de fatores de transcrição sensíveis ao redox (NFkB, AP-1 e HIF-1) e a subsequente produção/secreção de VEGF e prostaglandina que podem aumentar a permeabilidade microvascular (Augustine, et al., 2022).

A via receptora ECA2 é essencial para a regulação negativa do sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) metabólitos de RAAS podem ser vasoconstritores, como angiotensina II ou vasodilatatório, como angiotensina 1-7. A angiotensina 1-7 é cardioprotetora através da supressão da hipertrofia miocárdica mediada por angiotensina II, fibrose e consequente disfunção (Siddiq, et al., 2021).

A baixa regulação da expressão ECA2 do miocárdio após a infecção por SARS-CoV-2 leva ao acúmulo excessivo de ANG II e causa lesões miocárdicas, remodelação e até desfechos cardíacos adversos. A expressão atrial ECA2 diminuiria os níveis de fator de crescimento transformador- β 1 (TGF- β 1) e deposição de colágeno. ECA2 pode ser capaz de regular o potencial de ação cardíaca. Estudos recentes mostram que metabólitos ECA2, Ang-(1-7), poderiam modular características eletrofisiológicas e homeostasia de cálcio no tecido atrial e cardiomiócitos da veia pulmonar (Li, et al., 2020).

A infecção pelo SARS-CoV-2 em si pode induzir mudanças na função endotelial por vários meios, como: replicação viral direta com perda de integridade da barreira; downregulation de ECA2 e anticorpos dependente culminando em tempestade inflamatória e hiper coagulabilidade. Na Covid-19 com sintomatologia grave, a disfunção endotelial envolve não apenas vias pró-inflamatórias e pró-coagulantes, mas também pró-oxidante, anti-fibrinolítico, função de barreira direta, vasoconstritor e caminhos complementares. Visto que estados inflamatórios exacerbados culminam em: estase sanguínea, ativação plaquetária, disfunção endotelial, elevando assim as chances de episódios trombóticos venosos e arteriais (Brem, et al., 2022).

As células cardíacas que expressam receptores ECA2, envolvem o endotélio da microcirculação e estão envolvidas na integridade da parede dos vasos que irrigam o miocárdio. Ao serem danificadas pela infecção viral, estas são preparadas para liberar uma série de fatores de crescimento que tentam restaurar a integridade microvascular, esses fatores contribuem para a inflamação do tecido local, perturbando a eletrofisiologia celular atrial (Kozlik, et al., 2022).

Um estado inflamatório exacerbado e desorganizado desencadeia vazamento microvascular, contribui para formação de edema, e formação de trombos, promove eventos cardíacos isquêmicos tanto dentro da microcirculação quanto nos leitos coronários, perturbam a eletrofisiologia celular atrial direta por meio de alterações estruturais no átrio geral e ou na arquitetura da matriz celular (Hung, et al., 2020).

A nível celular, o aumento das pressões hidrostáticas nas células diminui a condutância iônica, essas alterações de fluxo iônico celular líquido levam a uma duração potencial de ação reduzida. O aumento da pressão hidrostática induz o aumento da refratibilidade atrial a estímulos elétricos prematuros (Stone, et al., 2020).

Segue adiante uma exposição pelo (Quadro 1) sobre a relação causal entre afecções cardiovasculares e Covid-19 sendo descritas pela injúria cardíaca por hipoxia na infecção pelo SARS-CoV-2 ao sistema pulmonar, infecção direta a células cardíacas com morte celular, desequilíbrio do RASS ocasionando perda do contra balanço do sistema de proteção neuro humoral, lesão endotelial com um estado pró-inflamatório sistêmico.

Quadro 1 - Artigos selecionados.

Título	Autores	Ano de publicação	Resumo
Covid-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives.	Nishiga, et al.,	2020	A hipoxia causa redução significativa do fornecimento de energia pelo metabolismo celular, aumento da fermentação anaeróbica, causando acidose intracelular de radicais livres de oxigênio destruindo a camada fosfolipídica da membrana celular, essa injúria acentuada leva a lesões e apoptose de cardiomiócitos.
The role of cytokines in Covid-19 disease.	Ruiz, et al.,	2020	A Covid-19 se expressa no organismo induzindo a uma resposta inflamatória sistêmica aguda e tempestade de citocinas, o que pode resultar em lesões em múltiplos órgãos. Sendo que níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e ativação de TGF- β sinalização através do caminho Smad para induzir fibrose subsequente e cicatrizes de tecido cardíaco.
Management of Atrial Fibrillation in Covid-19 Pandemic.	Hung, et al.,	2020	Um estado inflamatório exacerbado e desorganizado desencadeia vazamento microvascular, contribui para formação de edema, e formação de trombos, promove eventos cardíacos isquêmicos tanto dentro da microcirculação quanto nos leitos coronários e perturbam a eletrofisiologia celular atrial direta.
Atrial fibrillation in Covid-19: A review of possible mechanisms.	Stone, et al.,	2020	A fibrose altera as propriedades mecânicas do coração, levando à diminuição da conformidade do ventrículo, impedância e dessincronização da condutância elétrica. Eventualmente, isso resulta em disfunção diastólica, seguida de disfunção contrátil, levando a um risco aumentado de arritmia.
Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on Covid-19 in China.	Li, et al.,	2020	A baixa regulação da expressão ECA2 do miocárdio após a infecção por SARS-CoV-2 leva ao acúmulo excessivo de ANG II e causa lesões miocárdias, remodelação e até desfechos cardíacos adversos.
Functional Effects of Cardiomyocyte Injury in Covid-19.	Siddiq, et al.,	2021	O aumento da demanda cardiometabólica associada à infecção sistêmica, associada à hipóxia causada por doença respiratória aguda, pode prejudicar a relação demanda oferta de oxigênio miocárdio e levar a uma lesão aguda.
Covid-19 vs Classical Myocarditis Associated Myocardial Injury Evaluated by Cardiac Magnetic Resonance and Endomyocardial Biopsy.	Tanacli, et al.,	2021	A infecção viral causa danos diretamente aos cardiomiócitos, sendo demonstrada através dos biomarcadores que caracterizam a lesão cardíaca e por amostras de exames histopatológicos. O RNA viral do SARS-CoV-2 foi detectado em 35% das amostras de coração humano autopsiado de pacientes infectados.
Functional Effects of Cardiomyocyte Injury in Covid-19.	Siddiq, et al.,	2021	Pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 podem ter hipertrofia cardíaca, sendo que, essa manifestação pode ocorrer em resposta a citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e IL-1 β .
Direct mechanisms of SARS-CoV-2 induced cardiomyocyte damage: an update.	Yang, et al.,	2022	A infecção pelo SARS-CoV-2 pode destruir diretamente sarcômeros em cardiomiócitos e promover efeitos cardiotóxicos. Ao invadir as células cardíacas, as proteases derivadas do vírus, além de processar suas sequências de destino, podem possuir a capacidade de cortar várias proteínas intracelulares e alterar a integridade estrutural celular, levando a apoptose de cardiomiócitos.
Cardiac Manifestations in Patients with Covid-19: A Scoping Review.	Peiris, et al.,	2022	A desregulação do RAAS é um dos principais fatores contribuintes para a remodelação da vasculatura e o desenvolvimento da aterosclerose, como a maioria dos processos cardíacos patológicos, sendo mediados pela sinalização ANG II no ATI-R.
Long-term cardiovascular outcomes of Covid-19.	Xie, et al.,	2022	As mudanças na biologia celular dos cardiomiócitos inclui, a desorganização de miofibrila e a diminuição da expressão das proteínas chave do aparelho contráctil cardiomioceto, e na fisiologia, como liberação de troponina e espantamento errático de cardiomiócitos.
Cardiovascular System during SARS-CoV-2 Infection.	Kozlik, et al.,	2022	As células cardíacas que expressam receptores ECA2, envolvem o endotélio da microcirculação e estão envolvidas na integridade da parede dos vasos que irrigam o miocárdio. Ao serem danificadas pela infecção viral, estas são preparadas para liberar uma série de fatores de crescimento que tentam restaurar a integridade microvascular, esses fatores contribuem para a inflamação do tecido local, perturbando a eletrofisiologia celular atrial.

Fonte: Autores (2022).

Em decorrência das consequências geradas pela infecção SARS-CoV-2 para o organismo humano, notamos que é de suma importância as medidas de proteção pessoal assim como estar com o calendário vacinal em dia para diminuir o contágio viral e que após a infecção, manter os níveis inflamatórios dentro dos padrões de normalidade é o principal desafio para os profissionais que estão lutando contra esse mal que assolou a população mundial. Durante o estudo foi possível observar a forte correlação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e o comprometimento dos cardiomiócitos levando a disfunção cardíaca.

4. Conclusão

Analisando os estudos, evidenciamos que o SARS-CoV-2 proporciona danos nocivos ao miocárdio, sejam eles diretos ou indiretos e intensifica a gravidade do estado de saúde que o paciente se encontra. As atualizações mediante ao mecanismo de disfunção cardíaca relacionado a infecção pela Covid-19 foram pontuadas e conclui-se que existe uma alta afinidade entre SARS-CoV-2 pelos cardiomiócitos, induzidos por um tropismo das enzimas conversoras de angiotensina II, presentes no tecido cardíaco. Estudos recentes também mostraram, que ao trazer uma disfunção das células cardíacas o SARS-CoV-2 induz a morte de cardiomiócitos com arritmias severas. A lesão cardíaca entre os pacientes Covid-19 é bastante comum, é certo que o SARS-CoV-2 afeta o sistema cardiovascular de muitas maneiras diferentes e tem um impacto nocivo alterando o sistema de condução elétrico e vasos sanguíneos. Esta revisão pode abrir portas para novas discussões a respeito dessa temática. Estudos clínicos envolvendo quantificação de parâmetros de imagens de lesão cardíaca, ambos associados a Covid-19 pode ser uma vertente para trabalhos futuros que poderão trazer esclarecimentos mais concretos nesse cenário.

Referências

- Akter, F., Mannan, A., Mehedi, H. H., Rob, M. A., Ahmed, S., Salauddin, A., Hossain, M. S., & Hasan, M. M. (2020). Clinical characteristics and short term outcomes after recovery from COVID-19 in patients with and without diabetes in Bangladesh. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(06), 2031-2038. doi.org/10.1016/j.dsx.2020.10.016
- Augustine, R., S. A., Nayeem, A., Salam, S. A., Augustine, P., Dan, P., & Hasan, A. (2022). Increased complications of COVID-19 in people with cardiovascular disease: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) dysregulation. *Chemico-Biological Interactions*, 351. doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109738
- Bansal, M. (2020). Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(03), 247-250. doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013
- Brem, F., Chaymae, M., Rasras, H., Merbouh, M., Bouazzaoui, M., Bkiyar, H., Abda, N., Zakaria, B., Ismaili, N., Housni, B., & Ouafi, N. (2022). Acute Myocardial Injury Assessed by High Sensitive Cardiac Troponin Predicting Severe Outcomes and Death in Hospitalized Patients with COVID-19 Infection. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 18. doi.org/10.1177/10760296221090227
- Dantas, H. L. de L., Costa, C. R. B., Costa, L. de M. C., Lúcio, I. M. L., & Comassetto, I. (2022). Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. *Revista Recien - Revista Científica de Enfermagem*, 12(37), 334-345. doi.org/10.24276/rrecien2022.12.37.334-345.
- Figani, D., Licata, G., Brusco, N., Nigi, L., Grieco, G. E., Marselli, L., Overbergh, L., Gysemans, C., Colli, M. L., & Marchetti, P. (2020). SARS-CoV-2 Receptor Angiotensin I Converting Enzyme Type 2 (ACE2) Is Expressed in Human Pancreatic b-Cells and in the Human Pancreas Microvasculature. *Frontiers in endocrinology*, 13(11). doi.org/10.3389/fendo.2020.596898
- Hoffmann, M., Weber, H., Schroeder, S., Muller, M., Drosten, C., & Pohlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181, 271-280. doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052
- Hung, Y., Lin, W. Y., Chao, T. F., Liao, J. N., Lin, Y. J., Lin, W. S., Chen, Y. J., & Chen, S. A. (2020). Management of Atrial Fibrillation in COVID-19 Pandemic. *Circulation Journal*, 84, 1679-1685. doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0566
- Kozlik, M., Btahuszevska, A., & Kazmierski, M. (2022). Cardiovascular System during SARS-CoV-2 Infection. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19, 1184. doi.org/10.3390/ijerph19031184
- Li, B., Yang, J., Zhao, F., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., Bi, Z., & Zhao, Y. (2020). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*, 109, 531-538. doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9
- Nishiga, M., Wang, D. W., Han, Y., Lewis, D. B., & Wu, J. C. (2020). COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *NATURE REVIEWS CARDIOLOGY*, 17, 543-558. doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9
- Peiris, S., Ordunez, P., Dipette, D., Padwal, R., Ambrosi, P., Toledo, J., Stanford, V., Lisboa, T., Aldighieri, S., & Reveiz, L. (2022). Cardiac Manifestations in Patients with COVID-19: A Scoping Review. *Global Heart*, 17(1). doi.org/10.5334/gh.1037

- Puntmann, V., Carej, M., Wieters, I., Fahim, M., Arendt, C., Hoffmann, J., Shchendrygina, A., Escher, F., Nicotera, M., Zeiher, M., Vehreschild, M., & Nagel, E. (2020). Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, 5(11), 1265-1273. doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557
- Roshdy, A., Zaher, S., Fayed, H., & Coghlan, G. (2021). COVID-19 and the Heart: A Systematic Review of Cardiac Autopsies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7. doi.org/10.3389/fcvm.2020.626975
- Ruiz, V. J. C., Montes, R. I., Puerta, J. M. P. J. M., Ruiza, C., & Rodríguez, L. M. (2020). SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 54, 62-75. doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001
- Sathish, T., Kapoor, N., Cao, Y., Tapp, R. J., & Zimmet, P. (2020). Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Wiley*, 23(3), 870-874. doi.org/10.1111/dom.14269
- Shang, J., Wang, Q., Zhang, H., Wang, X., Wan, J., Yan, Y., & Lin, J. (2021). The relationship between diabetes mellitus and COVID-19 prognosis: a retrospective cohort study in Wuhan, China. *The American Journal of Medicine*, 134(1), 6-14. doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.033
- Siddiq, M., Chan, A., Miorin, L., Yadaw, A., Beaumont, K., Kehrer, T., Cupic, A., & Iyengara, R. (2021). Functional Effects of Cardiomyocyte Injury in COVID-19. *Journal of Virology*, 96(2). doi.org/10.1128/JVI.01063-21
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 8, 102-106.
- Stone, E., Kiat, H., & McLachlan, C. (2020). Atrial fibrillation in COVID-19: A review of possible mechanisms. *The FASEB Journal*, 34, 11347-11354. doi.org/10.1096/fj.202001613
- Tanacli, R., Doebelin, P., Götze, C., Zieschang, V., Faragli, A., Stehning, C., Korosoglou, G., Erley, J., & Kelle, S. (2021). COVID-19 vs. Classical Myocarditis Associated Myocardial Injury Evaluated by Cardiac Magnetic Resonance and Endomyocardial Biopsy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8. doi.org/10.3389/fcvm.2021.737257
- Xie, Y., Xu, E., Bowe, B., & Aly, Z. A. (2022). Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *NATURE MEDICINE*, 28, 583-590. doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3
- Yang, Y., Wei, Z., Xiong, C., & Qian, H. (2022). Direct mechanisms of SARS-CoV-2-induced cardiomyocyte damage: an update. *Virology*, 19(1), 108. doi.org/10.1186/s12985-022-01833-y