

# Revista da SOCESP

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

## CARDIOLOGIA PRÁTICA

Volume 30 • N. 4 • Outubro/Dezembro 2020

# Covid e outros acometimentos virais

Editor Chefe



**Marcelo Franken**

Coeditores



**João Fernando Monteiro Ferreira**



**Marcus Vinicius Simões**



Baixe o app **SOCESP**  
para visualizar a  
publicação



# **VALE A PENA VER DE NOVO**

## **RETROSPECTIVA**

*No especial final de ano da SOCESP, reunimos o melhor dos nossos conteúdos para você!*

- ✓ **Dislipidemia**
- ✓ **Espiritualidade**
- ✓ **Insuficiência Cardíaca**
- ✓ **Diabetes**
- ✓ **Emergências Cardiológicas**
- ✓ **Prevenção de Doenças Cardiovasculares**
- ✓ **Covid**
- ✓ **Hipertensão**
- ✓ **Arritmia**
- ✓ **Telemedicina e uso de Novas Tecnologias**





# SOCESP

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo



# Conheça

O APP da SOCESP com nossos conteúdos e muita novidades! Acesso fácil na palma de sua mão.





# Benefícios

**Não  
Sócio**

**Sócio  
Quite**

<b>Desconto na inscrição dos Congressos presenciais</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Aulas ao vivo gratuitas às terças-feiras e sextas-feiras com certificado</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Acesso as aulas gravadas e Webinars exclusivos</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Aulas do Congresso 2019</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Aulas do Curso Reciclagem 2019</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Aulas do Congresso Virtual 2020</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Aulas do Congresso Virtual de Casos Clínicos 2020</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Participação gratuita nos eventos presenciais promovidos pelas Regionais e Departamentos Multidisciplinares</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Podcasts (+ 160 disponíveis)</b>	<b>✓</b>	<b>✓</b>
<b>Revista da SOCESP e Suplemento Digitais</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Agenda Semanal de Eventos com data, tema e nome dos palestrantes</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Desconto para inscrição nos cursos ACLS / PALS / BLS / SAVIC entre outros</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Acesso as Calculadoras Médicas</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Acesso integral a todas funcionalidades do aplicativo</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Acesso ao Espaço Transparência</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Acesso exclusivo a sala VIP dos associados no Congresso presencial</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Declaração de membro da SOCESP</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>



**APROVEITE O CONTEÚDO CIENTÍFICO  
SOCESP EM FORMATO DE PODCAST.  
TANTO PARA PROFISSIONAIS DA ÁREA  
DA SAÚDE QUANTO PARA SEUS  
PACIENTES.**

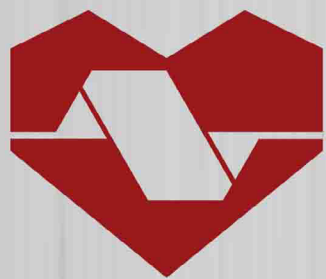
**+50  
TEMAS**



**DISPONÍVEL NAS PLATAFORMAS:**

**SPOTIFY • SOUND CLOUD**

**WEB-SOCESP**



# SOCESP

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

## O SITE DA SOCESP FOI FEITO ESPECIALMENTE PARA VOCÊ PROFISSIONAL DA SAÚDE!

Notícias

Aulas Online

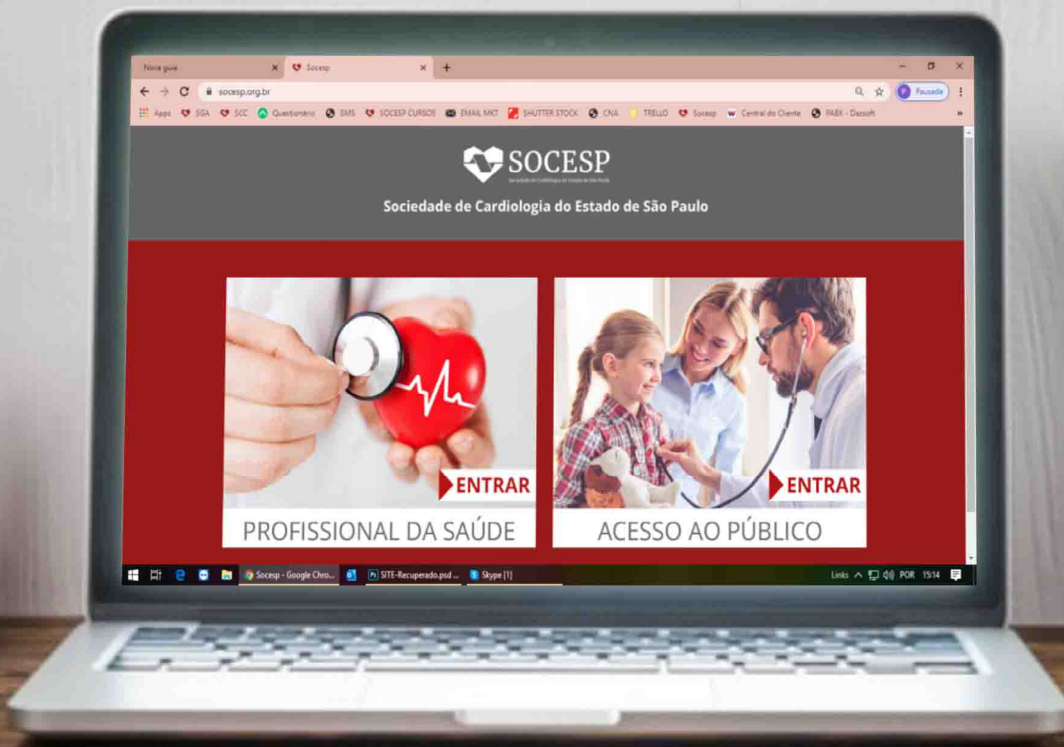
Área para seu Paciente

Eventos Médicos

Artigos Científicos

Certificados

e muito mais...



Indexada em:

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (www.bireme.br)

Latindex – Sistema Regional de Informação em Língua para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, Espanha y Portugal (www.latindex.unam.mx)



**Editor Chefe: Marcelo Franken**  
Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

## Conselho Editorial

### Alfredo José Mansur

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Álvaro Avezum

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

### Amanda G. M. R. Sousa

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

### Angelo Amato V. de Paula

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - Unifesp São Paulo, SP, Brasil

### Antonio Augusto Lopes

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

### Antonio Carlos Pereira-Barretto

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

### Antonio de Pádua Mansur

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Ari Timerman

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

### Benedito Carlos Maciel

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil

### Bráulio Luna Filho

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital Brasil, ABC São Paulo, SP, Brasil

### Bruno Caramelli

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Carlos Alberto Buchpiguel

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Vinculação Acadêmica) São Paulo, SP, Brasil

### Carlos Costa Magalhães

Cardioclin - Clínica e Emergência Cardiologia São José dos Campos, SP, Brasil.

### Carlos Eduardo Rochitte

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP/Hospital do Coração, HCOR/Associação do Sanatório Sírio, São Paulo, SP, Brasil

### Carlos V. Serrano Jr.

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

### Celso Amodeo

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

### Dalmo Antonio R. Moreira

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

### Daniel Born

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP São Paulo, SP, Brasil

### Dirceu Rodrigues Almeida

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

### Edson Stefanini

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

### Expedito E. Ribeiro

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

### Fábio B. Jatene

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

### Fausto Feres

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

### Felix J. A. Ramires

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Fernanda Marciano Consolim-Colombo

Instituto do Coração / INCOR, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil

### Fernando Bacal

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Fernando Nobre

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, Ribeirão Preto, SP, Brasil

### Flavio Tarasoutchi

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Francisco A. Helfenstein Fonseca

Escola Paulista de Medicina - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

### Francisco Rafael Martins Laurindo

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Henry Abensur

Beneficência Portuguesa de São Paulo - Setor de ensino, São Paulo, SP, Brasil

### Ibraim Masciarelli F. Pinto

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

### Ieda Biscegli Jatene

Hospital do Coração - HCOR São Paulo, SP, Brasil

### João Fernando Monteiro Ferreira

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### João Manoel Rossi Neto

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

### João Nelson R. Branco

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

### Jorge Eduardo Assef

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

### José Carlos Nicolau

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### José Carlos Pachón Mateos

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, Universidade de São Paulo - USP, Hospital do Coração, Hospital Edmundo Vasconcelos, São Paulo, SP, Brasil

### José Francisco Kerr Saraiva

Hospital e Maternidade Celso Piere, São Paulo, SP, Brasil

### José Henrique Andrade Vila

Hospital de Beneficência Portuguesa, São Paulo, SP, Brasil

### José L. Andrade

Instituto de Radiologia (InRad) - Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina - USP, São Paulo, SP, Brasil

### José Soares Jr.

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Katashi Okoshi

Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, Botucatu, SP, Brasil

### Kleber G. Franchini

Departamento de Clínica Médica UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

### Leopoldo Soares Piegas

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

### Líliá Nigro Maia

Faculdade de Medicina de Rio Preto (FAMERP)/Hospital de Base São José do Rio Preto, SP, Brasil

### Luiz Aparecido Bortolotto

Instituto do Coração / INCOR, São Paulo, SP, Brasil

### Luiz Mastrocola

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

### Luiz Felipe P. Moreira

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP São Paulo, SP, Brasil

### Marcelo Jatene

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Marcelo Chiara Bertolami

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

### Marcelo Luiz Campos Vieira

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Marcus Vinicius Simões

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP - Brasil

### Maria Cristina Oliveira Izar

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

### Maria Teresa Nogueira Bombig

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

### Maria Virgínia Tavares Santana

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

### Maurício Ibrahim Scanavacca

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Max Grinberg

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Miguel Antonio Moretti

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Nelson Kasinsky

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

### Orlando Campos Filho

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

### Otávio Rizzi Coelho

Disciplina de Cardiologia do Departamento de Clínica Médica da FCM UNICAMP, São Paulo, SP, Brasil

### Paola Emanuela Poggio Smanio

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia São Paulo, SP, Brasil

### Paulo Andrade Lutoffo

Faculdade de Medicina e Centro de Pesquisa Clínica Epidemiológica da USP, São Paulo, SP, Brasil

### Paulo J. F. Tucci

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

### Paulo M. Pêgo Fernandes

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Pedro Silvío Farsky

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

### Raul Dias Dos Santos Filho

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

### Renato Azevedo Jr

Hospital Samaritano São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

### Ricardo Ribeiro Dias

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Romeu Sérgio Meneghelo

Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia/Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

### Rui Póvoa

Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

### Ulisses Alexandre Croti

Hospital da Criança e Maternidade de São José do Rio Preto (FUNFARME)/ Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

### Valdir Ambrosio Moises

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/Fleury Medicina e Saúde, São Paulo, SP, Brasil

### Valter C. Lima

Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil

### William Azem Chalela

Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil

### Educação Física e Esporte

Tiago Fernandes  
Universidade de São Paulo. Escola de Educação Física e Esporte. São Paulo, SP, Brasil.

Larissa Ferreira dos Santos

Instituto do Coração /Incor/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

### Enfermagem

Ana Carolina Queiroz Godoy Daniel  
Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo, SP, Brasil.  
Rafaela Batista dos Santos Pedrosa  
Universidade Estadual de Campinas. SP, Brasil

### Farmacologia

Alessandra Santos Menegon  
Instituto do Coração /Incor/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Leiliane Rodrigues Marcatto

Instituto do Coração /Incor/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

### Fisioterapia

Solange Guizilini  
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. São Paulo, SP, Brasil.  
Vera Lúcia dos Santos  
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, SP, Brasil

### Nutrição

Juliana Tiekto Kato  
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. São Paulo, SP, Brasil.  
João Henrique Motarelli  
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. São Paulo, SP, Brasil.

### Odontologia

Frederico Buhatem Medeiros  
Hospital Samaritano. São Paulo, SP, Brasil.

Paulo Sérgio Silva Santos

Faculdade de Odontologia de Bauru- FOB/USP, SP, Brasil

### Psicologia

Rafael Trevizoli Neves  
Hospital do Coração – HCOR. São Paulo, SP, Brasil.  
Suzana Garcia Pacheco Avezum  
Departamento de Psicologia da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

### Serviço Social

Elaine Fonseca Amaral da Silva  
Instituto do Coração /Incor/Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.  
Elaine Cristina Dalcini Severio  
Departamento de Serviço Social da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.



A Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (ISSN impresso: 0103-8559 e ISSN on line: 2595-4644) é Órgão Oficial da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo, editada trimestralmente pela Diretoria de Publicações da SOCESP.

Avenida Paulista, 2073 – Horsa I, 15º andar Conjunto 1512 - Cerqueira Cesar – São Paulo, SP  
CEP 01311-940/Tel: (11) 3181-7429/E-mail: [socio@socesp.org.br](mailto:socio@socesp.org.br)  
Website: [www.socesp.org.br](http://www.socesp.org.br)

As mudanças de endereço, a solicitação de números atrasados e as cartas ao Editor deverão ser dirigidas à sede da SOCESP.

É proibida a reprodução total ou parcial de quaisquer textos constantes desta edição sem autorização formal e expressa de seus editores.

Para pedidos de *reprints*, por favor contate: SOCESP – Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo/  
Diretoria de Publicações  
Tel: (11) 3181-7429/E-mail: [socio@socesp.org.br](mailto:socio@socesp.org.br)

Coordenação editorial, criação, diagramação, revisão e tradução



**Atha Comunicação e Editora**

Tel.: 11 5087 9502 - [1atha@uol.com.br](mailto:1atha@uol.com.br)

Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo  
São Paulo – SP, Brasil. V. 1 – 1991 –

1991, **1:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A)  
1992, **2:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1993, **3:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1994, **4:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1995, **5:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1996, **6:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1997, **7:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1998, **8:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 4 (supl B), 5 (supl A), 6 (supl A)  
1999, **9:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
2000, **10:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
2001, **11:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 3 (supl B), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
2002, **12:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
2003, **13:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
2004, **14:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 6 (supl A)  
2005, **15:** 1 (supl A), 2 (supl A), 3 (supl A), 4 (supl A), 5 (supl A), 5 (supl B), 6 (supl A)  
2006, **16:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2007, **17:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2008, **18:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2009, **19:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2010, **20:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2011, **21:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2012, **22:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2013, **23:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2014, **24:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2015, **25:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2016, **26:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2017, **27:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2018, **28:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2019, **29:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)  
2020, **30:** 1 (supl A), 2 (supl A), 2 (supl B), 3 (supl A), 4 (supl A)

ISSN 0103-8559  
RSCESP 72594

CDD<sub>16</sub> 616.105  
NLM W1

WG100  
CDU 616.1(05)

## DIRETORIA DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO/Biênio 2020 - 2021

### Presidente

João Fernando Monteiro Ferreira

### Vice-Presidente

Renato Azevedo Júnior

### 1º Secretário

Otávio Rizzi Coelho Filho

### 2º Secretário

Álvaro Avezum

### 1º Tesoureiro

Marcos Valério Coimbra de Resende

### 2º Tesoureiro

Rogério Krakauer

### Diretor de Publicações

Marcelo Franken

### Diretora de Qualidade Assistencial

Lilia Nigro Maia

### Diretor Científico

Luciano Ferreira Drager

### Diretor de Comunicação

Ricardo Pavanello

### Diretor de Relações Institucionais e Governamentais

Henry Abensur

### Diretor de Regionais

Jorge Zarur Neto

### Diretora de Promoção e Pesquisa

Maria Cristina de Oliveira Izar

### Diretor do Centro de Treinamento em Emergências

Edson Stefanini

### Coordenador de Estudos Populacionais

Otávio Berwanger

### Coordenadores do Centro de Memórias

Alberto Francisco Piccolotto Naccarato

Ronaldo Fernandes Rosa

### Coordenadores do Projeto Insuficiência Cardíaca

Dirceu Rodrigues Almeida

Múcio Tavares de Oliveira Junior

### Coordenadores do Projeto Infarto

Luciano Moreira Baracioli

Antonio Claudio do Amaral Baruzzi

### Coordenador dos cursos de Emergências do AHA

Aginaldo Piscopo

### Coordenadora do Projeto Cardiointensivismo

Ludhmila Abrahão Hajjar

## DIRETORIA DAS REGIONAIS DA SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO/Biênio 2020 - 2021

### ABCDM - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Kamal Yazbek Junior

#### Diretor Científico

Roberto Andres Gomes Douglas

#### Primeiro Secretário

José Alexandre da Silveira

#### Segundo Secretário

Fabio José Matheus

### ARAÇATUBA - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Richard Crevelaro

#### Diretora Científica

Helena Cordeiro Barroso

#### Primeiro Secretário

Felipe Camelo Biagi

#### Segundo Secretário

Paulo Francisco de Mesquita Barros

### ARARAQUARA - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Argenzia Mestria Bonfa

#### Diretor Científico

Edson Akira Kusumoto

#### Primeiro Secretário

Ricardo Barbieri Romania

#### Segundo Secretário

Antonio Carlos Braga de Moraes

### ARARAS - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

José Joaquim Fernandes Raposo

#### Diretor Científico

José Luiz Ferreira dos Santos

#### Primeiro Secretário

Valentim Patrício Valério

#### Segundo Secretário

Antonio Carlos Assumpção

### BAURU - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Edmir José Sía Filho

#### Diretor Científico

Lucas Sanches

#### Primeiro Secretário

Rafael Terribilli

#### Segundo Secretário

Gustavo Buchalla

### BOTUCATU - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Ricardo Mattos Ferreira

#### Diretor Científico

Renato Teixeira

#### Primeiro Secretário

Daniéliso Renato Fusco

#### Segundo Secretário

Marcos Mitsuo Seki

### CAMPINAS - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Carla Patricia da Silva e Prado

### Diretor Científico

Tiago Porto Di Nucci

### Primeiro Secretário

Sérgio Luiz Polydoro

### Segundo Secretário

Gustavo Alberto Frazatto Naccarato

### FRANCA - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Hélio Rubens Criaezi

#### Diretor Científico

Ricardo de Oliveira Bessa

#### Primeiro Secretário

Ronaldo Américo Mandel

#### Segundo Secretário

Ulisses Marquez Gianecchini

### JUNDIAÍ - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Tarcio Figueiredo Silva

#### Diretor Científico

João Paulo de Mello Medeiros

#### Primeiro Secretário

Dennys Marcel Sanches Martins

#### Segundo Secretário

Marco Antonio Dias

### MARÍLIA - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

André dos Santos Moro

#### Diretor Científico

Marco Gradim Tiveron

#### Primeiro Secretário

Igor Ribeiro de Castro Bienert

#### Segundo Secretário

João Carlos Moron Saes Braga

### OSASCO - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Valeria Fontenelle Angelim Pereira

#### Diretor Científico

André Dabarian

#### Primeira Secretária

Ana Maria Rocha Pinto e Silva

#### Segundo Secretário

Marcia Aparecida Penedo Marton

### PIRACICABA - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Dairo Bicudo Piai Junior

#### Diretora Científica

Juliana Barbosa Previtalli

#### Primeiro Secretário

Daniel Araújo Colasso

#### Segundo Secretário

Luis Gustavo Ramos

### PRESIDENTE PRUDENTE - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Nabil Farid Hassan

#### Diretor Científico

Antonio Claudio Bongiovani

### Primeiro Secretário

Antonio Luiz O. Rosas

### Segundo Secretário

Fernando Pierin Peres

### RIBEIRÃO PRETO - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Vamberto Benedito Mansur Foschini

#### Diretor Científico

Thiago Florentino Lascala

#### Primeiro Secretário

Pedro Velloso Schwartzmann

#### Segundo Secretário

Geraldo Luiz de Figueiredo

### SANTOS - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Fábio de Freitas Guimaraes Guerra

#### Diretora Científica

Juliana Filgueiras Medeiros

#### Primeiro Secretário

Leonardo Martins Barroso

#### Segundo Secretário

Marcelo Pilnik

### São Carlos - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Meliza Goi Roscani

#### Diretora Científica

Ana Candida A. Verzola de Castro

#### Primeira Secretária

Ariane Petronilho

#### Segundo Secretário

Rodrigo Santos Aguiar

### SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Eduardo Palmegiani

#### Diretor Científico

Thiago Bacilli Cury Megid

#### Primeiro Secretário

Luiz Fernando Dal Col

#### Segundo Secretário

Elissandro de Freitas Silva

### SOROCABA - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Fábio Lourenço Moraes

#### Diretor Científico

Péricles Sidnei Salmazo

#### Primeiro Secretário

Fernando Côrtes Remisio Figueinha

#### Segunda Secretária

Juliana Buchmann Pereira

### VALE DO PARAÍBA - Biênio 2020 -2021

#### Presidente

Bruno Augusto Alcova Nogueira

#### Diretora Científica

Marcelle Sá Machado de Araújo

#### Primeiro Secretário

Yuri Gollino

#### Segundo Secretário

Luiz Fernando Fagundes de Gouveia Filho

## NORMAS DE PUBLICAÇÃO

A Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo) é o órgão oficial de divulgação da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP) que publica quatro edições ao ano com periodicidade trimestral.

Cada edição da Revista conterá um ou dois temas, a critério do Diretor de Publicações. Cada tema incluirá de 6 a 8 artigos. Para todas as edições da Revista, serão convidados até dois Editores. Os Editores Convidados e todos os Autores devem ficar atentos às Normas para Publicação e segui-las para não prejudicar as fases de produção da Revista.

A Revista da SOCESP está indexada no LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e no Latindex (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal).

Os manuscritos enviados deverão estar em padrão PC com arquivos TXT ou DOC.

O autor poderá enriquecer o conteúdo de sua publicação com o envio de vídeos comentando o artigo, imagens, gráficos animados, podcasts, dentre outros, possibilitando ao leitor uma experiência mais interativa com todo o conteúdo da revista.

Os conceitos e declarações contidos nos trabalhos são de total responsabilidade dos autores.

A Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo segue na íntegra a tendência internacional do estilo Vancouver, disponível ([www.icmje.org.br](http://www.icmje.org.br)).

**ORGANIZAÇÃO DO ARQUIVO ELETRÔNICO:** O artigo deverá ter aproximadamente 20 páginas, digitadas em fonte Times New Roman, tamanho 10, espaçamento entre linhas de 1,5, incluindo-se as referências bibliográficas. Poderá incluir até 5 ilustrações (figuras, fotografias, gráficos e/ou tabelas) e conter até 50 referências.

Todas as partes do manuscrito devem ser incluídas em um único arquivo. O mesmo deverá ser organizado com a página de rosto, em primeiro lugar, o texto, referências seguidas pelas figuras (com legendas) e ao final, as tabelas (com legendas).

**PÁGINA DE ROSTO:** A página de rosto deve conter:

- o título completo conciso e informativo em português e inglês;
- o nome completo de cada autor (sem abreviações); e a instituição a que pertence cada um deles;
- nome, endereço, telefone e e-mail do autor responsável para correspondência.

**RESUMO:** Os resumos devem ser enviados em português e inglês, não devendo ultrapassar 250 palavras cada.

**DESCRIPTORIOS:** Devem conter no mínimo três e no máximo cinco palavras-chaves baseadas nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS) -<http://decs.bireme.br>.

**REFERÊNCIAS:** Incluir até 50 referências relevantes. Numerar as referências de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem mencionadas pela primeira vez no texto, utilizando-se números arábicos sobrescritos. Incluir os seis primeiros autores seguidos de et al.

Os títulos de periódicos deverão ser abreviados de acordo com o Index Medicus.

a) Artigos: Autor(es). Título do artigo. Título do Periódico. ano; volume: página inicial - final

Ex.: Campbell CJ. The healing of cartilage defects. Clin Orthop Relat Res. 1969;(64):45-63.

b) Livros: Autor(es) ou editor(es). Título do livro. Edição, se não for a primeira. Tradutor(es), se for o caso. Local de publicação: editora; ano. Ex.: Diener HC, Wilkinson M, editors. Drug-induced headache. 2nd ed. New York: Spriger-Verlag; 1996.

c) Capítulos de livros: Autor(es) do capítulo. Título do capítulo Editor(es) do livro e demais dados sobre este, conforme o item anterior. Ex.: Chapman MW, Olson SA. Open fractures. In: Rockwood CA, Green DP. Fractures in adults. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p.305-52.

d) Resumos: Autor(es). Título, seguido de [abstract]. Periódico ano; volume (suplemento e seu número, se for o caso): página(s) Ex.: Enzensberger W, Fisher PA. Metronome in Parkinson's disease [abstract]. Lancet. 1996;34:1337.

e) Comunicações pessoais só devem ser mencionadas no texto entre parênteses.

f) Tese: Autor, título nível (mestrado, doutorado etc.), cidade: instituição; ano. Ex.: Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis: Washington Univ.; 1995.

g) Material eletrônico: Título do documento, endereço na internet, data do acesso. Ex: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis. [online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

**TABELAS:** As tabelas devem ser numeradas por ordem de aparecimento no texto com números arábicos. Cada tabela deve ter um título e, se necessário, uma legenda explicativa. As tabelas deverão ser enviadas através dos arquivos originais (p.e. Excel).



---

**FIGURAS (FOTOGRAFIAS E ILUSTRAÇÕES):** As figuras devem ser apresentadas e numeradas sequencialmente, em algarismos arábicos, conforme a ordem de aparecimento no texto. Para evitar problemas que comprometam o padrão da revista, o envio do material deve obedecer aos seguintes parâmetros: todas as figuras, fotografias e ilustrações devem ter qualidade gráfica adequada (300 dpi de resolução) e apresentar título e legenda. Em todos os casos, os arquivos devem ter extensão.tif e/ou jpg. Também são aceitos arquivos com extensão .xls (Excel), .eps, .psd para ilustrações em curva (gráficos, desenhos e esquemas). As figuras incluem todas as ilustrações, tais como fotografias, desenhos, mapas, gráficos, etc, e devem ser numeradas consecutivamente em algarismos arábicos.

**VÍDEOS:** O envio de vídeo é opcional, e irá acompanhar a versão *online* do artigo. Deve ser encaminhado junto com o artigo em arquivo separado e acompanhado de legenda. Os vídeos devem ser enviados em formato digital MP4.

**RESUMOS GRÁFICOS (GRAPHICAL ABSTRACT)**  
A informação poderá ser composta de imagem concisa, pictórica e visual das principais conclusões do artigo. Pode ser tanto a figura de conclusão do artigo ou uma figura que é especialmente concebida para este fim, que capta o conteúdo do artigo para os leitores em um único olhar. As figuras incluem todas as ilustrações, tais como fotografias, desenhos, mapas, gráficos, etc, e deve ser identificado com o nome do artigo.

O envio de resumo gráfico (*graphical abstract*) é opcional e deve ser encaminhado em arquivo separado e identificado. O arquivo deve ter extensão .tif e/ou jpg. Também são aceitos arquivos com extensão .xls (Excel); .eps; .psd para ilustrações em curva (gráficos, desenhos e esquemas).

**PODCAST:** O envio do podcast é fortemente recomendado. O audio deverá ser captado em local reservado e silencioso poderá ter a duração de 5 a 20 minutos abordando um resumo do conteúdo do manuscrito.

**LEGENDAS:** Digitar as legendas usando espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações). Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo a cada figura, e na ordem em que foram citadas no trabalho. Abreviaturas e Siglas: Devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez no texto. No rodapé das figuras e tabelas deve ser discriminado o significado das abreviaturas, símbolos, outros sinais e informada fonte: local onde a pesquisa foi realizada. Se as ilustrações já tiverem sido publicadas, deverão vir acompanhadas de autorização por

escrito do autor ou editor, constando a fonte de referência onde foi publicada.

**CONFLITO DE INTERESSES:** Conforme exigências do Comitê Internacional de Editores de Diários Médicos (ICMJE), grupo Vancouver e resolução do Conselho Federal de Medicina nº 1595/2000 os autores têm a responsabilidade de reconhecer e declarar conflitos de interesse financeiros e outros (comercial, pessoal, político, etc.) envolvidos no desenvolvimento do trabalho apresentado para publicação. Devem declarar e podem agradecer no manuscrito todo o apoio financeiro ao trabalho, bem como outras ligações para o seu desenvolvimento.

**CORREÇÃO DE PROVAS GRÁFICAS:** Logo que prontas, as provas gráficas em formato eletrônico serão enviadas, por e-mail, para o autor responsável pelo artigo. Os autores deverão devolver, também por e-mail, a prova gráfica com as devidas correções em, no máximo, 48 horas após o seu recebimento.

**DIREITOS AUTORAIS:** Todas as declarações publicadas nos artigos são de inteira responsabilidade dos autores. Entretanto, todo material publicado torna-se propriedade da Revista, que passa a reservar os direitos autorais. Portanto, nenhum material publicado na Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo poderá ser reproduzido sem a permissão por escrito. Todos os autores de artigos submetidos deverão assinar um Termo de Transferência de Direitos Autorais, que entrará em vigor a partir da data de aceite do trabalho.

**REPRODUÇÃO:** Somente a Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo poderá autorizar a reprodução dos artigos nelas contidos. Os casos omissos serão resolvidos pela Diretoria da Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. Os artigos enviados passarão a ser propriedade da Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo.

**ENVIO DE ARTIGOS:** Os artigos deverão ser enviados para o email revista @socesp.org.br para a Atha Comunicação e Editora a/c Flávia M. S. Pires e/ou Ana Carolina de Assis.

---

Caso ocorra a necessidade de esclarecimentos adicionais, favor entrar em contato com a Atha Comunicação e Editora - Rua Machado Bittencourt, 190 – 4º andar - CEP: 04044-903 – São Paulo/SP, Brasil Tel: +55 11 5087-9502 / Fax: +55 11 5579 5308.

## Pandemia da Covid-19: a situação exige ciência, atitude e urgência

A pandemia de Covid-19 completa 10 meses no Brasil e, no momento em que escrevemos este editorial, contamos com mais de sete milhões de casos confirmados, sendo aproximadamente 20% deste total no Estado de São Paulo. Já são mais de 180 mil óbitos (25% no Estado). Tendo-se em vista o recrudescimento na incidência de novos casos e óbitos, as perspectivas são de que ainda teremos, no mínimo, todo o primeiro semestre de 2021 para seguir nesta batalha.

A relação entre a Covid-19 e as doenças cardiovasculares é bastante estreita. Tanto o vírus SARS-Cov2, frequentemente, compromete o sistema circulatório como os pacientes com doenças cardiovasculares apresentam maior risco de pior evolução e morte. Há ainda o potencial negligenciamento no diagnóstico e tratamento das doenças cardiovasculares, o que se soma ao impacto devastador da Covid-19 nos pacientes. Daí ser imperioso o posicionamento e ações dos cardiologistas em relação a esta doença. A SOCESP tem como missão a difusão do conhecimento cardiológico, baseado nas melhores evidências científicas disponíveis. Da mesma forma, este volume da Revista da SOCESP trata da relação da SARS-Cov2 com o coração de forma séria, trazendo o conhecimento científico de valor disponível no assunto até o momento.

Era até então um cenário inimaginável quando surgiu, no ano passado, na China. Mas o que a medicina aprendeu para auxiliar os pacientes que são infectados? Desde o princípio ficou claro que as máscaras e o distanciamento social são duas formas eficazes de evitar a propagação do vírus e fazer com os doentes crônicos e idosos, que representam a população mais vulnerável, não sejam contaminados. Em todo o mundo se recomenda que aglomerações, encontros e festas devam ser evitados. Associadas à estas formas de prevenção vem a higienização das mãos, seja por lavagem com água e sabão ou a utilização de álcool 70% em gel. Atenção também deve ser dada aos ambientes, que precisam ser higienizados e mantidos ventilados e arejados.

Até o momento o novo Coronavírus não possui um tratamento específico que elimine o vírus do organismo. Sendo assim, a medicina, ao longo dos últimos meses, vem encontrando ações terapêuticas, com respaldo científico do que realmente é eficiente, que auxiliam o organismo no combate à doença. Pesquisadores brasileiros tiveram papel importante na demonstração do que pode ser efetivo (cortisona em baixas doses, heparina profilática) e do que, infelizmente, não tem efetividade (hidroxicloroquina, azitromicina, entre outros tratamentos difundidos como solução do problema).

Destacamos que nossa sociedade científica não apoia ou recomenda práticas ou tratamentos que não possuam comprovação com adequada evidência científica. Este é um momento histórico para a medicina e a ciência, que em tempo recorde de meses produziu sólido conhecimento para diferenciar o que é eficaz e seguro no tratamento dos nossos doentes. Após o volume de conhecimento atual adquirido, não consideramos aceitável que políticas de saúde pública ou protocolos institucionais ainda preconizem ou estimulem práticas que cientificamente não possuem mais nenhum embasamento. Concordamos com editorial do The New York Times: *"We must do more to stop dangerous doctors in a pandemic"*. Ademais, o recente ataque às recomendações da Sociedade Brasileira de Infectologia nos remetem à idade das trevas e do obscurantismo. Reiterando, defendemos a aplicação do melhor conhecimento científico.

Assistimos estarecidos a atual discussão, ou melhor, confusão, sobre a estratégia de vacinação da população. Em uma crise sanitária sem precedentes, como a que vivemos no momento, não cabe qualquer disputa política, seja ela qual for. É inadmissível brigas por vacinas, seja ela A ou B. Precisamos e precisaremos, rapidamente, de todas as vacinas possíveis, uma vez que a população brasileira ultrapassa 200 milhões de pessoas, sendo a vacinação potencialmente a melhor oportunidade de controle da doença e evitarmos mais mortes e sofrimento. Passou da hora de governos se auxiliarem, assim como médicos, profissionais de saúde e cientistas estão fazendo, desde o início. Perdemos familiares, amigos e colegas nessa dura jornada, mas jamais deixamos de estar juntos nesse difícil e complicado momento. Chegou a hora de pôr um fim a tantos desmandos políticos, com visão obtusa e personalista, e a tanto individualismo por parte da sociedade. Só iremos derrotar a Covid-19 se todos entenderem que o único caminho para vencermos é a união de recursos e ações. A SOCESP, que ao longo de sua história, sempre se manifestou baseada em valoroso conteúdo científico, entende que precisa, neste cenário, se manifestar à sociedade e às comunidades, já que acompanhamos tão de perto o sofrimento dos pacientes, familiares e a luta e dedicação, até com a própria vida, dos heróicos profissionais de saúde.

Por fim, lembramos que as precauções acima descritas valem também para as festas de final de ano, Natal e Ano Novo. Os encontros devem ser restritos e sempre protegendo os mais idosos e aqueles com fatores de risco cardiovascular. A utilização de ferramentas modernas de comunicação poderá nos ajudar, assim como têm auxiliado, a atenuar a saudade e a distância. Não podemos colocar as pessoas em risco.

Desejamos a todos um Natal feliz e seguro e que 2021 seja um ano repleto de saúde e harmonia.

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo (SOCESP)

João Fernando Monteiro Ferreira  
Presidente

Marcelo Franken  
Diretor de Publicações

## Covid e outros acometimentos virais

FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E A COVID-19 .....	444
<i>CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND COVID-19</i>	
João Manoel Rossi Neto, Luciano Ferreira Drager, Lilia Nigro Maia	
<a href="http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203004444-52">http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203004444-52</a>	
MIOCARDITE PELO SARS-COV-2: EXISTEM DIFERENÇAS COM RELAÇÃO A OUTRAS MIOCARDITES VIRAIS?.....	453
<i>MYOCARDITIS BY SARS-COV-2: ARE THERE DIFFERENCES IN RELATION TO OTHER VIRAL MYOCARDITIS?</i>	
Carlos Aurélio Santos Aragão, Fabiana Goulart Marcondes-Braga, Fernando Bacal	
<a href="http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203004453-7">http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203004453-7</a>	
PERICARDITE NA COVID-19 .....	458
<i>PERICARDITIS IN COVID-19</i>	
Fábio Fernandes, Marcus Vinicius Simões, Fábio Danziato Fernandes, Felix Jose Alvarez Ramires	
<a href="http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203004458-61">http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203004458-61</a>	
HIPERCOAGULABILIDADE, EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS E ANTICOAGULAÇÃO NA COVID-19.....	462
<i>HYPERCOAGULABILITY, THROMBOEMBOLIC EVENTS AND ANTICOAGULATION IN COVID-19</i>	
Fernanda Loureiro de Andrade Orsi, João Carlos Campos Guerra	
<a href="http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203004462-71">http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203004462-71</a>	
INTERVENÇÕES CORONARIANAS PERCUTÂNEAS DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19 .....	472
<i>PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS DURING THE COVID-19 PANDEMIC</i>	
Gabriella Cunha Lima, José Mariani Junior, João Reynaldo Abbud Chierice , Moysés de Oliveira Lima Filho	
<a href="http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203004472-8">http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203004472-8</a>	
SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA NA CRIANÇA COM COVID-19 .....	479
<i>MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN WITH COVID-19</i>	
Gustavo Foronda, Samia Medeiros Barbar	
<a href="http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203004479-82">http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203004479-82</a>	
RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR NO PACIENTE ACOMETIDO PELA COVID-19.....	483
<i>CARDIOPULMONARY RESUSCITATION IN THE PATIENT AFFECTED BY COVID-19</i>	
Agnaldo Piscopo	
<a href="http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203004483-9">http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203004483-9</a>	
IMAGEM CARDIOVASCULAR NA COVID-19.....	490
<i>CARDIOVASCULAR IMAGING IN COVID-19</i>	
Otavio Rizzi Coelho-Filho, Ibraim Masciarelli Pinto, Marcelo Luiz Campos Vieira	
<a href="http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203004490-7">http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559/20203004490-7</a>	



## FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E A COVID-19

### CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND COVID-19



Clique para acessar  
o Podcast

João Manoel Rossi Neto<sup>1</sup>  
Luciano Ferreira Drager<sup>2,3</sup>  
Líliã Nigro Maia<sup>4,5</sup>

1. Instituto Dante Pazzanese de  
Cardiologia, Ambulatório e Disfunção  
Ventricular e Transplante de Coração.  
São Paulo, SP, Brasil

2. Universidade de São Paulo.  
Faculdade de Medicina (FMUSP).  
Departamento de Clínica Médica.  
São Paulo, SP, Brasil

3. Hospital InCor. Unidade de  
Hipertensão. São Paulo, SP, Brasil.

4. Faculdade de Medicina de Rio Preto  
(FAMERP). São José do Rio Preto,  
SP, Brasil.

5. Centro Integrado de Pesquisa do  
Hospital de Base. São José do Rio  
Preto, SP, Brasil.

Correspondência:

João Manoel Rossi Neto.  
Av Dante Pazzanese 500, Ambulatório  
de Transplante de Coração, Ibirapuera,  
São Paulo, SP, CEP: 04012909. Brasil.  
jmrossi@sti.com.br

### RESUMO

Os primeiros relatos da China revelaram que a doença cardiovascular e fatores de risco, como hipertensão e diabetes mellitus, eram condições pré-existentes comuns em pacientes com Covid-19. A prevalência dessas condições pré-existentes foi maior em pacientes críticos. A insuficiência cardíaca (IC) é um estado de doença comum que pode ser encontrado em diferentes estágios durante a apresentação de um paciente com Covid-19 e a terapia médica orientada por diretrizes para IC não deve ser interrompida. O diabetes parece ser um fator de risco independente na Covid-19, porém a coexistência de outros fatores tais como idade avançada e obesidade aumentam o risco de má evolução nesses pacientes. Existe ainda a hipótese de um efeito diabetogênico potencial da Covid-19. A presença de dislipidemia parece aumentar o risco de infecções graves por Covid-19. Existem poucos estudos que avaliaram a presença de doença da artéria coronária (DAC) como fator de risco de Covid-19. Os pacientes com qualquer histórico de tabagismo são vulneráveis à Covid-19 grave e a piores resultados hospitalares. A doença Covid-19 em um paciente obeso pode representar uma amplificação dos processos inflamatórios e pior prognóstico. Apesar da sua alta prevalência, não há evidências atuais para afirmar que a hipertensão ou seu tratamento com inibidores de RAS contribuem para desfechos desfavoráveis em Covid-19, principalmente pela inconsistência dos achados, avaliações retrospectivas e a falta de metodologia rigorosa nos estudos.

**Descritores:** Fatores de Risco; Doenças Cardiovasculares; Covid-19.

### ABSTRACT

*The first reports from China revealed that cardiovascular disease, and risk factors such as hypertension and diabetes mellitus, were common pre-existing conditions in patients with Covid-19. The prevalence of these pre-existing conditions was higher in critically ill patients. Heart failure (HF) is a common disease that can be found at different stages in the presentation of a patient with Covid-19, and medical treatment, guided by HF guidelines, should not be interrupted. Diabetes appears to be an independent risk factor in Covid-19, but its coexistence with other factors, such as old age and obesity, increases the risk of poor outcomes in these patients. There is also the hypothesis of a potential diabetogenic effect of Covid-19. The presence of dyslipidemia appears to increase the risk of serious Covid-19 infections. Few studies have evaluated the presence of coronary artery disease as a risk factor for COVID. Patients with any history of smoking are vulnerable to severe Covid-19 and poorer hospital outcomes. Covid-19 disease in an obese patient may represent an amplification of inflammatory processes and a poorer prognosis. Despite its wide prevalence, there are no current evidence to affirm that hypertension, or its treatment with RAS inhibitors, contribute to unfavorable outcomes in Covid-19. This is mainly due to the inconsistency of the findings, retrospective assessments, and the lack of a rigorous methodology in the studies.*

**Keywords:** Risk Factors; Cardiovascular Diseases; Covid-19.

### INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos da China revelaram que a doença cardiovascular (DCV) e fatores de risco, como hipertensão e diabetes mellitus, eram condições pré-existentes comuns em pacientes com Covid-19, mas a definição de DCV usada em cada estudo foi muito imprecisa. A alta prevalência dessas comorbidades foi confirmada em estudos subsequentes.

É importante ressaltar que a prevalência dessas condições pré-existentes foi maior em pacientes críticos, como aqueles internados em unidade de terapia intensiva e naqueles que morreram.<sup>1</sup> (Tabela 1)

De forma importante, a insuficiência cardíaca (IC) é um estado de doença comum que pode ser encontrado em diferentes estágios durante a apresentação de um paciente com Covid-19.

A IC nova ou pré-existente no contexto de Covid-19 pode apresentar um conjunto de desafios únicos que pode complicar a apresentação, o tratamento e o prognóstico.

### INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Pacientes com DCV preexistente que desenvolvem Covid-19, têm resultados piores do que pacientes sem DCV, com uma mortalidade de 10,5% em comparação a 2,3% na população em geral.<sup>2,3</sup> Estudos iniciais que avaliaram as taxas de letalidade, os marcadores elevados de lesão cardíaca, como a troponina, levaram a um curso mais prolongado e crítico da doença, com alguns pacientes exibindo elevações extremas dos peptídeos natriuréticos e a causa de morte atribuída à insuficiência cardíaca (IC).<sup>4</sup>

Pacientes com IC correm risco especialmente elevado para lidar com infecções mais graves devido à imunidade reduzida, fragilidade geral e capacidade hemodinâmica também reduzida. Foi relatado que em pacientes com IC, os monócitos parecem produzir mais TNF-α e menos IL-10 do que indivíduos saudáveis, que em combinação com a

resposta inflamatória sistêmica generalizada associada a infecções graves por Covid-19 requer desempenho cardíaco aprimorado e alto débito cardíaco, algo que os pacientes com IC geralmente são incapazes.<sup>5</sup> Além disso, o estado inflamatório e a produção de citocinas secundárias à infecção aumentam a viscosidade e a coagulabilidade do sangue, causando disfunção endotelial e promovendo desequilíbrio eletrolítico e hemodinâmico.<sup>5,6</sup> (Figura 1)

Com base nos dados extraídos do Registro de Insuficiência Cardíaca de Yale<sup>7</sup> em 16 de abril de 2020, 900 pacientes, 3,4% do total de pacientes registrados (n = 26.703), foram testados para SARS-Cov-2. No geral, 206 (23%) eram Covid-19+. Em comparação com Covid-19 negativo, esses pacientes eram mais idosos, negros, tinham hipertensão, doença arterial coronariana e usavam menos bloqueadores de renina-angiotensina (p <0,05, todos). A maioria dos pacientes com Covid-19+ estavam amplamente agrupados em torno dos centros urbanos. O óbito ocorreu em 20% dos pacientes com Covid-19+, e a idade foi associada ao aumento do risco de morte (OR 1,92, IC 95% de 1,33–2,78; p <0,001). Entre os pacientes com

Tabela 1. Prevalência de comorbidades cardiovasculares em pacientes com Covid-19.

País	Número pacientes	Prevalência de comorbidade entre todos os pacientes (entre os pacientes que foram ventilados ou na UTI)			
		Doença Cardiovascular (%)	Hipertensão (%)	Diabetes (%)	Obesidade (%)
China	41	15 (23)	15 (15)	20 (8)	NR
China	138	14,5 (25)	31,2 (58,3)	10,1 (22,2)	NR
China	191	8 <sup>a</sup> (24) <sup>ab</sup>	30 (48) <sup>b</sup>	19 (31) <sup>b</sup>	NR
China	150	8,7 (19,1)	34,7 (42,6)	16,7 (17,6) <sup>b</sup>	NR
China	1.099	2,5 <sup>a</sup> (5,8)	15 (23,7)	7,4 (16,2)	NR
China	44.672	4,2 (22,7)	12,8 (39,7)	5,3 (19,7)	NR
Itália	1.591	NR (21)	NR (49)	NR (17)	NR
USA	393	13,7 <sup>a</sup> (19,2) <sup>a</sup>	50,1 (53,8)	25,2 (27,7)	35,8 (43,4)
USA	5.700	11,1 <sup>a</sup> (NR)	56,6 (NR)	33,8 (NR)	41,7 (NR)

A prevalência de comorbidade entre pacientes críticos é mostrada entre parênteses. <sup>a</sup>Prevalência de doença arterial coronariana, especificamente. <sup>b</sup>Prevalência de comorbidade entre pacientes que morreram. Covid-19, doença coronavírus 2019; UTI, unidade de terapia intensiva; NR, não relatado. Adaptado de Nishiga et al.<sup>1</sup>

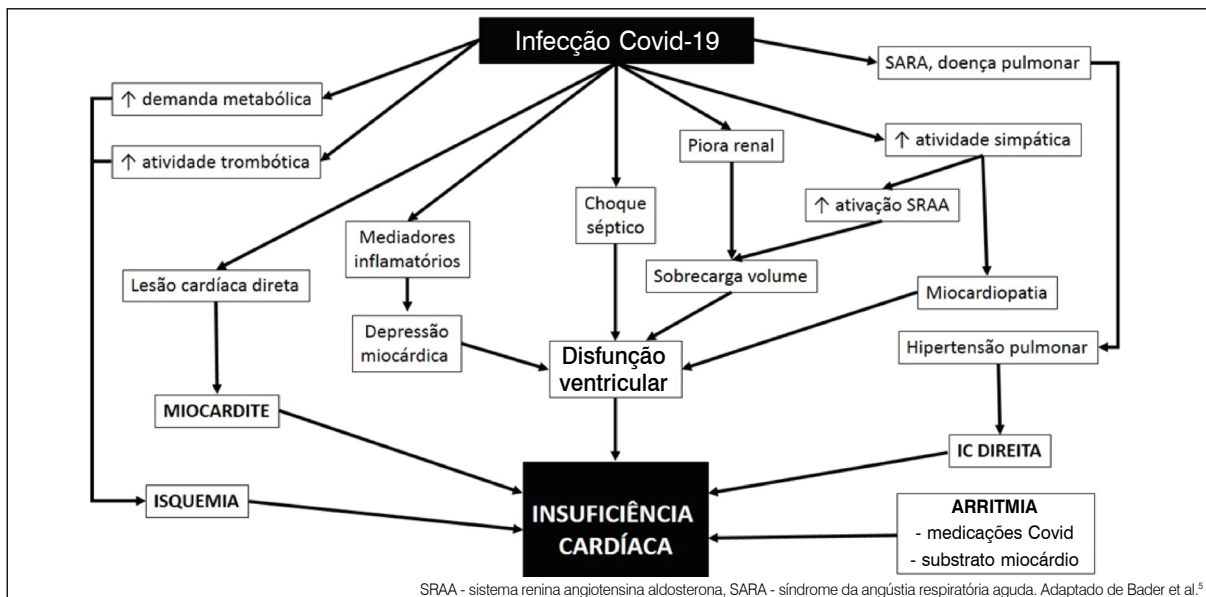


Figura 1. Vários mecanismos que podem ser responsáveis pelo desencadeamento ou agravamento da IC.

Covid-19+ com idade  $\geq 85$  anos, a taxa de hospitalização foi de 87% e de morte de 36%. Chama a atenção que nesta grande coorte de pacientes com IC, apenas uma pequena proporção foi submetido a testes para Covid-19, eram negros com múltiplas comorbidades e agrupados em comunidades de baixo nível socioeconômico. Além disso, pacientes idosos com Covid-19+ tinham grande probabilidade de serem internados no hospital e apresentaram altas taxas de mortalidade.

Outro estudo usou os antecedentes pessoais para explicar o porquê da mortalidade ter sido tão elevada no norte da Itália durante a pandemia, chamando os seguintes fatores de risco Covid-19, velhice, doença pulmonar e IC como o quarteto fatal.<sup>8</sup>

Em uma análise retrospectiva de 134 pacientes com IC que foram hospitalizados, 40 (29,9%) tinham infecção concomitante por Covid-19 e tiveram uma mortalidade hospitalar significativamente aumentada (50,0% vs. 10,6%; RR de 4,70 e IC de 95% de 2,42-9,12;  $p < 0,001$ ).<sup>9</sup>

Em recente metanálise, pacientes com IC apresentaram risco aumentado de desfechos desfavoráveis, como hospitalização e morte por Covid-19. Observou-se diferença significativa na mortalidade entre pacientes com e sem IC, sendo que aqueles com IC apresentam maiores taxas de mortalidade (OR de 3,46, IC 95% de 2,52-4,75;  $p < 0,001$ ). Esses achados provavelmente decorrem da redução das reservas fisiológicas em pacientes com IC. A mortalidade de pacientes com IC acompanhada de infecção por SARS-Cov-2 é maior do que a de pacientes com influenza (OR 1,66, IC 95% de 1,44-1,91;  $p < 0,001$ ), mas menor do que a de pacientes com MERS-Cov (OR 3,46, IC 95% de 2,52-4,75;  $p < 0,001$  vs OR 12,981, IC 95% de 1.324-127.313;  $p = 0,025$ ). Portanto, se a vacina SARS-Cov-2 estiver disponível e for eficaz, os pacientes com IC devem ser priorizados para serem vacinados.<sup>10</sup>

Os pacientes com IC preexistente merecem nossa atenção agora mais do que nunca, pois sofrem de diminuição das reservas circulatórias e fisiológicas, o que os leva a um curso mais grave da doença.<sup>10</sup> Os pacientes devem ser encorajados a procurar atendimento médico no cenário de exacerbações agudas e não evitar avaliações pessoais por medo de Covid-19. Seguindo as diretrizes nacionais e internacionais deverá ser reforçada a continuação dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina/bloqueadores do receptor da angiotensina e a otimização contínua da terapia médica orientada por diretrizes durante a Covid-19.<sup>11,12</sup> O número de pacientes hospitalizados por piora da IC ou com diagnóstico de IC de início recente foi significativamente reduzido após o bloqueio social, mas ainda não impactou na mortalidade em pacientes com IC em nível populacional.<sup>13</sup>

É necessário haver mensagens claras para os médicos e pacientes que fazem avaliações presenciais regulares de que as investigações para os pacientes de alto risco não podem ser adiadas. Essa maior conscientização será crucial para prevenir a consequência não intencional do aumento provável de mortes por IC.

### Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Pode haver uma relação entre Covid-19 e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). O SARS-Cov-2 pode causar ICFEP, pode desmascarar uma ICFEP subclínica ou pode exacerbar uma ICFEP existente.

A infecção por Covid-19 pode estar associada a ICFEP por meio de várias vias: infiltração viral direta, inflamação ou fibrose cardíaca. A avaliação ecocardiográfica durante a hospitalização por Covid-19 demonstrou fração de ejeção primariamente preservada com dois achados principais: anormalidades do ventrículo direito e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.<sup>14</sup> Além da fisiopatologia integrada, Covid-19 e ICFEP compartilham perfis de risco cardiometabólico, como envelhecimento, obesidade e diabetes, com aumento no risco de infecção por Covid-19. A Covid-19 deve ser reconhecida como um fator de risco potencial para ICFEP, estimulando a triagem e o tratamento para prevenir uma progressão adicional e desfechos adversos individuais e aliviar o aumento da morbidade, mortalidade e disparidades relacionadas à ICFEP.<sup>14</sup>

### Insuficiência cardíaca aguda

Além das complicações trombóticas arteriais e venosas que se apresentam como síndromes coronárias agudas (SCA) e tromboembolismo venoso (TEV), a miocardite desempenha um papel importante em pacientes com insuficiência cardíaca aguda (ICA). A ICA pode complicar o curso clínico da Covid-19, principalmente em casos graves e os mecanismos subjacentes da ICA e Covid-19 podem incluir isquemia miocárdica aguda, infarto ou inflamação (miocardite), síndrome da angústia respiratória do adulto (ARDS), lesão renal aguda e hipervolemia, cardiomiopatia induzida por estresse, miocardite e taquiarritmia. A pneumonia por Covid-19 pode levar ao agravamento do estado hemodinâmico devido à hipoxemia, desidratação e hipoperfusão. A apresentação clínica, as comorbidades cardiovasculares preexistentes e os achados de imagem do tórax sugestivos de ICA (por exemplo, cardiomegalia e/ou derrame pleural bilateral) são de extrema importância. Níveis significativamente elevados de peptídeos natriuréticos (BNP/NT-proBNP) também sugerem ICA. O uso prudente da ecocardiografia transtorácica (ETT) pode ser considerado, com atenção para evitar a contaminação do paciente, do pessoal e/ou do equipamento. A mesma estratégia de tratamento para ICA pode ser aplicada em pacientes com e sem Covid-19. Os dados sobre ICA com Covid-19 são escassos. Em um estudo, 23% de todos os pacientes hospitalizados desenvolveram IC, enquanto a prevalência de IC foi significativamente maior nos casos fatais em comparação aos sobreviventes (52% vs. 12%,  $p < 0,0001$ ).<sup>15</sup>

Em outro estudo retrospectivo, foram analisados 3.080 pacientes consecutivos com infecção confirmada por Covid-19 e acompanhamento por pelo menos 30 dias. Pacientes com IC prévia tiveram taxas de mortalidade mais altas (48,7% vs. 19,0%;  $p < 0,001$ ). Em contraste, 77 pacientes (2,5%) foram diagnosticados com ICA, que na grande maioria dos casos (77,9%) se desenvolveu em pacientes sem história prévia de IC. Os pacientes que desenvolveram ICA tiveram mortalidade significativamente maior (46,8% vs. 19,7%;  $p < 0,001$ ). Além disso, a retirada de betabloqueadores, antagonistas do receptor mineralocorticoide e inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina foi associada a um aumento significativo na mortalidade hospitalar.<sup>16</sup>

A luz do conhecimento atual, a terapia médica orientada por diretrizes para IC não deve ser interrompida por questões



teóricas, mas sim baseada na tolerância e apresentação clínica. Em relação aos pacientes com IC em terapias avançadas, incluindo aqueles com transplante cardíaco, que podem ter um curso clínico mais grave e com altas taxas de complicações quando comparado a população em geral, deverá haver o envolvimento dos membros da equipe de IC avançada no tratamento geral e até para indicar a redução dos imunossuppressores, como micofenolato e azatioprina, nas apresentações moderadas a graves de Covid-19. No caso de pacientes com dispositivos de assistência ventricular (DAV), embora a imunidade celular tenha sido relatada como comprometida entre os receptores de DAV de longa duração, não há evidências claras sugerindo que eles têm risco aumentado de adquirir o vírus.<sup>5</sup>

Finalmente, a Covid-19 representa um desafio clínico para os pacientes com IC, estes são pouco testados, a lesão cardíaca é um importante preditor de prognóstico de resultados ruins e o tratamento de pacientes com IC deve ser reavaliado cuidadosamente de acordo com a condição clínica decorrente da infecção. Questões que necessitam mais pesquisas incluem se o vírus SARS-Cov-2 exerce ação direta ou indireta no tecido miocárdico, se existem opções melhores ou piores de medicamentos para IC entre pacientes com Covid-19 e se existem implicações a longo prazo da infecção por SARS-Cov-2 para pacientes com IC.

## DIABETES - PREVALÊNCIA

Já foi amplamente demonstrado que o diabetes confere maior risco de infecções, especialmente aquelas que acometem as vias respiratórias.<sup>17</sup>

Entretanto, em relação ao Covid-19, a prevalência de diabetes em pacientes infectados pelo coronavírus não foi maior do que a na população geral, conforme, relatado em vários estudos chineses incluindo uma metanálise.<sup>18</sup>

Esses mesmos estudos demonstraram que a prevalência de diabetes aumentou muito nas formas graves de Covid-19.

Guan et al., demonstraram que a prevalência de diabetes em 1.590 pacientes chineses com Covid-19 foi de 8,2%, número semelhante à prevalência de diabetes na China. No entanto, a prevalência de diabetes subiu para 34,6% em pacientes com as formas graves do Covid-19.<sup>18</sup>

Em um estudo de coorte prospectivo de pacientes com Covid-19 de Nova York, a prevalência de diabetes foi maior em pacientes que necessitaram internação quando comparados aos que fizeram tratamento domiciliar (34,7% vs 9,7%).<sup>19</sup>

Outros estudos mostraram que o diabetes levou ao maior risco de morte, internação em Unidade de Terapia Intensiva, alterações dos exames laboratoriais e formas graves de pneumonia.<sup>20,21</sup>

A grande maioria dos pacientes Covid-19 analisados nos estudos, incluindo todos os citados até agora tinham diabetes tipo 2. Até o momento existem poucos dados avaliando o prognóstico de pacientes com Covid-19 e diabetes tipo 1.

Um estudo de coorte populacional do Reino Unido demonstrou que pacientes com diabetes tipo 1 também tiveram risco aumentado de mortalidade hospitalar quando comparados à população geral sem diabetes conhecido. Os investigadores não relataram os dados de pacientes com diabetes tipo 1 com 49 anos ou menos porque a amostra era tão pequena que poderia haver quebra de privacidade se esses dados fossem divulgados.<sup>22</sup>

Apesar dos dados limitados nesta população, é provável que o diabetes tipo 1 tenha implicações prognósticas negativas em pacientes com Covid-19 como é visto em outras infecções.

## Comorbidades

Embora o diabetes pareça ser um fator de risco independente no Covid-19, a coexistência de outros fatores tais como idade avançada e obesidade aumentam o risco de má evolução nesses pacientes. A relação entre esses fatores de risco é complexa e o impacto de cada um deles varia com a população estudada.

A prevalência de diabetes aumenta com a idade, tanto na população em geral quanto nos pacientes com Covid-19. A idade média dos pacientes diabéticos com Covid-19 é maior do que naqueles sem diabetes.

Em um estudo em Covid-19, os pacientes com diabetes eram pelo menos 10 anos mais velhos do que pacientes sem diabetes. A idade avançada foi associada a maior probabilidade de internação e morte, tanto nos diabéticos quanto nos não diabéticos.<sup>22</sup>

Em um estudo retrospectivo de pacientes com Covid-19, aqueles que tinham diabetes tiveram maior prevalência de hipertensão arterial, doença cardiovascular e doença cerebrovascular do que aqueles sem diabetes (56,9% vs 28,8%, 20,9% vs 11,1% e 7,8% vs 1,3%, respectivamente). Analisando os diabéticos desse estudo demonstrou-se que os casos que vieram a óbito tiveram uma prevalência maior de comorbidades do que os sobreviventes (hipertensão 83,9% vs 50,0%; doença cardiovascular 45,2% vs 14,8%; doença cerebrovascular 16,1% vs 5,7%; doença pulmonar crônica 12,9% vs 3,3%; e doença renal crônica 6,5% vs 3,3%). Nos pacientes diabéticos deste estudo a hipertensão arterial, doença cardiovascular e doença pulmonar crônica foram fatores de risco independentes para morte hospitalar.<sup>23</sup>

No estudo Coronado a taxa de filtração glomerular estimada na admissão ao hospital de 60 mL / min por 1.73 m<sup>2</sup> ou menos foi um preditor independente de morte precoce em pacientes com diabetes.<sup>24</sup>

## Complicações metabólicas do Covid-19

O impacto da hiperglicemia no risco das formas mais graves de Covid-19 em pacientes diabéticos não foi bem estudado. Sabe-se que a hiperglicemia pode prejudicar as defesas do hospedeiro e que o diabetes mal controlado é um fator de risco para infecção em geral. Como o Covid-19 pode gerar uma intensa resposta inflamatória, é difícil saber se a hiperglicemia nesses pacientes é causa ou consequência de doença grave. Poucos estudos avaliaram se pacientes diabéticos que mantinham um bom controle glicêmico antes da infecção por Covid-19 tiveram melhor evolução sobre o risco de infecção grave.

Um estudo do Reino Unido em pacientes diabéticos antes e durante a pandemia mostrou que o risco de mortalidade foi maior com hemoglobina glicada (A1C) > 7,5 por cento e aumentou conforme os níveis de A1C aumentaram. Em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2, índices de massa corporal (IMC) acima de 40 kg/m<sup>2</sup> também foi associada ao aumento da mortalidade por Covid-19.<sup>25</sup>

A interação entre Covid-19 e diabetes é complexa e parece ser bidirecional. Já está bem demonstrado que os

desfechos do Covid-19 são mais graves em pessoas com diabetes, mas relatos recentes sugerem que o Covid-19 pode precipitar complicações metabólicas agudas, como cetoacidose, hiperglicemia, hiperglicemia e novos casos de diabetes tipo 1.<sup>25,26</sup>

Os mecanismos de base para essas alterações são obscuros, e vem sendo investigado o papel do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) neste processo.

É sabido que o vírus que causa Covid-19, denominado síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-Cov-2), liga-se aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que são expressos nos principais órgãos e tecidos metabólicos, incluindo células beta pancreáticas, adiposas tecido, intestino delgado e rins.

Potencialmente, o tropismo SARS-Cov-2 para células  $\beta$  pode levar a danos celulares e a um comprometimento na secreção de insulina, desencadeando hiperglicemia e cetoacidose.<sup>27</sup>

É plausível que o SARS-Cov-2 possa causar alterações pleiotrópicas do metabolismo da glicose que podem complicar a fisiopatologia do diabetes preexistente ou levar a novos mecanismos de doença.

Todos esses relatos dão suporte para a hipótese de um efeito diabetogênico potencial de Covid-19, além da resposta ao estresse bem conhecida associada a doenças graves. No entanto, devido à história muito curta de infecção humana com SARS-Cov-2, muita coisa ainda precisa ser esclarecida.

## DISLIPIDEMIA

Desde o início da pandemia, vários estudos demonstraram que doença cardiovascular subjacente, diabetes e hipertensão arterial aumentam a morbimortalidade da Covid-19.<sup>28</sup> No entanto, até o momento, poucos estudos foram realizados para avaliar o impacto da dislipidemia na evolução e prognóstico dos pacientes acometidos pelo coronavírus.

A escassez de estudos nesse cenário pode ser devido à dificuldade de definição de dislipidemia ao contrário do que ocorre nos demais fatores de risco, tais como diabetes, hipertensão e obesidade. Além disso, existem relatos de pacientes que apresentaram rápidas mudanças no perfil lipídico em resposta à infecção por Covid-19 e à progressão da doença.<sup>29</sup> Sendo assim, pode haver diferença da presença de dislipidemia antes e depois do diagnóstico de Covid-19.

Os estudos realizados abordando a dislipidemia na Covid-19 foram em sua maioria estudos "in vitro" ou observacionais, não desenhados de forma apropriada para dar uma resposta definitiva a essa questão.

Uma metanálise<sup>30</sup> e uma revisão sistemática<sup>31</sup> foram avaliadas em conjunto em um estudo "Umbrella review" realizada por Young et al.,<sup>32</sup> incluindo 7951 pacientes positivos para o SARS-Cov-2.

Os autores aplicaram os critérios *MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR 2) e o sistema GRADE que avaliam a qualidade da evidência, que foi baixa nos dois estudos. Entre os problemas encontrados estavam a inclusão de estudos de metodologia totalmente diferentes, tais como estudo "in vitro" e experimentais, estudos observacionais e estudos intervencionistas, entre outros.

A revisão sistemática realizada por Zaki et al.,<sup>31</sup> avaliou a relação de várias comorbidades com a gravidade do Covid-19,

tais como hipertensão, diabetes, colesterol alto e câncer. Dos oito estudos que, segundo os autores, analisaram níveis elevados de colesterol, apenas três estudos observacionais foram incluídos e todos eles foram conduzidos na China. Dois desses estudos não confirmaram a presença ou ausência de dislipidemia nos prontuários dos pacientes e no único estudo que foi descrita a presença de dislipidemia, a sua relação com a gravidade não foi investigada.

Em todos os estudos, vários perfis lipídicos foram testados no momento da admissão. Entre os sete estudos incluídos na metanálise de Hariyanto e Kurniawan<sup>25,32</sup> um único estudo especificou que o perfil lipídico basal dos pacientes foi analisado.

A prevalência de dislipidemia nesses estudos variou muito. Nos estudos realizados na China, Hong Kong e Coreia,<sup>33,34</sup> a prevalência de dislipidemia foi muito menor do que nos outros estudos e variou entre 1 a 10%. No estudo norte-americano<sup>35</sup> a prevalência foi 32,5%, e no estudo francês<sup>36</sup> foi 28%.

Diante de todas essas limitações os autores decidiram realizar uma nova metanálise para analisar a relação entre dislipidemia e a gravidade de Covid-19 quantitativamente. Foram incluídos oito estudos, sendo sete deles da metanálise de Hariyanto e Kurniawan<sup>32</sup> e o único estudo da revisão de Zaki et al.,<sup>33</sup> que descreveu a presença de dislipidemia subjacente. Esse estudo confirmou a relação entre dislipidemia e gravidade do Covid-19.

Entretanto, os autores advertem que esta nova metanálise pode ter uma limitação importante porque pode ser que todos os estudos incluídos nas duas análises sistemáticas não puderam ser analisados.

Concluindo, o número de estudos que avaliaram a relação entre dislipidemia e gravidade da Covid-19 é pequeno e de baixa qualidade. As duas revisões tinham várias falhas críticas, tornando a revisão guarda-chuva bastante limitada.

Embora seja difícil chegar a uma conclusão definitiva, os dados existentes até agora sugerem que pacientes com história de dislipidemia podem ter um risco aumentado de infecções graves por Covid-19 e que a dislipidemia pode, potencialmente, desempenhar um papel na gravidade dessa patologia.

Estudos desenhados especificamente para avaliar essa questão são necessários para que tenhamos resultados confiáveis. Entretanto, mesmo com a falta de evidências mais robustas sobre esse assunto, a dislipidemia deve ser considerada como outro fator importante nos modelos de estratificação de risco para Covid-19.

## DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

É bem aceito que as infecções respiratórias - por exemplo, influenza A/B e infecções prévias da síndrome respiratória aguda grave (SARS) - estão associadas a eventos cardiovasculares, arritmias cardíacas e, especialmente, síndromes coronárias agudas (SCA). Foi proposto que um estado pró-inflamatório que leva à instabilidade da placa e ao estado pró-trombótico (infarto do miocárdio tipo 1) ou uma incompatibilidade entre o suprimento e/ou demanda de oxigênio relacionada com insuficiência respiratória (predominantemente hipoxemia) e doenças infecciosas (infarto do miocárdio tipo 2) para explicar estes vínculos. Mecanismos semelhantes foram postulados para explicar o

início da lesão miocárdica em relação à infecção por síndrome respiratória aguda grave pelo SARS-Cov-2, embora um efeito miocárdico direto “semelhante à miocardite”, potencialmente associado a arritmias cardíacas clinicamente relevantes, não foi completamente descartado.<sup>37</sup>

Existem poucos estudos que avaliaram a presença de doença arterial coronária (DAC) como fator de risco. Um estudo com total de 674 pacientes Covid-19, 112 (16,6%) tinham história estabelecida de DAC, a lesão miocárdica ocorreu em 43,8% dos pacientes com DAC vs. 14,4% dos pacientes sem DAC, conforme elevação da troponina cardíaca de alta sensibilidade na admissão ou durante a hospitalização. A taxa de mortalidade na coorte DAC foi quase três vezes maior. Após o ajuste para a gravidade da doença, a lesão miocárdica foi associada à mortalidade intra-hospitalar no grupo sem DAC, mas não em pacientes com DAC. Os pacientes com DAC e Covid-19 apresentaram alta taxa de mortalidade. A lesão miocárdica pode ser um espectador em pacientes com DAC e Covid-19, enquanto nos pacientes sem DAC, a lesão miocárdica teve um papel prognóstico significativo.<sup>37</sup> Outro estudo com 355 pacientes, 78 (22%) com DAC e Covid-19, pacientes com DAC tiveram mortalidade hospitalar significativamente maior (31% vs 20%,  $P = 0,046$ ) e necessidade de terapia de substituição renal (33% vs 11%,  $p < 0,0001$ ) em comparação com o grupo sem DAC. No entanto, apenas a idade foi significativamente associada à mortalidade na população geral após o ajuste para dados demográficos e comorbidades, enquanto a presença de DAC não foi independentemente associada à mortalidade, sugerindo que outros fatores podem desempenhar um papel maior no aumento da mortalidade e desfechos piores nestes pacientes.<sup>38</sup>

No cenário da Covid-19, os dados recentes sugerem que a prevalência de lesão miocárdica em pacientes com Covid-19 variaram entre 7% e 36%, e de acordo com o artigo da Sociedade Europeia de Imagem Cardiovascular publicado recentemente, a investigação diagnóstica de pacientes Covid-19 com lesão miocárdica deve ser guiada pela probabilidade pré-teste de DAC com base em sintomas, idade, sexo, fator de risco cardiovascular e história prévia de DAC.<sup>39</sup> Durante a pandemia de SARS-Cov-2, a tomografia coronária pode ser usada como uma modalidade de imagem não invasiva para excluir alterações do parênquima pulmonar, permeabilidade das artérias pulmonares e coronárias e danos ao miocárdio.<sup>39</sup>

## TABAGISMO

Fumar causa inflamação do epitélio pulmonar ao liberar citocinas e prejudicar a depuração mucociliar. É também o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de DCV (duas a quatro vezes mais probabilidade do que os não fumantes) e pulmonares, além de aumentar os riscos de outros fatores de risco para Covid-19.<sup>40</sup> Na maior metanálise publicada até agora com 47 estudos e 32.849 pacientes hospitalizados com Covid-19, 8.417 (25,6%) relataram histórico de tabagismo, compreendendo 1.501 fumantes atuais, 5.676 ex-fumantes e 1240 fumantes não especificados. Os fumantes atuais tiveram um risco aumentado de Covid-19 grave (razões de risco [RR]: 1,80; intervalo de confiança de 95% [IC]: 1,14-2,85;  $p = 0,012$ ) e Covid-19 grave ou crítico (RR: 1,98; CI: 1,16-3,38;

$p = 0,012$ ). Pacientes com histórico de tabagismo tiveram um risco significativamente aumentado de Covid-19 grave (RR: 1,31; IC: 1,12-1,54;  $p = 0,001$ ), Covid-19 grave ou crítico (RR: 1,35; IC: 1,19-1,53;  $p < 0,0001$ ), mortalidade hospitalar (RR: 1,26; IC: 1,20-1,32;  $p < 0,0001$ ), progressão da doença (RR: 2,18; IC: 1,06-4,49;  $p = 0,035$ ) e necessidade de ventilação mecânica (RR: 1,20; CI: 1,01-1,42;  $p = 0,043$ ). Pacientes com qualquer histórico de tabagismo são vulneráveis a Covid-19 grave e a piores resultados hospitalares. Na ausência de terapias direcionadas atuais, estratégias preventivas e de suporte para reduzir a morbidade e mortalidade em fumantes e ex-fumantes são cruciais.<sup>41</sup>

## HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Desde o surgimento da pandemia, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e algumas classes de tratamentos anti-hipertensivos têm sido colocados como fatores de risco para complicações relacionadas à Covid-19. No entanto, como veremos a seguir, ambas as situações são passíveis de críticas e problemas metodológicos.

### HAS *per se* é um fator de risco para a Covid-19?

Como já amplamente divulgado e documentado na literatura, pacientes idosos apresentam alto risco de complicações relacionadas ao Covid-19 e são um grupo para o qual o distanciamento social foi identificado como prioridade máxima.<sup>42</sup> No entanto, o envelhecimento também é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de HAS.<sup>43</sup> De fato, há um aumento progressivo na prevalência de hipertensão em paralelo à estratificação por idade.<sup>44</sup> De acordo com estatísticas populacionais, a prevalência de hipertensão pode chegar a > 60% em idosos.<sup>44</sup> Neste cenário, é razoável esperar que a HAS seja um “ator” frequente nas estatísticas sobre complicações e mortes por Covid-19.<sup>45</sup>

Uma análise retrospectiva recente da China que incluiu 1590 pacientes hospitalizados de 575 hospitais sugeriu um potencial da HAS como uma comorbidade importante no Covid-19.<sup>18</sup> Os autores avaliaram o risco de resultados adversos graves (o desfecho composto consistiu na admissão à unidade de terapia intensiva, ventilação invasiva ou morte) estratificada pelas comorbidades. Após o ajuste para idade e tabagismo, a doença pulmonar obstrutiva crônica, o diabetes, a presença de tumores e a HAS foram fatores de risco para o desfecho composto. No entanto, como as comorbidades foram autorizadas pelos pacientes na admissão,<sup>18</sup> esses resultados devem ser interpretados com cautela pois a frequência reportada de HAS foi abaixo do que é reportado na população chinesa. Neste sentido, é concebível que vários pacientes não estejam cientes de seu estado de HAS.

Outro ponto relevante neste contexto é o potencial papel inflamatório que existe na HAS. De fato, evidências crescentes sugerem o envolvimento potencial de respostas imunes inatas (células natural killer e células T  $\gamma/\delta$ ) e adaptativas (linfócitos B e T, bem como dendríticas e monócitos/macrófagos) na patogênese da HAS. A inflamação vascular é a via mais comum, favorecendo a remodelação arterial e o aumento da pressão arterial.<sup>46</sup> No entanto, a relevância clínica desses achados ainda não está clara. Apesar do uso de drogas imunossupressoras direcionadas a linfócitos que

comprovadamente atenuam a hipertensão experimental<sup>47</sup> e humana,<sup>47</sup> a falta de dados consistentes e de grandes estudos impede quaisquer indicações atuais para o tratamento da HAS. A inconsistência dos achados, avaliações retrospectivas e a falta de metodologia rigorosa nos estudos faz com que a HAS *per se* ainda seja muito questionada na literatura como um fator independente para pior desfecho.<sup>48</sup>

### O tipo de anti-hipertensivo influencia na evolução da Covid-19?

Este tema foi motivo de extensa discussão na literatura, motivada pela principal forma pela qual o SARS-Cov-2 consegue entrar e conseqüentemente multiplicar nas células. A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) é a proteína que facilita a entrada dos vírus tipo SARS-COV nas células.<sup>49,50</sup> Teoricamente, o aumento da expressão da ECA-2 pode ser potencialmente prejudicial para a infecção por Covid-19. Até o momento, não há evidência definitiva de que a HAS esteja associada com o aumento da expressão de ACE2 e se essa expressão pode contribuir para resultados desfavoráveis na Covid-19.<sup>51</sup> Outro ponto relevante é o fato de que os inibidores da ECA não atual diretamente na ECA-2 o que torna pouco provável qualquer risco associado ao uso dos iECAs. Já os bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRAs) demonstraram regular positivamente a ECA 2 em animais experimentais,<sup>52,53</sup> mas esses achados não parecem se traduzir em observações clínicas, incluindo no cenário de Covid-19. Dando suporte a estas argumentações, diversos estudos observacionais, incluindo dois grandes coortes publicadas simultaneamente no *New England Journal of Medicine* mostraram que pacientes em uso de iECAs, BRAs e outras classes de anti-hipertensivos não foram associados com maior probabilidade de adquirirem a Covid-19<sup>54</sup> nem de apresentarem pior evolução pela doença.<sup>55</sup>

Em conclusão, não há suporte científico atual para afirmar que a hipertensão ou seu tratamento com inibidores de RAS contribuem para desfechos desfavoráveis em Covid-19. Estudos randomizados concluídos ou em andamento (incluindo o estudo brasileiro BRACE CORONA) vão responder de forma definitiva esta importante questão.<sup>48</sup>

### OBESIDADE

A obesidade é uma condição cada vez mais frequente na Sociedade com múltiplas repercussões e impacto prognóstico.<sup>56</sup> De fato, o excesso de gordura visceral ativa uma série de mecanismos incluindo o aumento da atividade simpática, ativação do sistema renina angiotensina, resistência à insulina, fenômenos pró-trombóticos, secreção excessiva de adipocinas pró-inflamatórias por adipócitos e macrófagos levando a um baixo grau estado inflamatório sistêmico.<sup>56</sup> Baseado nesta fisiopatologia, a presença da infecção pela Covid-19 em um paciente obeso pode representar uma amplificação destes processos pela evidente exacerbação inflamatória observada em muitos pacientes com formas graves pela Covid-19.<sup>57</sup>

Neste sentido, diversos estudos observacionais e metanálises tem consistentemente reportado uma pior evolução pela Covid-19 nos pacientes obesos.<sup>58,59</sup> Em um recente estudo na cidade de Nova York, os autores demonstraram que o risco de um paciente evoluir com necessidade de ventilação mecânica e óbito cresceu em paralelo ao grau de obesidade.<sup>60</sup>

### CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

### REFERÊNCIAS

1. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. Covid-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):543-58.
2. 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;323(13):1239-42.
3. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
5. Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and Covid-19. *Heart Fail Rev.* 2020;1-10.
6. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol.* 2016;1(3):274-81.
7. Caraballo C, McCullough M, Fuery MA, Chouairi F, Keating C, Ravindra NG, et al. Covid-19 infections and outcomes in a live registry of heart failure patients across an integrated health care system. *PLoS One.* 2020;15(9):e0238829.
8. Calcaterra G, Bassareo PP, Barilla F, Sergi D, Chiochi M, Romeo F, et al. The Deadly Quartet (Covid-19, old age, lung disease, and heart failure) explain why coronavirus-related mortality in northern Italy was so high. *Curr Cardiol Rev.* 2020; Ahead of Print
9. Chatrath N, Kaza N, Pabari PA, Fox K, Mayet J, Barton C, et al. The effect of concomitant Covid-19 infection on outcomes in patients hospitalized with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;1-5
10. Yonas E, Alwi I, Pranata R, Huang I, Lim MA, Gutierrez EJ, et al. Effect of heart failure on the outcome of Covid-19 — A meta analysis and systematic review. *Am J Emerg Med.* [Internet]. 2020; Ahead of Print
11. Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z, Adamo M, Ambrosio G, Anker SD, et al. Management of heart failure patients with Covid-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(6):941-956.
12. Departamento de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Posicionamento do DEIC/SBC, sobre inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e Coronavírus (Covid-19). [Internet]. 2020.
13. Andersson C, Gerds T, Fosbøl E, Phelps M, Andersen J, Lamberts M, et al. Incidence of New-Onset and Worsening Heart



- Failure Before and After the Covid-19 Epidemic Lockdown in Denmark: A Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail*. 2020;13(6):e007274.
14. Freaney PM, Shah SJ, Khan SS. Covid-19 and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA*. 2020; Ahead of Print.
  15. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the Covid-19 Pandemic [Internet]. European Society for Cardiology. 2020.
  16. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, Iniesta AM, Castrejón-Castrejón S, Marco-Clement I, et al. Heart Failure in Covid-19 Patients: Prevalence, Incidence And Prognostic Implications. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2020; Ahead of Print
  17. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*. 2003;289(21):2801-9.
  18. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, Liang H-R, Chen Z-S, Li Y-M, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547
  19. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City. *BMJ*. 2020;20087794
  20. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with Covid-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol*. 2020;127:104354.
  21. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for Covid-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):823-33.
  22. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and Covid-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1399-407.
  23. Shi Q, Zhang X, Jiang F, Zhang X, Hu N, Bimu C, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of Covid-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1382-91.
  24. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with Covid-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500-15.
  25. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. Covid-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020; Ahead of Print
  26. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes *mellitus*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108166.
  27. Riddle MC, Buse JB, Franks PW, Knowler WC, Ratner RE, Selvin E, et al. Covid-19 in People With Diabetes: Urgently Needed Lessons From Early Reports. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1378-81.
  28. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, et al. Is diabetes *mellitus* associated with mortality and severity of Covid-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):535-45.
  29. Li Y, Zhang Y, Dai M, Shen M, Zhang J, Cui Y, et al. Changes in lipid metabolism in patients with severe Covid-19. *Research Square*. Forthcoming de 2020;(Preprint).
  30. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (Covid-19) infection. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1463-5.
  31. Zaki N, Alashwal H, Ibrahim S. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with Covid-19 disease severity and fatality: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. outubro de 2020;14(5):1133-42.
  32. Choi GJ, Kim HM, Kang H. The Potential Role of Dyslipidemia in Covid-19 Severity: an Umbrella Review of Systematic Reviews. *J Lipid Atheroscler*. 2020;9(3):435-48.
  33. Chang MC, Park Y-K, Kim B-O, Park D. Risk factors for disease progression in Covid-19 patients. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):445.
  34. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-Cov-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):565-74.
  35. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.
  36. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-Cov-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-9.
  37. Schiavone M, Gasperetti A, Mancone M, Kaplan AV, Gobbi C, Mascioli G, et al. Redefining the Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin in Covid-19 Patients: The Importance of Concomitant Coronary Artery Disease. *J Clin Med*. 2020;9(10):3263.
  38. Peterson E, Lo KB, DeJoy R, Salacup G, Pelayo J, Bhargav R, et al. The relationship between coronary artery disease and clinical outcomes in Covid-19: a single-center retrospective analysis. *Coron Artery Dis*. 2020; Ahead of Print
  39. Cosyns B, Lochy S, Luchian ML, Gimelli A, Pontone G, Allard SD, et al. The role of cardiovascular imaging for myocardial injury in hospitalized Covid-19 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2020;jeaa136.
  40. Sifat AE, Nozohouri S, Villalba H, Vaidya B, Abbruscato TJ. The Role of Smoking and Nicotine in the Transmission and Pathogenesis of Covid-19. *J Pharmacol Exp Ther*. 2020; Ahead of Print.
  41. Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, Dutt A, Seed PT, Khajuria A. The effect of smoking on Covid-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;jmv26389.
  42. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
  43. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-115.
  44. Zhang Y, Moran AE. Trends in the Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among Young Adults in the United States, 1999 to 2014. *Hypertension*. 2017;70(4):736-42.
  45. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-Cov-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-5.
  46. Caillon A, Schiffrin EL. Role of Inflammation and Immunity in Hypertension: Recent Epidemiological, Laboratory, and Clinical Evidence. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(3):21.
  47. Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Gordon K, Rincón J, Chávez M, et al. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from angiotensin II exposure. *Kidney Int*. 2001;59(6):2222-32.
  48. Drager LF, Pio-Abreu A, Lopes RD, Bortolotto LA. Is Hypertension a Real Risk Factor for Poor Prognosis in the Covid-19 Pandemic? *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(6):43.

- 
49. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–4.
50. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn JH, Moore MJ, Luo S, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J*. 2005;24(8):1634–43.
51. Patel SK, Velkoska E, Freeman M, Wai B, Lancefield TF, Burrell LM. From gene to protein-experimental and clinical studies of ACE2 in blood pressure control and arterial hypertension. *Front Physiol*. 2014;5:227.
52. Wang X, Ye Y, Gong H, Wu J, Yuan J, Wang S, et al. The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang(1-7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;97:180–90.
53. Soler MJ, Ye M, Wysocki J, William J, Lloveras J, Battle D. Localization of ACE2 in the renal vasculature: amplification by angiotensin II type 1 receptor blockade using telmisartan. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(2):F398–405.
54. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2441–8.
55. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2431–40.
56. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1492.
57. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, et al. Obesity - a risk factor for increased Covid-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep*. 2020;22(1):9–19.
58. Mesas AE, Caverro-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Sarriá Cabrera MA, Maffei de Andrade S, Sequí-Dominguez I, et al. Predictors of in-hospital Covid-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241742.
59. Seidu S, Gillies C, Zaccardi F, Kunutsor SK, Hartmann-Boyce J, Yates T, et al. The impact of obesity on severe disease and mortality in people with SARS-Cov-2: A systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020; e00176.
60. Kim T, Roslin M, Wang JJ, Kane J, Hirsch JS, Ji Kim E, et al. Body Mass Index as a Risk Factor for Clinical Outcomes in Patients Hospitalized with Covid-19 in New York. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; Ahead of Print

# MIOCARDITE PELO SARS-COV-2: EXISTEM DIFERENÇAS COM RELAÇÃO A OUTRAS MIOCARDITES VIRAIS?

## MYOCARDITIS BY SARS-COV-2: ARE THERE DIFFERENCES IN RELATION TO OTHER VIRAL MYOCARDITIS?

Carlos Aurélio Santos Aragão<sup>1</sup>  
Fabiana Goulart  
Marcondes-Braga<sup>1</sup>  
Fernando Bacal<sup>1</sup>

1. Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:  
Fernando Bacal. Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. Núcleo de Transplantes – CEP: 05403900. São Paulo, SP, Brasil.  
fbacal@uol.com.br

### RESUMO

**Introdução:** A Covid-19 é uma doença infecciosa altamente contagiosa, com manifestações e evolução ainda a esclarecer por completo. No sistema cardiovascular, a interação com o vírus provoca danos de maneira direta e indireta. O objetivo desta revisão é avaliar os aspectos fisiopatológicos e clínicos da miocardite por SARS-CoV-2. **Metodologia:** Nesta revisão, a busca eletrônica foi conduzida nas seguintes bases de dados: Pubmed, Scielo, Medline e ClinicalTrials.gov. Os descritores usados (*heart failure, heart diseases, myocarditis, Covid-19, coronavírus, SARS-CoV-2*) estavam inseridos nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). **Revisão:** O acometimento miocárdico pelo vírus SARS-CoV-2 parece acontecer por dois mecanismos diferentes: ação direta ou por induzir elevação de citocinas inflamatórias. A miocardite viral pode ser dividida em fase aguda, subaguda e crônica. A aguda caracteriza-se pela presença de viremia, a subaguda, caracterizada por infiltrado de linfócitos T, segue invadindo o miocárdio, e atingindo o pico em 7 a 14 dias depois da inoculação viral e a fase crônica caracteriza-se pela deposição intensa de colágeno no interstício miocárdico com fibrose miocárdica. O diagnóstico da miocardite é feito através da suspeita clínica, juntamente com métodos diagnósticos não invasivos, porém a confirmação diagnóstica só é possível com a análise histológica obtida pela biópsia endomiocárdica, que é indicada para os casos refratários ou que evoluem com choque cardiogênico. O tratamento específico da miocardite pode envolver terapêutica imunossupressora e antiviral. A infecção por SARS-CoV-2 pode também cursar com miocardite, e há dados anatomopatológicos que sugerem tal associação e relatos de caso que descrevem inclusive quadros de miocardite fulminante relacionada à Covid-19. Os mecanismos fisiopatológicos da miocardite por SARS-CoV-2 não são completamente compreendidos e estudos prospectivos são necessários para a melhor compreensão desta associação. **Conclusão:** Os dados atuais sugerem que a Covid-19 é patologia com potencial de gravidade, que pode levar à lesão miocárdica com vários espectros clínicos, incluindo miocardite.

**Descritores:** Miocardite; Insuficiência Cardíaca; Covid-19; SARS-CoV-2.

### ABSTRACT

**Introduction:** Covid-19 is a highly contagious infectious disease whose manifestations and evolution have yet to be fully clarified. In the cardiovascular system, interaction with the virus causes direct and indirect damage. The purpose of this review is to assess the pathophysiological and clinical aspects of myocarditis by SARS-CoV-2. **Methodology:** An electronic search was conducted in the following databases: Pubmed, Scielo, Medline and ClinicalTrials.gov. The descriptors used (*heart failure, heart diseases, myocarditis, Covid-19, coronavirus, SARS-CoV-2*) were included in the Health Sciences Descriptors (DeCS). **Review:** Myocardial involvement by the SARS-CoV-2 virus appears to occur through two different mechanisms: by direct action, or by inducing an increase in inflammatory cytokines. Viral myocarditis can be divided into acute, subacute and chronic phases. The acute phase is characterized by the presence of viremia; the subacute phase by T lymphocyte infiltrate, which invades the myocardium, reaching its peak 7 to 14 days after viral inoculation; and the chronic phase by intense collagen deposition in the myocardial interstitium with myocardial fibrosis. The diagnosis of myocarditis is made through clinical suspicion, together with non-invasive diagnostic methods, but diagnostic confirmation is only possible through histological analysis obtained by endomyocardial biopsy, which is indicated for refractory

cases or those in which cardiogenic shock develops. Specific treatment of myocarditis may also involve immunosuppressive and antiviral therapy. SARS-CoV-2 infection can also present as myocarditis, and there are anatomopathological data and case reports that describe cases of fulminant myocarditis related to Covid-19. The pathophysiological mechanisms of myocarditis by SARS-CoV-2 are not completely understood, and prospective studies are needed to clarify this association. Conclusion: Current data suggest that Covid-19 is a potentially serious condition that can lead to myocardial injury, with several clinical spectra, including myocarditis.

**Keywords:** Myocarditis; Heart failure; Covid-19; SARS-CoV-2.

## INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus 2019 (Covid-19), é causada pelo vírus (SARS-CoV-2), um novo coronavírus detectado pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019.<sup>1</sup> Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou Covid-19 como uma pandemia global.<sup>1</sup> Devido a sua alta transmissibilidade, em um curto período de tempo houve um aumento crescente do número de casos.<sup>2</sup>

A Covid-19 é uma doença infecciosa altamente contagiosa, com manifestações e evolução ainda a esclarecer por completo, o que promove diversos estudos ao redor do mundo.<sup>3</sup> No entanto, sabe-se que o SARS-CoV-2 tem uma ação complexa no corpo, e tem como principal manifestação, a pulmonar. No sistema cardiovascular, a interação com o vírus provoca danos de maneira direta e indireta.<sup>4</sup> De acordo com estudos realizados na China, onde a pandemia teve início, a injúria cardíaca aparece em 20-30% dos pacientes hospitalizados, contribuindo com 40% das mortes.<sup>5</sup> Da mesma forma, a doença cardiovascular preexistente predispõe à infecção grave por SARS-CoV-2 com aumento da morbimortalidade.<sup>4,6</sup> O objetivo desta revisão é avaliar os aspectos fisiopatológicos e clínicos da miocardite pelo SARS-CoV-2.

## METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de um artigo de revisão. A busca eletrônica foi conduzida nas seguintes bases de dados: Pubmed, Scielo, Medline e *ClinicalTrials.gov*. Os descritores usados (*heart failure, heart diseases, myocarditis, Covid-19, coronavírus, SARS-CoV-2*) estavam inseridos nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), no idioma inglês e seus correspondentes em português. Os descritores foram usados em combinações.

Foram incluídos nesta revisão, estudos que avaliaram os aspectos epidemiológicos, clínicos e fisiopatológicos da Covid-19, correlacionando com as cardiopatias, com enfoque na injúria miocárdica e miocardite. Foram excluídas cartas ao editor, comentários e artigos de opinião.

## FISIOPATOLOGIA

O SARS-CoV-2 é um novo vírus RNA envolto em fita simples. Ele pertence ao vírus  $\beta$  corona e liga-se à proteína da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2).<sup>4</sup> A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é uma carboxipeptidase ligada à membrana que cliva um único resíduo da angiotensina I, gerando um único resíduo da angiotensina II para gerar Angiotensina 1-7, cujos efeitos funcionais são vasodilatadores, antiproliferativos e antifibróticos.<sup>7,8</sup>

A afinidade de ligação entre o SARS-CoV-2 e a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é o principal determinante da infectividade, estando essa presente em diversos tecidos, como pulmão, coração, epitélio intestinal, endotélio vascular e rins.<sup>3,5,8</sup> A ECA2 tem um papel importante na proteção do pulmão. Mas a ligação viral ao seu receptor desregula a via protetora e aumenta a patogenicidade. A expressão de ECA2 em vários órgãos poderia explicar a disfunção multiorgânica que foi descrita em alguns casos de Covid-19.<sup>4</sup>

Estudos ainda estão em andamento, mas aparentemente o SARS-CoV-2 desregula a ação da ECA2, o que contribui para uma disfunção do miocárdio,<sup>5</sup> provocando aumento na ação da angiotensina 2 e/ou diminuição da cardioproteção realizada pela angiotensina.<sup>1-8</sup> Foi demonstrado presença de cardiomiopatia por Covid-19, com uma taxa de prevalência de insuficiência cardíaca em pacientes graves superior a 30-40%.<sup>9</sup>

## MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS

O dano ao sistema cardiovascular é provavelmente multifatorial e pode resultar tanto de um desequilíbrio entre alta demanda metabólica e baixa reserva miocárdica quanto de inflamação exacerbada associada à tempestade de citocinas e trombogênese, podendo ainda ocorrer por lesão direta cardíaca pelo vírus.<sup>10</sup>

É difícil delinear o espectro de apresentações cardiovasculares da Covid-19. No entanto, com as evidências disponíveis, parece que as lesões cardiovasculares podem ocorrer por mecanismos direto ou indireto, miocardite, síndrome coronariana aguda, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca sistólica e diastólica, choque cardiogênico, e até morte súbita.<sup>5,8</sup>

A lesão miocárdica direta consiste na infiltração viral no miocárdio, provocando inflamação e possível morte dos miócitos. Enquanto o mecanismo indireto ocorre devido à severa inflamação sistêmica, que leva ao aumento de citocinas pró-inflamatórias capazes de atuar sobre o miocárdio e gerar efeitos cardiovasculares, e à falência respiratória e hipóxia, que também exercem efeitos sobre o miocárdio.<sup>5</sup>

Na resposta inflamatória sistêmica provocada pela Covid-19, observam-se concentrações mais altas de citocinas que estão relacionadas à injúria do sistema cardiovascular.<sup>11</sup> O aumento de troponina é acompanhado de elevação de outros marcadores inflamatórios, como dímero-D, ferritina, interleucina-6 (IL-6), desidrogenase láctica (DHL), proteína C reativa, procalcitonina e contagem de leucócitos.<sup>12</sup> Zhou et al., mostraram que os pacientes que evoluíram a óbito



apresentaram níveis mais altos de dímero-D, IL-6, ferritina e DHL, além de linfopenia, sugerindo que esses marcadores inflamatórios possam ter implicações prognósticas. Dímero-D na admissão maior que  $1\mu\text{g/ml}$  foi preditor independente de mortalidade nessa população.<sup>13</sup>

Entre as potenciais manifestações cardiovasculares destacam-se injúria cardíaca, representada pela elevação de troponina em diferentes estudos; arritmias cardíacas por isquemia microvascular, inflamação do pericárdio por citocinas pró-inflamatórias ou por cicatriz não isquêmica; síndrome coronariana aguda por desbalanço entre oferta e consumo ou até mesmo por ruptura de placa e insuficiência cardíaca (disfunção ventricular sintomática ou miocardite).<sup>5</sup>

## INJÚRIA MIOCÁRDICA

Injúria miocárdica, representada por níveis elevados de troponina foram observados em muitos pacientes com Covid-19, com diferenças significativas entre os que morreram e os que sobreviveram. Em uma metanálise de quatro estudos, os níveis de troponina I cardíaca foram muito mais altos naqueles com doença grave do que naqueles com doença não grave. Curiosamente, a mediana da troponina I (TnI) entre os sobreviventes não mudou enquanto subiu exponencialmente nos não sobreviventes. Juntamente com o aumento das troponinas, biomarcadores inflamatórios, como dímeros D, IL-6 e outros também mostraram um aumento significativo entre os não sobreviventes, refletindo resposta paninflamatória grave.<sup>5</sup>

Dados de literatura revelam que injúria miocárdica é mais frequente em pacientes que necessitaram internação em unidade de terapia intensiva (UTI) (22,2% vs. 2,0%) e estes pacientes tiveram maior incidência de IC (52% vs 12%) e maior taxa de óbito (59% vs. 1%).<sup>10</sup> Shi et al., avaliaram 416 pacientes internados por Covid-19 e observaram que a injúria miocárdica, definida pela elevação dos níveis de troponina maior que o percentil 99 do valor de referência, é complicação frequente (19,7%) nesses pacientes e está associada com aumento de mortalidade e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).<sup>12</sup> No modelo de análise multivariada, injúria miocárdica e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) foram preditores independente de mortalidade (HR de 4,26 e 7,89, respectivamente).<sup>12</sup>

Guo et al., demonstraram que 27,8% de 187 pacientes apresentavam elevação de troponina. A mortalidade foi de 7,6% em pacientes sem doença cardiovascular (DCV) e com níveis normais de troponina, de 13,3% em pacientes com DCV e troponina normal, de 37,5% em pacientes sem DCV e troponina elevada, e de 69,4% em pacientes com DCV e troponina alterada. Houve forte correlação entre níveis altos de troponina e aumento de proteína C reativa e de NT-proBNP. Pacientes com níveis aumentados de troponina tiveram maior incidência de arritmias ventriculares e maior necessidade de ventilação mecânica.<sup>14</sup>

Complicadores como insuficiência cardíaca, miocardite, infarto agudo do miocárdio (IAM), choque e arritmias, também são frequentes em pacientes com injúria miocárdica. Em uma coorte com 150 pacientes, 7% deles desenvolveram dano miocárdio e insuficiência cardíaca irreversíveis, associados a elevações significativas dos níveis de troponina.<sup>15</sup> Arritmias malignas (taquicardia ventricular com degeneração para fibrilação

ventricular ou instabilidade hemodinâmica) foram observadas com maior frequência nos grupos com elevação dos níveis de troponina (11,5% vs 5,2%).<sup>14</sup>

Além da elevação dos marcadores inflamatórios, nos pacientes com Covid-19 também é visualizado aumento nos níveis de BNP ou NT-proBNP, marcadores de disfunção miocárdica. Pacientes com injúria miocárdica tiveram níveis mais altos de NT-proBNP, com correlação linear positiva.<sup>14</sup> Esse achado reforça que aqueles que apresentam injúria miocárdica estão mais propensos a desenvolver comprometimento da função cardíaca.<sup>14</sup> Numa metanálise de quatro estudos, incluindo um total de 341 pacientes, os níveis de troponina I foram significativamente maiores naqueles com a forma grave da Covid-19 em comparação àqueles com a forma não grave.<sup>16</sup>

Manifestações cardíacas também podem ocorrer em estágios posteriores da Covid-19, em que o estado hiperinflamatório é semelhante a uma síndrome de liberação de citocinas. Essa síndrome multissistêmica resulta em citocinas elevadas e células T desreguladas com linfopenia (normalmente um achado precoce), além de elevações na proteína C reativa, em interleucinas IL-2 e IL-6, peptídeos natriuréticos (sugerindo inflamação cardíaca ou disfunção) e ferritina sérica. As observações sugerem alta frequência de eventos cardiovasculares, especialmente arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca. Patologicamente, essas manifestações miocárdicas são semelhantes à cardiomiopatia de estresse ou disfunção miocárdica relacionada a citocinas, que ocorre no cenário de estágios progressivos da Covid-19.<sup>17</sup>

Apesar de não haver relato de cardiomiopatia de Takotsubo diretamente relacionada à Covid-19, postula-se que alguns casos de disfunção ventricular nesses pacientes possam decorrer dessa síndrome. A mesma é complicação frequente em indivíduos com resposta inflamatória sistêmica exacerbada, funcionando o estresse e a gravidade da infecção viral como gatilho.<sup>18</sup>

## MIOCARDITE

A etiologia da miocardite pode ser infecciosa ou não infecciosa, sendo a miocardite secundária por infecção viral a forma mais prevalente.<sup>19</sup> Entre a variedade de doenças infecciosas que podem causar miocardite, as infecções virais são as mais comuns. Os vírus cardiotróficos mais prevalentes são adenovírus, enterovirus, parvovirus-B19, herpes simples, vírus da hepatite C (HCV), citomegalovírus (CMV), e Epstein-Barr (EBV) e mais recentemente estudado, o SARS-CoV-2. A prevalência do perfil viral varia conforme o meio estudado.

A miocardite viral pode ser dividida em fase aguda, subaguda e crônica. A fase aguda caracteriza-se pela presença de viremia. Ocorre perda de miócitos por necrose graças a ação direta do vírus, efeitos citotóxicos de mediadores inflamatórios e produtos do estresse oxidativo associado a disfunção endotelial e isquemia.<sup>20</sup> A fase subaguda inicia-se, em geral, a partir do quarto dia da inoculação e estende-se até o 14º dia. O infiltrado de linfócitos T segue na invasão do miocárdio, atingindo o seu pico em sete a 14 dias após a inoculação viral. Nessa fase ocorre maior dano celular miocárdico. A terceira fase inicia-se no 15º dia e segue até o 90º dia após a inoculação viral, e caracteriza-se pela



deposição intensa de colágeno no interstício miocárdico com fibrose miocárdica evoluindo para dilatação, disfunção e insuficiência cardíaca.<sup>21,22</sup> (Figura 1)

O diagnóstico da miocardite se faz inicialmente através da suspeita clínica, juntamente com métodos diagnósticos não invasivos como ECG, ecocardiograma, citilografia com 67-Gálio ou ressonância magnética do coração, porém a confirmação diagnóstica só é possível através da análise histológica obtida pela biópsia endomiocárdica do ventrículo direito. Vale salientar que a maior parte dos diagnósticos é realizada por suspeição, ficando a biópsia restrita para os casos refratários ou que evoluem com choque cardiogênico.

O diagnóstico histopatológico é definido pelo critério de Dallas que requer células inflamatórias e necrose de miócitos à biópsia, sendo a ausência de necrose caracterizada como miocardite *borderline*. Este critério é bastante criticado pela falta de correlação com a evolução clínica, a presença de vírus e a variabilidade entre patologistas. Recentemente tem-se proposto que o diagnóstico histológico de inflamação se faça através da contagem de linfócitos, macrófagos e expressão HLA-DR pela técnica de imuno-histoquímica.

Quanto ao tratamento específico da miocardite, este pode envolver terapêutica imunossupressora e antiviral. A terapêutica imunossupressora na miocardite tem como objetivo suprimir a resposta inflamatória e a atividade autoimune, com consequente melhora clínica e da função ventricular, além de redução da mortalidade. Para indicação da terapêutica imunossupressora, faz-se necessária a comprovação de atividade inflamatória miocárdica através da biópsia endomiocárdica associada a pesquisa viral negativa.<sup>23,24</sup> A terapêutica antiviral tem como objetivo promover a eliminação viral como também impedir a sua replicação. Dentre as possibilidades terapêuticas, temos a infusão subcutânea de interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) e a imunoglobulina intravenosa (IG-IV).<sup>25,26</sup> Outra possibilidade terapêutica é a pentoxifilina que tem propriedades anti-inflamatórias o bloqueio da transcriptase do TNF- $\alpha$  e a redução dos níveis de interleucinas 2 e 6, com consequente redução dos efeitos de cardioagressão dessas citocinas.<sup>27</sup>

Em relação à infecção por SARS-CoV-2, há relatos de que também pode se manifestar na forma de miocardite. Em um estudo anatomopatológico recente, as autópsias do coração mostraram inflamação com infiltrado de macrófagos e mononucleares e uma menor extensão

de células TCD4, sem outras alterações significativas.<sup>16</sup> Além da diminuição da expressão miocárdica da ECA2 e possível presença de hipertrofia.<sup>8</sup> Em relato de caso de paciente com Covid-19 que se apresentou em choque cardiogênico, foram encontradas partículas do vírus em células inflamatórias (macrófagos) em material obtido de biópsia endomiocárdica por microscopia eletrônica. (Figura 1) No entanto, ainda está a esclarecer o quanto de lesão cardíaca ocorre por ação direta e o quanto por ação indireta. E ainda, quais células do miocárdio são mais vulneráveis à infecção e/ou inflamação sistêmica.<sup>18</sup>

De forma mais rara, a Covid-19 pode manifestar-se com uma apresentação semelhante a miocardite fulminante, incluindo pacientes que necessitaram suporte circulatório. Amostras derivadas de pacientes que foram à óbito devido a complicações pulmonares e parada cardíaca, mostram surpreendentemente que poucos infiltrados inflamatórios mononucleares intersticiais foram observados sem danos substanciais. Como resultado dessas observações, está emergindo a hipótese que postula a contribuição da doença cardíaca estrutural subjacente e a propensão para o surgimento de um fenótipo de insuficiência cardíaca que varia de insuficiência cardíaca clássica com fração de ejeção preservada nos estágios iniciais da doença (no contexto de complicações pulmonares) e, posteriormente, na forma de insuficiência cardíaca sistólica como resposta à fase de citocinas inflamatórias da Covid-19.<sup>17</sup>

Pacientes com formas graves da Covid-19 podem evoluir rapidamente para quadro com importante comprometimento cardiovascular, choque e falência múltipla de órgãos. Em casuísticas chinesas com pacientes internados, até 20% evoluíram para quadros graves com choque.<sup>28,29</sup> Foram descritos casos de miocardite relacionada à Covid-19, como miocardite fulminante, de rápida evolução e disfunção ventricular importante, associada a edema miocárdico difuso. Alterações eletrocardiográficas e elevação de troponina estavam presentes nesses pacientes.<sup>29-31</sup>

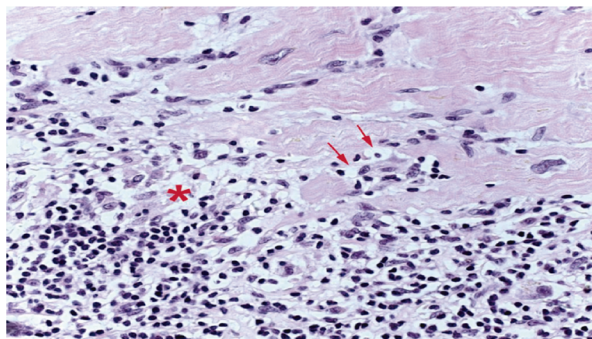
Vale ressaltar que em pacientes que se apresentam com quadro sugestivo de miocardite fulminante é necessário proceder o diagnóstico diferencial histológico através de biópsia endomiocárdica, uma vez que podem resultar de miocardite de células gigantes ou miocardite eosinofílica necrotizante, cuja resposta à terapia imunossupressora tem sido descrita e pode impactar o prognóstico de tais pacientes.

## CONCLUSÃO

Os dados atuais sugerem que a Covid-19 é patologia potencialmente grave que pode levar a injúria miocárdica com vários espectros clínicos, incluindo miocardite aguda. Considerando que os dados disponíveis são oriundos de estudos majoritariamente retrospectivos, devem ser interpretados com cautela. Estudos prospectivos serão de grande valia para o maior entendimento da doença.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.



**Figura 1.** Miocardite linfocitária em atividade, mostrando denso infiltrado inflamatório linfomononuclear com agressão a cardiomiócitos (setas) e necrose (\*) dos mesmos. Hematoxilina-Eosina, aumento 400x. Imagem do acervo do Núcleo de Patologia do Instituto do Coração – InCor- HCFMUSP gentilmente cedida por Dra. Léa Maria Macruz Ferreira Demarchi.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Novel coronavirus – China. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2020. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>.
- Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. Covid-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5): 259–60. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (Covid-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-51. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
- Gupta MD, Girish MP. Coronavirus disease 2019 and the cardiovascular system: Impacts and implications. *Indian Heart J*. 2020;72(1):1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.03.006>.
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikherkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. Covid-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648-55.
- 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;46(5):486-48. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
- Cespedes MS, Souza JCRP. SARS-CoV-2 : uma revisão para o clínico. 2020. Preprint. [preprints.scielo.org > scielo > preprint > download](https://preprints.scielo.org/scielo/preprint/download)
- Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618–25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153>.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-59.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
- Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC, Oh E, Tierney A, et al. Covid-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1439-44.
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with Covid-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
- Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;45(3):230-2.
- Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. [A pathological report of three Covid-19 cases by minimally invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):411-7.
- Mehra MR, Ruschitzka F. Covid-19 Illness and Heart Failure. *JACC: Heart Fail*. 2020;8(6):512-4. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.004>
- Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in Covid-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):911-5.
- JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): digest version. *Circ J*. 2011;75(3):734-43.
- Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation*. 1999;99(8):1091-100.
- Andréoletti L, Lévêque N, Boulagnon C, Brasselet C, Fornes P. Viral causes of human myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(6-7):559-68.
- Cooper Jr LT. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1526-38.
- Maisch B, Herzum M, Hufnagel G, Schönian U. Immunosuppressive and immunomodulatory treatment for myocarditis. *Curr Opin Cardiol*. 1996;11(3):310-24.
- Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1995-2002.
- Deonarain R, Cerullo D, Fuse K, Liu PP, Fish EN. Protective role for interferonbeta in coxsackievirus B3 infection. *Circulation*. 2004;110(23):3540-3.
- Schultheiss H-P, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J*. 2011;32(21):2616-25.
- Shaw SM, Shah MKH, Williams SG, Fildes JE. Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):113-8.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Costa IBS, Figueiredo CS, Fonseca SMR, Bittar CS, Silva CMD, Rizk SI, et al. Takotsubo syndrome: an overview of pathophysiology, diagnosis and treatment with emphasis on cancer patients. *Heart Fail Rev*. 2019;24(6):833-46.
- Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020;ehaa190. [Ep head of print].
- Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (Covid-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-24.
- Painel Coronavírus. Ministério da Saúde. Coronavírus, Covid-19. 2020. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br>. Acesso em: 07/05/2020.

## PERICARDITE NA COVID-19

### PERICARDITIS IN COVID-19



Clique para acessar  
o Podcast

Fábio Fernandes<sup>1</sup>  
Marcus Vinicius Simões<sup>2</sup>  
Fábio Danziato Fernandes<sup>3</sup>  
Felix Jose Alvarez Ramires<sup>1</sup>

1. Universidade de São Paulo.  
Faculdade de Medicina Hospital das  
Clínicas Instituto do Coração,  
São Paulo, SP, Brasil.

2. Universidade de São Paulo.  
Faculdade de Medicina de Ribeirão  
Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

3. Centro Universitário São Camilo,  
São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:  
Fábio Fernandes  
Grupo de miocardiopatias Incor HC  
FMUSP. Av Dr Eneas de Carvalho  
Aguair 44. São Paulo, SP, Brasil.  
fabio.fernandes@incor.usp.br

### RESUMO

O envolvimento cardíaco está presente com frequência no curso clínico de pacientes com Covid-19 e é associado a um pior prognóstico. Pericardite aguda, derrame pericárdico bem como o tamponamento cardíaco devem ser considerados como diagnósticos diferenciais em pacientes com Covid-19 que apresentem dor torácica, sinais de insuficiência cardíaca ou comprometimento hemodinâmico. Realizamos uma revisão de mecanismos fisiopatológicos, abordagens diagnósticas e possíveis tratamentos nos casos de envolvimento pericárdico em pacientes com Covid-19.

**Descritores:** Covid-19; Betacoronavirus/complicações; Inflamação.

### ABSTRACT

*Cardiac involvement is frequently present in the clinical course of patients with Covid-19 and is associated with a worse prognosis. Acute pericarditis, pericardial effusion, and cardiac tamponade should be considered as differential diagnoses in patients with Covid-19 who present with chest pain, signs of heart failure, or hemodynamic impairment. We performed a review of pathophysiological mechanisms, diagnostic approach and possible treatments for pericardial involvement in patients with Covid-19.*

**Keywords:** Covid-19; Betacoronavirus/complications; Inflammation.

### INTRODUÇÃO

O envolvimento cardíaco está presente no curso clínico de pacientes com Covid-19 e está associado a um pior prognóstico. Muitos pacientes com Covid-19 evoluem com derrame pleural, linfadenopatia, cavitação, sinal de halo da tomografia de tórax, pneumotórax e derrame pericárdico.<sup>1</sup>

O acometimento pericárdico, manifesto tanto como pericardite aguda, derrame pericárdico bem como o tamponamento cardíaco devem ser considerados como diagnósticos diferenciais em pacientes com Covid-19 que se apresentam com dor torácica, sinais de insuficiência cardíaca ou comprometimento hemodinâmico. Tais achados são incommuns, mas podem ser observados com a progressão da doença. O achado de pericardite aguda e tamponamento tem sido evidenciado em várias faixas etárias, inclusive na pediátrica.<sup>2</sup>

O comprometimento pericárdico foi relatado logo no início da pandemia em diversos relatos de casos clínicos. Os pacientes apresentavam sinais e sintomas respiratórios na primeira semana de evolução e na grande maioria dos casos apresentavam antecedentes cardiovasculares prévios. O período de diagnóstico e piora clínica, em geral ocorria após a primeira semana da infecção, coincidindo com a fase de aumento de citocinas inflamatórias, provavelmente com mecanismos autoimunes envolvidos no mecanismo etiopatogênico do derrame.<sup>3-8</sup>

Os mecanismos de lesão cardíaca em pacientes com Covid-19 são múltiplos, sendo descritos aumento do estresse cardíaco secundário a insuficiência respiratória, hipoxemia, infecção miocárdica direta pelo SARS-CoV-2, doença microvascular ou microtrombose e injúria indireta secundária a inflamação sistêmica.<sup>9</sup> A ação do vírus no pericárdio pode ser por efeito citotóxico direto e/ou por mecanismo imunomediado.<sup>3</sup>

Em estudos de necropsia, observa-se infiltrado inflamatório mononuclear nos tecidos cardíacos, incluindo o pericárdio, porém sem presença de inclusão viral em alguns casos.<sup>10</sup> A rápida recuperação da função cardíaca e o leve aumento na carga viral sugerem que, além da replicação viral no miocárdio e pericárdio, é possível que a resposta imune, uma tempestade de citocinas, realmente possa desempenhar um papel significativo na fisiopatologia da agressão.<sup>11</sup> Observam-se parâmetros inflamatórios aumentados, entre eles a proteína C-reativa e as citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-8).<sup>5,9,12</sup> Dessa forma, um estado hiperinflamatório induzido pela ação de citocinas pode levar à insuficiência de múltiplos órgãos e poderia ser responsável pelo comprometimento miocárdico e pericárdico na doença. Por outro lado, o SARS-CoV-2, causa uma desregulação da resposta de citocinas que pode ser exacerbada com mudança de resposta TN1 para TH2, assim como ocorre

em pacientes com doenças reumatológicas, tais como o lúpus eritematoso sistêmico. Esses aspectos corroboram a noção previamente estabelecida de que agentes virais podem levar a quadro de autoimunidade. Além disso, é possível que o SARS-CoV-2 possa induzir a formação de anticorpos antifosfolípidos, que potencialmente pode levar a um aumento do risco de fenômenos tromboembólicos.<sup>12</sup>

No entanto, não podemos ainda excluir a possibilidade de parte de esse comprometimento ser causado pelo próprio vírus. O SARS-CoV-2 foi inicialmente identificado no lavado pulmonar coletado de um paciente com pneumonia, no final de dezembro de 2019. Desde então, tem-se isolado o vírus no trato respiratório, nas fezes, na conjuntiva e no sangue de pacientes acometidos pela doença. Recentemente, tivemos relato da presença do vírus no líquido pericárdico de um paciente com tamponamento cardíaco submetido a pericardiocentese.<sup>6</sup>

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Dentre os fenótipos de apresentação clínica dos pacientes evoluindo com envolvimento pericárdico, podemos observar a pericardite aguda, derrame pericárdico e tamponamento cardíaco.

A pericardite aguda é o conjunto de sinais e sintomas resultantes de inflamação do pericárdio. Entre as etiologias específicas, a viral é uma das mais frequentes. No geral a pericardite é sub-diagnosticada ou confundida com sinais e sintomas respiratórios do Covid-19 dificultando o diagnóstico.

A dor torácica resultante do comprometimento pericárdico nem sempre pode ser distinguida da dor torácica da insuficiência coronariana. Além disso, muitos pacientes também apresentam, além do comprometimento miocárdico, evidência de comprometimento pericárdico, a chamada miopericardite. Temos observado nos últimos meses pacientes com evolução tardia pós Covid-19 que apresentam dor torácica ventilatório-dependente, alteração eletrocardiográfica, elevação de PCR com diagnóstico de pericardite aguda e muitos acabam desenvolvendo uma forma de pericardite recorrente.

O derrame pericárdico é a apresentação clínica mais comum das pericardiopatias, podendo cursar em uma forma assintomática observado no ecodopplercardiograma de rotina, até formas potencialmente fatais cursando com tamponamento cardíaco.

Uma meta-análise de 13 estudos realizados com tomografia de tórax em pacientes com Covid-19 mostrou evidência de comprometimento pericárdico, tais como derrame pericárdico em 4,5% dos casos.<sup>13</sup> Por outro lado, a presença de acometimento pericárdico em estudos de tomografia de tórax configura um grupo de pacientes com formas mais graves da doença, conferindo pior prognóstico. Em um estudo de 83 pacientes, observou-se a presença de derrame pericárdico em quatro de 25 pacientes com formas graves (16%), quando comparado em nenhum caso de 58 pacientes com formas leves.<sup>14</sup>

Em um registro internacional de pacientes com Covid-19 em 69 países de seis continentes, totalizando 1.216 casos, os pacientes foram submetidos ao ecocardiograma e observou-se em 11 casos (1%), a presença de tamponamento pericárdico.<sup>15</sup> Pacientes com Covid-19 que desenvolvem tamponamento podem apresentar derrame pericárdico com características sanguinolento, exudato ou transudado.<sup>16</sup>

## ABORDAGEM TERAPÊUTICA

A conduta frente ao derrame pericárdico deve estar embasada no contexto clínico (piora dos sintomas), hemodinâmico (presença ou não de tamponamento) ou pesquisa da etiologia (infecção, tuberculose ou neoplasia). É importante salientar que o tratamento da afecção pericárdica em pacientes com SARS-CoV-2 baseia-se em relatos de casos clínicos e opinião de especialistas.<sup>17</sup>

Os anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) estão indicados como primeira opção em todos os casos de pericardite aguda e recorrente, desde que não apresentem contraindicações. Recomenda-se ácido acetilsalicílico (AAS) 800 mg, a cada oito horas, ou ibuprofeno 600 mg, a cada oito horas, em associação com a colchicina.<sup>18</sup> No entanto, há controvérsia em relação ao uso rotineiro desses medicamentos em pacientes com pneumonia. Um estudo retrospectivo demonstrou que o uso de AINHs para controle de sintomas, prévio à hospitalização por pneumonia, associou-se a formas mais graves da doença e período maior de internação. O uso de ibuprofeno e acetaminofeno também esteve associado a maior risco de complicações em crianças, principalmente em altas doses cumulativas. Especula-se que o alívio sintomático da dor e febre possa acarretar retardo na introdução precoce de antibióticos.<sup>19</sup> Outra possível fonte de viés prende-se ao fato de que pacientes com infecções virais mais severas, tais como influenza e Covid-19, são mais propensos a utilizar anti-inflamatórios e ibuprofeno poderiam ser fatores confundidores do risco aumentado.

Especificamente no contexto de pacientes com Covid-19, houve no início da pandemia na França, uma controvérsia relacionada à segurança do uso de ibuprofeno quando um infectologista relatou piora dos sintomas em quatro pacientes que haviam feito uso da medicação. O relato foi logo respaldado pelo Ministério da Saúde Francês.<sup>20,21</sup> Por outro lado, há dados que mostram que o ibuprofeno aumenta a expressão de receptores ACE2. No entanto, sabemos que evidências de efeitos mecanísticos nem sempre são confirmados por estudos clínicos.<sup>20,21</sup> Atualmente, as recomendações da Organização Mundial da Saúde e da *Food and Drug Administration* dos EUA (FDA) não se opõem ao uso de ibuprofeno em casos sintomáticos de Covid-19.<sup>21</sup> Em resumo, as evidências epidemiológicas recentes não são suficientes para afirmar um elo causal entre efeito deletério e uso de ibuprofeno em pacientes com Covid-19. Dessa forma, deve-se ponderar a relação risco-benefício na decisão sobre o uso desse medicamento em pacientes com Covid-19.<sup>21</sup> Especialistas em pericardite recomendam manter o uso de AINH, caso sejam necessários para o controle da pericardite aguda. Se forem usados para controle de sintomas sistêmicos possivelmente relacionados à infecção do Covid-19, seu uso deve ser limitado, e o paracetamol considerado como primeira opção.<sup>17</sup>

Diferentes abordagens terapêuticas voltadas para a tempestade citocina, tais como: colchicina, corticosteroides, inibidores IL-6, IL-1, e inibidores JAK2, são postuladas como possíveis tratamentos para pacientes Covid-19, reduzindo a resposta imune desregulada.<sup>12,17</sup> Nos últimos anos, a colchicina vem se destacando como medicação coadjuvante aos AINH tanto no tratamento da pericardite aguda quanto no da recorrente, com excelentes resultados, devendo também ser considerada no tratamento da pericardite em pacientes com SARS-CoV-2.



Os efeitos anti-inflamatórios da colchicina estão relacionados à inibição da quimiotaxia e atividade de neutrófilos e moléculas de adesão que interferem no início e na amplificação da inflamação, reduzindo também a produção de IL-1b bem como IL-18 e IL-6.<sup>12,18</sup>

O primeiro estudo que avaliou o uso de colchicina em uma série de casos no hospital público de Esine, norte da Itália, no qual 140 pacientes internados consecutivos, com Covid-19 foram tratados com 'SoC' (hidroxychloroquina e/ou dexametasona intravenosa; e/ou lopinavir/ritonavir). Eles foram comparados com 122 pacientes consecutivos internados tratados com colchicina (1 mg/dia). Os pacientes tratados com colchicina apresentaram melhor taxa de sobrevivência em relação ao SOC aos 21 dias de seguimento (84,2% ) vs 63,6%, p=0,001).<sup>22</sup>

*The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial* foi um estudo que evidenciou o efeito da colchicina em 105 pacientes randomizados contra placebo. Os objetivos primários foram: (1) nível máximo de troponina cardíaca de alta sensibilidade; (2) tempo para que a proteína C-reativa atingisse mais de três vezes o limite de referência superior; e (3) tempo de deterioração em dois pontos em uma escala de estado clínico de sete pontos, variando de: poder retomar atividades normais até óbito. Os objetivos secundários foram: (1) o percentual de participantes que necessitam de ventilação mecânica, (2) mortalidade por todas as causas e (3) número, tipo, gravidade de eventos adversos. A incidência do desfecho clínico primário foi de 14,0% no grupo controle (sete dos 50 pacientes) e 1,8% no grupo colchicina (um dos 55 pacientes) (razão de chances, 0,11; IC 95%, 0,01-0,96; p = 0,02). Não houve diferenças significativas nos níveis de troponina sérica ou da proteína C-reativa. Esse estudo mostrou que a colchicina além de potencial benefício, associava-se a poucos efeitos colaterais.<sup>23</sup>

Outros estudos estão em andamento para avaliar o efeito da colchicina no curso clínico da COVID-19: Colchicine Coronavirus SARS-CoV-2 Trial (COLCORONA) e The ECLA PHRI COLCOVID Trial. (Effects of Colchicine on Moderate/High-risk Hospitalized Covid-19 Patients).

Os corticosteroides são muito utilizados no tratamento da pericardite aguda e de suas recorrências porque melhoram os sintomas e causam diminuição de marcadores inflamatórios. Porém, seu uso é limitado aos casos de intolerância, contra-indicações ou falha do tratamento com AINhs e colchicina devido ao aumento de recorrências. Há também indicação para o uso de corticosteroides em casos de etiologias específicas de pericardite, tais como: doenças autoimunes, gravidez e insuficiência renal, porém nas menores doses possíveis.<sup>18</sup>

De maneira geral, para as afecções pericárdicas, o uso de corticoides em detrimento do uso de AINhs e colchicina é

sempre evitado. Contudo, a Covid-19 tem se mostrado uma doença peculiar com características fisiopatológicas distintas, na qual há um estado de hiperinflamação e tempestade de citocinas. Nesses casos, a introdução de corticoides talvez possa ser considerada como uma opção no tratamento das afecções pericárdicas em pacientes com Covid-19.

Fármacos que reduzem a inflamação antes da disfunção de múltiplos-sistemas têm sido preconizados, dessa forma, o uso de corticoides poderia ser justificado. Porém, permanecem dúvidas referentes à dose e ao tempo de tratamento ideais.<sup>24</sup> Diretrizes internacionais sobre o manejo e tratamento da sepse e do choque séptico recomendam que corticoides sejam utilizados em doses pequenas, por curto período de tempo, e nos casos em que a reposição volêmica e as drogas vasopressoras não estabilizarem o paciente.<sup>25</sup> Em um estudo de Chen et al.,<sup>24</sup> 19% dos pacientes com pneumonia receberam corticoides - metilprednisolona, 1-2 mg/kg por dia, e dexametasona, por três a 15 dias (mediana de cinco dias). Os potenciais riscos do tratamento com corticoides seriam o retardo na eliminação viral e a ocorrência de infecções secundárias.<sup>26</sup>

No entanto, estudos em pacientes com Covid-19 observaram que corticosteroides podem ser eficazes na redução de danos imunopatológicos se utilizados na fase aguda inicial da infecção<sup>27</sup> e em casos com miocardite fulminante.<sup>28</sup>

O uso de anakinra, um bloqueador de IL-1 pode ser considerado em casos avançados de Covid-19 como alternativa ao tocilizumabe (inibidor IL-6) e está sob investigação em um ensaio clínico (*Efficacy and Safety of Emapalumab and Anakinra in Reducing Hyperinflammation and Respiratory Distress in Patients With Covid-19 Infection: ClinicalTrials.gov Identificador: NCT04324021*).<sup>17</sup>

À semelhança do que acontece com outros vírus que induzem a miopericardite, temos observado um aumento no número de casos relatados de derrame pericárdio, tamponamento e de pericardite aguda e recorrente. Ainda fica incerto se essa inflamação pericárdica possa no futuro ser um fator desencadeante para pericardite constritiva. Serve como alerta aos clínicos envolvidos no diagnóstico e manuseio de pacientes com SARS-Cov-2. Ainda precisamos compreender melhor a doença, definir os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na inflamação pericárdica e conseqüentemente qual seria a melhor abordagem terapêutica.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (Covid-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(11):87-93.
2. Raymond TT, Das A, Manzuri S, Ehrett S, Guleserian K, Brenes J. Pediatric Covid-19 and Pericarditis Presenting With Acute Pericardial Tamponade. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2020;11(6):802-4.
3. Dabbagh MF, Aurora L, D'Souza P, Weinmann AJ, Bhargava P, Basir MB. Cardiac tamponade secondary to Covid-19. *JACC Case Rep.* 2020;7(9):326-30.
4. Hua A, O'Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in Covid-19. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2130.
5. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (Covid-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):819-24.

6. Farina A, Uccello G, Spreafico M, Bassanelli G, Savonitto S. SARS-CoV-2 detection in the pericardial fluid of a patient with cardiac tamponade. *Eur J Intern Med.* 2020;76:100-1. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.045
7. Allam HH, Kinsara AJ, Tuaima T, Alfakih S. Pericardial fluid in a Covid-19 patient: is it exudate or transudate? *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7(6):001703.
8. Asif T, Kassab K, Iskander F, Alyousef T. Acute pericarditis and cardiac tamponade in a patient with Covid-19: a therapeutic challenge. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2020;7(6):001701.
9. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831-40.
10. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of Covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-22.
11. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):529-39.
12. Mantovani Cardoso E, Hundal J, Feterman D, Magaldi Concomitant new diagnosis of systemic lupus erythematosus and Covid-19 with possible antiphospholipid syndrome. Just a coincidence? A case report and review of intertwining pathophysiology. *J Clin Rheumatol.* 2020;39(9):2811-15.
13. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus disease (Covid-19) CT findings: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Radiol.* 2020;17(6):701-9.
14. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical Covid-19 pneumonia. *Invest Radiol.* 2020;55(6):327-31
15. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with Covid-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(9):949-58. doi: 10.1093/ehjci/jeaa178.
16. Hakmi H, Sohail A, Brathwaite C, Ray B, Abrol S. Cardiac tamponade in Covid-19 patients: Management and outcomes. *J Card Surg.* 2020;10.1111/jocs.14925. doi: 10.1111/jocs.14925.
17. Imazio M, Brucato A, Lazaros G, Andreis A, Scarsi M, Klein A, et al. Anti-inflammatory therapies for pericardial diseases in the Covid-19 pandemic: safety and potentiality. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2020;21(9):625-29.
18. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2015;36(42):2921-64.
19. Krenke K, Krawiec M, Kraj G, Peradzynska J, Krauze A, Kulus M. Risk factors for local complications in children with community-acquired pneumonia. *Clin Respir J.* 2018;12(1):253-61.
20. Sodhi M, Etminan M. Safety of ibuprofen in patients with Covid-19: causal or confounded? *Chest.* 2020;31(3):516-24.
21. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for Covid-19. 2020. [Cited in 2020 March 25] Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-Covid-19>.
22. Scarsi M, Piantoni S, Colombo E, Airó P, Richini D, Miclini M, et al. Association between treatment with colchicine and improved survival in a single-centre cohort of adult hospitalised patients with Covid-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(10):1286-89.
23. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, GRECCO-19 investigators. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(6):e2013136
24. Maisch B, Dörr R. Covid-19-What we know and what we need to know: there are more questions than answers. *Herz.* 2020;45(4):311-2.
25. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77
26. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (Covid-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020;214:108393
27. Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel Covid-19 – a systematic review of current evidence. *Ecancermedicalscience.* 2020;14:1022.
28. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J.* 2020;ehaa190.

# HIPERCOAGULABILIDADE, EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS E ANTICOAGULAÇÃO NA COVID-19

## HYPERCOAGULABILITY, THROMBOEMBOLIC EVENTS AND ANTICOAGULATION IN COVID-19

Fernanda Loureiro de Andrade Orsi<sup>1</sup>  
João Carlos Campos Guerra<sup>2,3</sup>

1. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas da Campinas, Departamento de Patologia Clínica. Campinas, SP, Brasil

2. Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo, SP, Brasil

3. Centro de Hematologia de São Paulo (CHSP), São Paulo, SP, Brasil

Correspondência:

João Carlos Campos Guerra.  
Departamento de Patologia Clínica – Hematologia / Coagulação.  
Av. Albert Einstein, 627/701 - 2º andar – Bloco E – São Paulo, SP, Brasil.  
CEP: 05652-000.  
joao.guerra@einstein.br

### RESUMO

O estado de hipercoagulabilidade da Covid-19, chamado de coagulopatia associada à Covid-19 (CAC), é um distúrbio da coagulação distinto da coagulação intravascular disseminada. Na Covid-19 observa-se a ativação da coagulação via resposta imunológica (imunotrombose) combinada com outros mecanismos pró-trombóticos, como estímulo ou lesão endotelial, ativação plaquetária, aumento da geração de trombina sem aumento do consumo de fatores de coagulação, hipofibrinólise resultante da ativação de mecanismos inibitórios e, em alguns casos, produção de anticorpos antifosfolípidos. O conjunto de alterações fisiopatológicas da CAC é responsável pelo risco trombótico observado na Covid-19 e está associado à maior mortalidade da doença. Evidências clínicas sugerem que o risco de tromboembolismo venoso em pacientes com Covid-19 é alto, aparentemente maior do que o de outros pacientes clínicos. A proporção estimada de pacientes hospitalizados com Covid-19 que terão TEV varia de 23% a 31%, sendo maior entre pacientes críticos hospitalizados em unidades de terapia intensiva (UTI). A profilaxia antitrombótica intra-hospitalar é indicada para todos os pacientes hospitalizados por Covid-19; com exceção dos que têm alguma contraindicação para esse tratamento ou os que já fazem uso de terapia anticoagulante. O fármaco de escolha para a profilaxia é heparina de baixo peso molecular, em doses profiláticas ajustadas para o peso e função renal do paciente. Doses terapêuticas de heparina de baixo peso molecular são indicadas, preferencialmente, nos casos em que há confirmação de eventos trombóticos. Após a alta hospitalar, pacientes de alto risco devem ser avaliados quanto à manutenção da profilaxia por tempo estendido.

**Descritores:** Infecções por Coronavírus; Coagulação Intravascular Disseminada; Trombofilia; Trombose.

### ABSTRACT

*Covid-19-related hypercoagulable state, known as Covid-19-associated-coagulopathy (CAC) is a distinct coagulation disorder from disseminated intravascular coagulation. In Covid-19, hypercoagulability is caused by the activation of coagulation via the immune response (immunothrombosis) combined with other prothrombotic mechanisms, such as endothelial stimulus or injury, platelet activation, increased thrombin generation without increased consumption of coagulation factors, hypofibrinolysis due to the activation of inhibitory mechanisms and in some cases, the production of antiphospholipid antibodies. Altogether, the pathophysiological mechanisms in CAC are responsible for the thrombotic risk observed in Covid-19 and are associated with increased disease mortality. Clinical evidence suggests that the risk of venous thromboembolism in patients with Covid-19 is high, apparently higher than that of other clinical conditions. The estimated proportion of patients hospitalized with Covid-19 who will have VTE varies from 23 - 31%, being higher among critically ill patients hospitalized in intensive care units (ICU). In-hospital antithrombotic prophylaxis is indicated for all patients hospitalized for Covid-19; with the exception of those who have any contraindications for this treatment or those who are already in use of an anticoagulant therapy. The drug of choice for prophylaxis is low molecular weight heparin, in prophylactic doses adjusted for the patient's weight and renal function. Therapeutic doses of low molecular weight heparin are indicated, preferably, in cases where a thrombotic event is confirmed. After hospital discharge, high-risk patients should be evaluated for the maintenance of prophylaxis for an extended period.*

**Keywords:** Coronavirus Infections; Disseminate Intravascular Coagulation; Thrombophilia; Thrombosis.

## COAGULOPATIA ASSOCIADA A COVID-19

A patogênese da hipercoagulabilidade na doença pelo coronavírus 2019 (Covid-19) é ainda compreendida de forma incompleta. Iniciando um raciocínio simplista pela Tríade de Virchow, os três principais vértices, estase, lesão de células endoteliais e estado de hipercoagulabilidade; estão presentes na infecção grave pela Covid-19.<sup>1</sup> (Figura 1)

Com relação a lesão das células endoteliais, há uma evidência de lesão direta das células endoteliais pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2) da síndrome respiratória aguda grave (SRAG), potencialmente levando ao dano celular. Alguns especialistas postularam que a lesão endotelial, a inflamação microvascular, a excitose endotelial e/ou a endotelite desempenham um papel central na patogênese da síndrome do desconforto respiratório agudo e na falência de órgãos em pacientes com Covid-19 grave.<sup>2-4</sup> Outras fontes de lesão endotelial incluem cateteres intravasculares e mediadores da resposta inflamatória sistêmica aguda, como citocinas (por exemplo, interleucina [IL]-6) e outros agentes de fase aguda.<sup>5</sup> A contribuição da lesão endotelial mediada pelo complemento foi sugerida, e um estudo *in vitro* descobriu que a proteína do espigão SARS-CoV-2 poderia ativar a via alternativa do complemento.<sup>6,7</sup>

O estado de hipercoagulabilidade é evidente nestes pacientes, o que leva a uma série de mudanças em fatores pró-trombóticos circulantes relatadas em pacientes com Covid-19 grave.<sup>2,3,8</sup> Como aumento de fator VIII, von Willebrand e fibrinogênio, micropartículas pró-trombóticas circulantes, armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs, do inglês *neutrophil extracellular traps*), ativação plaquetária e hiperviscosidade.<sup>9,10</sup>

Atualmente existem fortes evidências de que a infecção pela Covid-19 leva a uma desregulação do sistema renina – angiotensina, e esta situação estaria também envolvida na etiopatogênese dos eventos tromboembólicos e destruição celular. (Figura 1). As proteínas *spike* que cobrem o coronavírus se ligam aos receptores ACE2 principalmente nas células epiteliais alveolares tipo II nos pulmões, bem como nas células do coração, rim, fígado e trato gastrointestinal; permitindo que o vírus injete seu RNA. A célula hospedeira é destruída neste processo. Após a infecção, as células do tipo II liberam sinais inflamatórios para recrutar células imunes. Quando o sistema imunológico ataca a área de infecção, ele também mata células alveolares saudáveis. Isto pode resultar em colapso alveolar devido à perda de surfactante de células tipo II e lesão pulmonar aguda. No sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), a angiotensina I (Ang I) é convertida em angiotensina II (Ang II) pela ACE. Ang II medeia os efeitos vasoconstritores, pró-inflamatórios, pró-oxidativos e pró-trombóticos (possivelmente aumentando níveis de PAI-1) através do agonismo do receptor Ang II tipo 1 (AT1R). ACE2 converte Ang II em angiotensina (1-7), que finalmente se liga ao Mas receptor (MasR) e medeia muitas ações benéficas, incluindo vasodilatação e efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e anti-apoptóticos. Assim, o eixo ACE2/Ang (1-7)/MasR tem ações opostas ao eixo ACE/Ang II/AT1R. ACE2 limita os efeitos vasoconstritores adversos e profibróticos de Ang II através de sua degradação e contrapondo suas ações através da formação de

Ang (1-7). A ligação do SARS-CoV-2 à ACE2 pode atenuar atividade residual do ACE2 como consequência do aumento da internalização e do derramamento do ACE2 da superfície da célula, que inclina ainda mais o equilíbrio ACE/ACE2 para uma sinalização predominante ACE/Ang II/AT1, na qual Ang II pode então fomentar a vasoconstrição pulmonar e inflamatória e danos aos órgãos oxidantes, progredindo finalmente em direção a lesões pulmonares agudas.<sup>11-13</sup>

Este estado de hipercoagulabilidade foi denominado de tromboinflamação ou coagulopatia associada à Covid-19 (CAC).<sup>15,16</sup> A forma severa da infecção é caracterizada por uma intensa resposta imuno-inflamatória, evidenciada pela presença de neutrófilos, linfócitos, monócitos e macrófagos.<sup>9</sup> Autópsias minimamente invasivas revelaram danos alveolares difusos, formação de membrana hialina e infiltrado inflamatório mononuclear intersticial, com trombose microcirculatória.<sup>16</sup> Altos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias (interleucinas 1 e 6, fator de necrose tumoral e interferon gama), conhecido como “tempestade de citocinas”, tem sido relatado nesses pacientes.<sup>10</sup> (Figura 1).

A trombose e os danos aos órgãos extrapulmonares também foram observados sem a presença confirmada do vírus nesses locais, o que levou à suposição de que a infecção pelo SARSCoV-2 envolve intensa resposta inflamatória com um estado de hipercoagulabilidade e de isquemia, agravada pela hipoxemia.<sup>16</sup> (Figura 1) De 20% a 30% dos pacientes têm complicações cardiovasculares, como a isquemia miocárdica, síndrome coronariana aguda, miocardite, arritmias e choque cardiogênico. A insuficiência renal ocorre em 30-50% dos casos críticos, muitos com necessidade de hemodiálise.<sup>10</sup>

O estado de hipercoagulabilidade associado à Covid-19 tem sido referido por alguns como um estado semelhante à coagulação intravascular disseminada (CIVD), especialmente porque muitos indivíduos afetados estão gravemente doentes e atendem aos critérios de CIVD.<sup>17</sup> Entretanto, o principal achado clínico na Covid-19 é a trombose, enquanto o principal achado na CIVD descompensada aguda é o sangramento. Da mesma forma, a Covid-19 tem alguns achados laboratoriais semelhantes a CIVD, incluindo um aumento acentuado no D-dímero e, em alguns casos, uma leve trombocitopenia. Entretanto, outros parâmetros de coagulação na Covid-19 são distintos da CIVD. Na Covid-19, os achados típicos incluem aumento dos níveis plasmáticos de fibrinogênio e aumento da atividade do fator VIII, sugerindo que não está havendo consumo de fatores de coagulação como ocorre na CIVD clássica.<sup>18</sup>

Foram observados níveis muito elevados de D-dímero que se correlacionam com a gravidade da doença; o D-dímero é um produto de degradação de fibrina reticulada que indica geração aumentada de trombina e dissolução de fibrina por plasmina.<sup>18</sup> Entretanto, níveis elevados de D-dímero são comuns em indivíduos agudamente doentes com uma série de doenças infecciosas e inflamatórias.<sup>19</sup>

A resposta inflamatória sistêmica em pacientes com infecção pode resultar em danos endoteliais, com um consequente aumento na geração de trombina e uma redução na geração de proteínas fibrinolíticas endógenas.<sup>20</sup> Este estado protrombótico é chamado de coagulopatia induzida pela sepsis – “*sepsis induced coagulopathy*” (SIC) e precede a CIVD.<sup>21,22</sup> Os vários mecanismos envolvidos no SIC



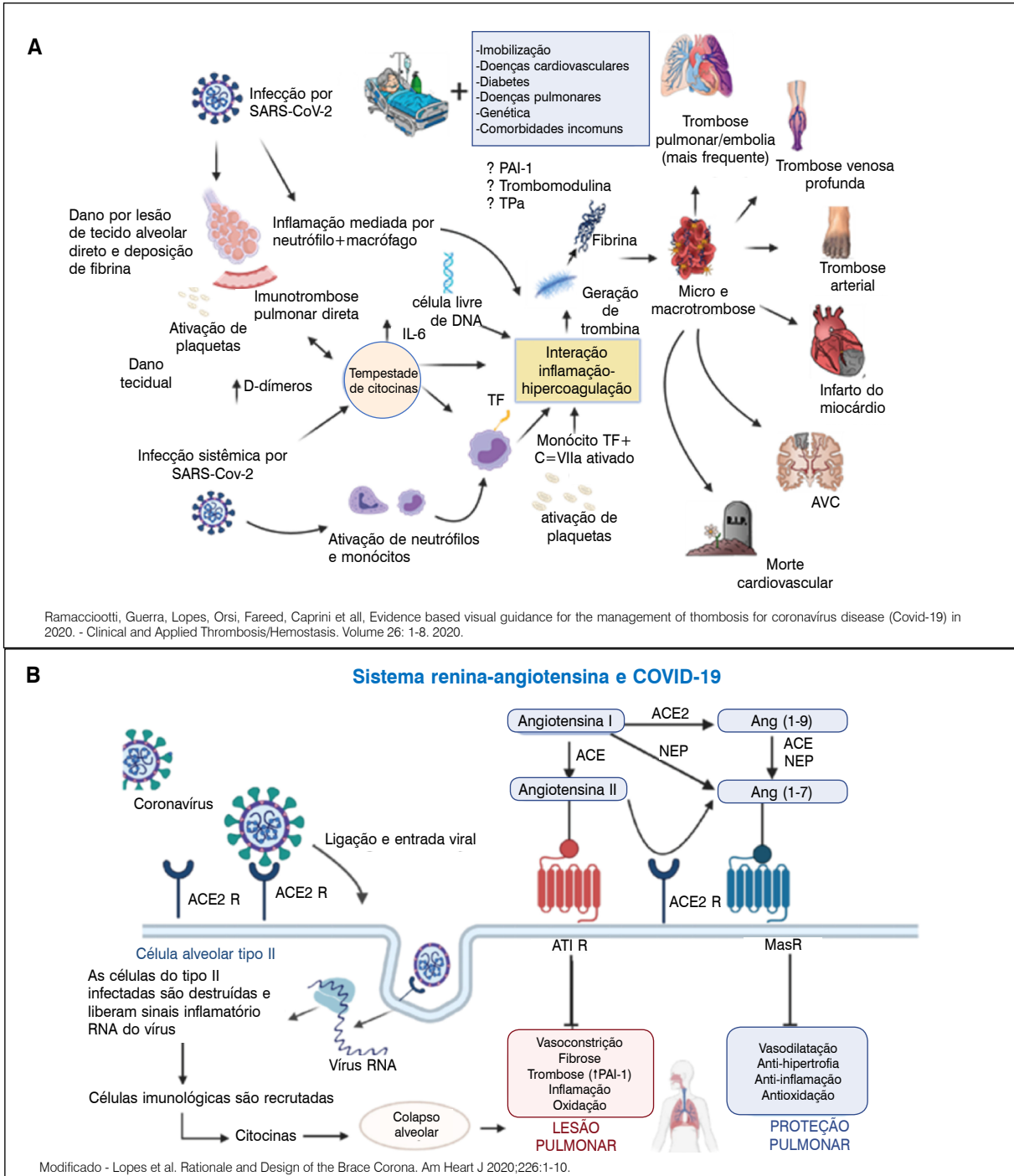


Figura 1. Estado pró-trombótico na infecção grave pela COVID-19 explicado pela Triáde de Virchow: estase (imobilização) (A), lesão endotelial (B) e hipercoagulabilidade (A; B).<sup>1,14</sup>

agem simultaneamente para um estado pró-hemostático. Aparentemente, as citocinas inflamatórias são os fatores mais importantes que mediam essa desordem no sistema de coagulação durante a sepse. As evidências têm mostrado uma relação bidirecional entre inflamação e coagulação, nas quais a inflamação ativa a coagulação, e a coagulação aumenta a atividade inflamatória.<sup>23,24</sup> (Figura 1) As plaquetas desempenham um papel central no desenvolvimento de anormalidades da coagulação na sepsis e elas podem ser ativadas diretamente por mediadores pró-inflamatórios, tais

como fatores ativadores de plaquetas, assim como pela trombina gerada. A ativação de plaquetas também pode estimular a formação de fibrina através de um mecanismo alternativo. A expressão de P-selectina na membrana plaquetária não só media a adesão das plaquetas a leucócitos e células endoteliais, mas também aumenta a expressão do fator tecidual em monócitos.<sup>25</sup>

Em circunstâncias normais, a ativação da coagulação é controlada por três importantes vértices da anticoagulação fisiológica: a antitrombina, a proteína C ativada e o inibidor

da via do fator tecidual. Na sepses, todos os três vértices são disfuncionais. Em meio a todo esse desequilíbrio dos sistemas, a fibrinólise endógena é acentuadamente reduzida.<sup>20-22</sup>

Os pacientes Covid-19 têm um acentuado estado de hipercoagulabilidade, caracterizado por anticoagulação endógena deficiente e diminuição da fibrinólise. A magnitude das anormalidades de coagulação parece estar correlacionada com a gravidade das disfunções orgânicas. O estado de hipercoagulabilidade dos pacientes Covid-19, em alguns estudos, foi evidenciado pelo exame de tromboelastograma.<sup>26</sup>

## EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS NA COVID-19

O estado de hipercoagulabilidade causado pela Covid-19 está associado a um elevado risco de doença tromboembólica venosa (TEV), trombose arterial nos pacientes e trombose de pequenos vasos, em particular no parênquima pulmonar. A incidência acumulada de TEV durante a internação de pacientes com Covid-19 varia de 8 a 25%,<sup>27-32</sup> atingindo valores maiores que 40% em pacientes críticos.<sup>32,33</sup> Até metade dos casos de tromboembolismos são detectados nas primeiras 24 horas de internação.<sup>31</sup> A alta incidência de trombose tem sido relatada a despeito do uso de doses profiláticas de heparina, principalmente em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).<sup>29,30,32</sup> Entretanto, muitos casos são assintomáticos, como exemplo, cerca de metade dos pacientes com TEV em uma coorte da Holanda foram assintomáticos<sup>32</sup> e a maior incidência de TEV (69%) foi relatada em um estudo francês em que exames de ultrassom de membros inferiores foram realizados sistematicamente.<sup>33</sup>

Os dados acima evidenciam que há grandes discrepâncias na incidência de TEV reportada nos diferentes estudos. Essas discrepâncias de resultados podem ser atribuídas à heterogeneidade dos estudos com relação à população estudada, aos protocolos clínicos institucionais e ao desenho do estudo. Em relação à população estudada, diferenças na distribuição dos fatores de risco para TEV, presença de comorbidades e gravidade da doença de base podem determinar que certas populações estudadas tenham um risco tromboembólico basal maior que outras, e, portanto, maior susceptibilidade à trombose provocada pela Covid-19. Outro ponto sensível é a variabilidade nos protocolos de profilaxia, diagnóstico e tratamento entre as instituições onde os estudos clínicos foram realizados, a dose de anticoagulação para prevenção da trombose varia de profilática a plena nos diferentes estudos e em alguns a pesquisa de TEV é realizada sistematicamente com exames de imagem, mesmo em pacientes assintomáticos. Diante de abordagens clínicas diversas, é de se esperar que a incidência de eventos tromboembólicos também seja diversa entre os estudos. Finalmente, as características de cada estudo, como a forma de coleta dos dados (retrospectivo ou prospectivo) e o tempo de seguimento, também influenciam na precisão e reprodutibilidade dos resultados.

Sendo assim, diante da imprecisão dos números relativos ao risco de TEV na Covid-19, algumas questões ainda precisam ser respondidas, em especial sobre a real proporção de pacientes com Covid-19 sob risco de terem um tromboembolismo profundo (TVP) ou tromboembolismo pulmonar (TEP), a letalidade do TEV associado a Covid-19 e se o risco tromboembólico na Covid-19 é semelhante ou maior do que o observado em

pacientes críticos não Covid-19. Com o objetivo de fornecer evidências adicionais que respondam essas perguntas, vários estudos unicêntricos e alguns estudos de revisão sistemática e meta-análise têm sido publicados. Os resultados desses estudos serão discutidos em detalhadamente abaixo.

Uma meta-análise publicada em setembro de 2020 por Di Minno et al.,<sup>34</sup> agrupou os resultados de 22 estudos que analisaram a incidência cumulativa de TEV e de 16 estudos que analisaram especificamente a incidência cumulativa de TEP em pacientes hospitalizados por Covid-19. A incidência global de TEV nesses estudos foi de 31% (intervalo de confiança [IC] 24%-39%), sendo que a incidência global de TEP foi de 19% (IC 14%-24%). Esses resultados demonstram que há alta incidência de TEP entre os pacientes, evidenciando a gravidade da apresentação clínica dos eventos tromboembólicos associados a Covid-19.

Chama a atenção, ainda, que a incidência reportada de TEP parece ser menos influenciada pelos protocolos de diagnóstico das instituições em comparação com a incidência de TVP. Como exemplo, em estudos em que a investigação de trombose foi realizada apenas nos casos de suspeita clínica de TVP, a incidência cumulativa da doença foi de 6% (IC 3%-13%) enquanto que em estudos em que foram realizadas investigações sistemáticas a incidência cumulativa de TVP foi quatro vezes maior, aproximadamente 24% (IC 13%-39%).<sup>35</sup> A incidência cumulativa de TEP, entretanto, foi semelhante em estudos em que realizaram investigação sistemática por exames de imagem em pacientes assintomáticos (incidência cumulativa 11% [IC 6%-18%]) em comparação com estudos que realizaram investigação apenas em pacientes com sintomas de TEP (incidência cumulativa 13% [IC 8%-20%]).<sup>35</sup>

Por outro lado, a gravidade da Covid-19 aparentemente tem maior influência na incidência de TEP do que da incidência de TVP entre os estudos. A incidência global de TVP é de aproximadamente 14% (IC 5%-31%) em estudos que avaliaram pacientes internados em enfermarias clínicas e de 11% (IC 5%-23%) em estudos com pacientes internados em UTI.<sup>36</sup> A incidência global de TEP é aproximadamente 50% maior nos pacientes internados em UTI (incidência cumulativa 23% [IC 17%-32%]) em comparação aos pacientes internados em enfermarias (incidência cumulativa 15% [IC 10%-21%]).<sup>37</sup>

Os resultados agrupados dos diferentes estudos clínicos também demonstraram que, embora o risco de TEV seja alto, aproximadamente de 32% nos pacientes com Covid-19, a trombopprofilaxia medicamentosa está associada a redução parcial desse risco. Em estudos em que os pacientes foram submetidos a trombopprofilaxia, a incidência cumulativa de TEV foi aproximadamente de 20%.<sup>34</sup> Além da gravidade da Covid-19, são ainda fatores associados ao maior risco tromboembólico a idade e o índice de massa corpórea dos pacientes, sendo o risco maior entre pacientes idosos e obesos.<sup>38</sup>

Outra questão relevante é a letalidade do TEV na Covid-19, essa questão foi avaliada em diversos estudos clínicos e os resultados agrupados em uma meta-análise recentemente publicada.<sup>38</sup> Dentre oito estudos que reportaram os desfechos fatais dos pacientes com Covid-19, a letalidade global dos pacientes diagnosticados com TEP foi de 45% (IC 22%-69%). Entretanto, há poucos estudos que abordam essa questão e a heterogeneidade entre eles é muito grande, de maneira que os resultados ainda são imprecisos.

Também são imprecisos os resultados de estudos que compararam o risco de TEV em pacientes com Covid-19 com o de pacientes com outras condições infecciosas graves, entretanto há indícios de que esse risco seja maior no contexto da Covid-19. Historicamente, é relatado que em indivíduos hospitalizados por condições clínicas a incidência de TEV até três meses da internação é de 5 a 15%, sendo que  $\frac{3}{4}$  compreendem casos de TVP e  $\frac{1}{4}$  casos de TEP.<sup>39-41</sup> Já nos casos de Covid-19, tem-se reportado incidências de TEV durante a internação que variam entre 26% a 31%, ou seja, mais que o dobro do que o previamente relatado em outras condições clínicas.<sup>34,36,37</sup> Estudos sugerem, ainda, que a profilaxia medicamentosa pode ser menos eficaz nos pacientes com Covid-19 do que nos outros pacientes clínicos. Em pacientes clínicos com profilaxia medicamentosa, a incidência de TEV cai para 2,5% a 5,6%,<sup>34,36,37</sup> enquanto nos pacientes com Covid-19 em profilaxia medicamentosa a incidência de TEV aparentemente permanece alta (aproximadamente 23%).<sup>39-41</sup>

Em uma população de indivíduos com SRAG por Covid-19 o risco trombótico foi três vezes maior do que nos indivíduos com SRAG por outras causas, entretanto, apesar das pacientes terem sido pareados, a época de internação dos dois grupos de SRAG era distinta, o que compromete a comparabilidade entre eles.<sup>28</sup> Mais recentemente, um estudo comparando pacientes com Covid-19 e pacientes com pneumonia da comunidade, internados no mesmo período do ano, demonstrou que o risco de TVP e TEP foi semelhante entre os grupos.<sup>42</sup> Apesar desse estudo levantar dúvidas sobre a possibilidade da Covid-19 estar associada a um maior risco trombótico do que as outras condições clínicas, os resultados devem ser avaliados com cautela porque a população de pacientes com pneumonia da comunidade era mais velha e tinha mais doença coronariana, cerebrovascular e neoplasia do que a população de pacientes com Covid-19.

## ANTICOAGULAÇÃO NA COVID-19

Nos primeiros meses da pandemia pelo Covid-19, diante da falta de estudos clínicos robustos sobre prevenção e tratamento do TEV e da necessidade de se estabelecer práticas para o manejo clínico das anormalidades da hemostasia e o risco trombótico associados a Covid-19, diversas sociedades médicas publicaram revisões narrativas e orientações baseadas na opinião de especialistas,<sup>8,43-48</sup> inclusive a Sociedade Brasileira de Trombose e Hemostasia e o Comitê de Hemostasia da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular.<sup>47</sup> Essas orientações referem-se a exames complementares, indicação e duração da trombotoprofilaxia, dose dos anticoagulantes, e manejo dos pacientes em uso prévio de antagonistas da vitamina K (AVK) e de anticoagulantes orais diretos (DAOC, do inglês *direct oral anticoagulant*). As orientações das diferentes sociedades estão resumidas na Tabela 1. A dose profilática e terapêutica dos anticoagulantes estão resumidas nas Tabelas 2 e 3. A Tabela 4 demonstra as contraindicações para anticoagulação.

Mais recentemente, foi publicada uma diretriz para o manejo do risco trombótico e tratamento da TEV associada ao Covid-19 baseada em evidências da literatura médica avaliadas pela metodologia GRADE (do inglês, *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation*).<sup>49</sup> A diretriz recomenda/ sugere as seguintes condutas clínicas resumidas abaixo:

- Recomenda trombotoprofilaxia anticoagulante em pacientes críticos com Covid-19 e sugere profilaxia anticoagulante para todos os pacientes hospitalizados, na ausência de contraindicações absolutas.
- Sugere que a anticoagulação seja realizada com heparina de baixo peso molecular (HBPM), preferencialmente. Também são sugeridos o uso de fondaparinux em pacientes clínicos

**Tabela 1.** Posição de diversas sociedades médicas em relação ao manejo do risco trombótico associado a Covid-1. (Parte 1)<sup>8, 43-48</sup>

	SISSET	ACC	ISTH	ASH	UK	SBTH
<b>Exames complementares</b>	Testes de hemostasia, contagem plaquetária, US de MMII para seguimento	US MMII rotineira não recomendada	D-dímero, TP, contagem plaquetária e fibrinogênio (admissão e seguimento)	Monitoramento de D-dímero, TP/TTPa, fibrinogênio e contagem plaquetária	Monitorar parâmetros de CIVD	Monitorar esfregaço de sangue periférico, contagem de plaquetas, TP, TTPa, fibrinogênio e D-dímero
<b>Trombotoprofilaxia</b>	Universal (HBPM ou HNF) em todos os pacientes hospitalizados, em caso de contraindicação realizar profilaxia mecânica	Acessar score de risco em todos os pacientes hospitalizados. (Padua, Caprini, IMPROVE) Sempre para pacientes com CIVD se não estiverem com sangramento ativo	Universal (HBPM ou HNF) para todos os pacientes hospitalizados	A todos os pacientes hospitalizados, em caso de contraindicação realizar profilaxia mecânica	Acessar score de risco em todos os pacientes hospitalizados. Profilaxia aos pacientes em estado grave, imobilizados ou conforme risco. Em caso de contraindicação realizar profilaxia mecânica	Todos os pacientes internados por suspeita ou confirmação de Covid-19 devem receber trombotoprofilaxia farmacológica, a menos que haja contraindicações. Nesse caso a profilaxia mecânica deve ser usada.

Abreviaturas: **SISSET** Italian Society on Thrombosis and Haemostasis; **ACC** American College of Cardiology; **ISTH** International Society of Thrombosis and Haemostasis; **ASH** American Society of Hematology; **UK** Thrombosis Organization United Kingdom; **SBTH** Sociedade Brasileira de Trombose e Hemostasia; **HBPM** heparina de baixo peso molecular; **HNF** heparina não fracionada; **US** ultrassom; **MMII** membros inferiores; **CIVD** coagulação intravascular disseminada; **TP** tempo de protrombina, **TTPa** tempo de trombotoplastina parcial ativada

**Tabela 1.** Posição de diversas sociedades médicas em relação ao manejo do risco trombótico associado a Covid-19. (Parte 2) <sup>8,43-48</sup>

	SISET	ACC	ISTH	ASH	UK	SBTH
<b>Duração da profilaxia</b>	Durante toda a internação	Durante toda a internação	Durante toda a internação	Durante toda a internação	Durante toda a internação	Durante todo o período de internação.
	Manter 7-14 dias após alta nos casos de risco trombótico elevado (imobilidade, IMC >30, TEV prévio, câncer ativo)	Considerar profilaxia estendida conforme risco trombótico do paciente (até 45 dias)	Não cita dose estendida	Razoável considerar extensão da profilaxia até 40 dias com medicamentos aprovados para esse fim, considerar risco trombótico e hemorrágico individualmente	Não cita dose estendida	Razoável manter a profilaxia após a alta hospitalar para pacientes com alto risco de trombose ou para aqueles com imobilidade, a menos que haja contraindicações específicas. Os riscos e benefícios dessa abordagem devem ser reavaliados periodicamente
<b>Pacientes em uso prévio de AVK e DOAC</b>	Interação medicamentosa, em especial com antivirais	Manter agente antitrombótico que o paciente já usava	Não cita		Considerar troca para HBPM	Trocar para HBPM se o paciente crítico ou risco de interação medicamentosa significativa

Abreviaturas: SISET Italian Society on Thrombosis and Haemostasis; ACC American College of Cardiology; ISTH International Society of Thrombosis and Haemostasis; ASH American Society of Hematology; UK Thrombosis Organization United Kingdom; SBTH Sociedade Brasileira de Trombose e Hemostasia. Abreviaturas: SISET Italian Society on Thrombosis and Haemostasis; ACC American College of Cardiology; ISTH International Society of Thrombosis and Haemostasis; ASH American Society of Hematology; UK Thrombosis Organization United Kingdom; SBTH Sociedade Brasileira de Trombose e Hemostasia; HBPM heparina de baixo peso molecular; HNF heparina não fracionada; US ultrassom; MMII membros inferiores; CIVD coagulação intravascular disseminada; TP tempo de protrombina, TTPA tempo de tromboplastina parcial ativada

**Tabela 1.** Posição de diversas sociedades médicas em relação ao manejo do risco trombótico associado a Covid-19. (Parte 3) <sup>8,43-48</sup>

	SISET	ACC	ISTH	ASH	UK	SBTH
<b>Dose do anticoagulante</b>	Dose profilática padrão	Seguir guidelines disponíveis (ASH 2018, ACCP 2012)	Profilática padrão. CI: sangramento, PLT<25k, ajuste para insuficiência renal	Profilática padrão, ajustada para o peso em obesos	Profilaxia de acordo com recomendações internacionais. Usar HNF se insuficiência renal	Dose profilática padrão, ajustada para o peso em obesos
	Dose profilática intermediária em indivíduos com múltiplos fatores de risco (IMC >30, TEV prévio, câncer ativo)	Dose ótima da anticoagulação não é conhecida. Maioria apoia dose profilática padrão	Não cita outras doses	Dose intermediária ou terapêutica no contexto de estudo clínico	Não cita dose intermediária	Não indica dose intermediária para profilaxia
	Dose terapêutica apenas em indivíduos com TEV ou uso corrente de anticoagulante	Alguns membros apoiam dose intermediária (31%) ou terapêutica (5%)		Dose terapêutica apenas em indivíduos com TEV ou FA	Não indica dose plena para profilaxia	Não indica dose plena para profilaxia

Abreviaturas: SISET Italian Society on Thrombosis and Haemostasis; ACC American College of Cardiology; ISTH International Society of Thrombosis and Haemostasis; ASH American Society of Hematology; UK Thrombosis Organization United Kingdom; SBTH Sociedade Brasileira de Trombose e Hemostasia. Abreviaturas: SISET Italian Society on Thrombosis and Haemostasis; ACC American College of Cardiology; ISTH International Society of Thrombosis and Haemostasis; ASH American Society of Hematology; UK Thrombosis Organization United Kingdom; SBTH Sociedade Brasileira de Trombose e Hemostasia; HBPM heparina de baixo peso molecular; HNF heparina não fracionada; US ultrassom; MMII membros inferiores; CIVD coagulação intravascular disseminada; TP tempo de protrombina, TTPA tempo de tromboplastina parcial ativada



**Tabela 2.** Dose padrão de HBPM, HNF, e fondaparinux para profilaxia e ajustes de acordo com o peso corporal e função renal.

	Dose padrão	Peso corporal	Doença Renal Crônica
<b>Enoxaparina</b>	40 mg SC diariamente	80 – 99 kg: 40-60 mg SC diariamente >= 100 Kg: 80 mg SC diariamente Ou ajustes baseados no IMC IMC 30 – 40 Kg/m <sup>2</sup> : 40-60 mg por dia BMI > 40 Kg/m <sup>2</sup> : 40 mg SC 12-12h BMI > 50 Kg/m <sup>2</sup> : 60 mg SC 12-12h	CrCl 15 – 29 mL/min: Redução 50% da dose CrCl < 15 mL/min: contraindicação; considerar HNF
<b>Nadroparina</b>	3,800 UI SC diariamente	> 70 Kg: 5,700 UI SC diariamente	CrCl 30 – 50 mL/min: Redução de 25% da dose CrCl < 30 mL/min: contraindicação; considerar HNF
<b>Dalteparina</b>	5,000 UI SC diariamente	100 – 139 kg: 7,500 UI SC diariamente 140 - 180 Kg: 5,000 UI SC duas vezes por dia	CrCl =< 30 mL/min: 5.000 UI SC diariamente
<b>Bemiparina</b>	3,500 UI SC diariamente	< 60 Kg: 2500 UI SC diariamente	CrCl =< 30 mL/min: Redução de 25% da dose
<b>Tinzaparina</b>	50 UI/Kg/ dia	...	CrCl < 20 mL/min: contraindicação
<b>Fondaparinux</b>	2,5 mg SC diariamente	2,5 mg sc diariamente	CrCl 20 – 29 mL/min: 2,5 mgs a cada dois dias CrCl < 20 mL/min: contraindicação; considerar HNF
<b>HNF</b>	5,000 UI SC duas vezes ao dia	IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> : 5.000 - 7.500 UI SC a cada 8 horas	Nenhuma mudança

Abreviaturas: HBPM, Heparina de baixo peso molecular; HNF, Heparina não fracionada; IMC, Índice de massa corpórea; SC, subcutâneo; CrCl, liberação de creatinina; UI, unidade internacional.

**Tabela 3.** Dose terapêutica de HBPM, HNF e fondaparinux e ajustes de acordo com o peso corporal e função renal.

	Dose terapêutica	Peso corporal	Doença Renal Crônica
<b>Enoxaparina</b>	1mg/Kg SC duas vezes ao dia		CrCl 15 – 29 mL/min: 1 mg/kg diário ou HNF  CrCl < 15 mL/min: evitar, considerar HNF
<b>Nadroparina</b>	<50 Kg: 3,800 UI SC duas vezes por dia 50-59 Kg: 4,750 UI SC duas vezes por dia 60-69 Kg: 5,700 UI SC duas vezes por dia 70-79 Kg: 6,650 UI SC duas vezes por dia 80-89 Kg: 7,600 UI SC duas vezes por dia ≥90 Kg: 8,550 UI SC duas vezes ao dia		CrCl 30 – 50 mL/min: Dê 25% da dose CrCl < 30 mL/min: contraindicação
<b>Dalteparina</b>	200 UI/Kg SC diariamente nos primeiros 30 dias, depois 150 UI/Kg SC diariamente até o fim do tratamento (a dose máxima é de 18.000 UI por dia) A dose deve ser reduzida em 17 – 33% se a contagem de plaquetas < 100 x 10 <sup>9</sup> /L		CrCl =< 30mL/min: A dose deve ser ajustada de acordo com a atividade anti-FXa com uma meta de 0,5 – 1,5 UI/mL
<b>Bemiparina</b>	115 UI/Kg SC diariamente		CrCl =< 30 mL/min: contraindicação
<b>Tinzaparina</b>	175 UI/Kg SC diariamente		CrCl < 20 mL/min: contraindicação
<b>Fondaparinux</b>	< 50 kg: 5 mg SC diariamente 50 - 100 kg: 7,5 mg SC diariamente	>100 kg: 10 mg SC diariamente	CrCl < 30 mL/min: contraindicação
<b>HNF</b>	Dose de ataque: 80 UI/kg Dose de manutenção: 18 UI/kg/hour infusão contínua		

Abreviaturas: HBPM, Heparina de baixo peso molecular; HNF, Heparina não fracionada; IMC, Índice de massa corpórea; SC, subcutâneo; CrCl, liberação de creatinina; UI, unidade internacional

**Tabela 4.** Fatores de risco para sangramento que contraindicam trombotrófexia farmacológica.

1. Sangramento ativo	6. Acidente vascular cerebral agudo
2. Distúrbios adquiridos da coagulação	7. Trombocitopenia < 25 x10 <sup>9</sup> /L (*)
3. Uso simultâneo de anticoagulantes	8. Hipertensão sistólica não controlada
4. Punção lombar/peridural/anestesia espinhal esperada nas próximas 12 horas	9. Doenças hemorrágicas hereditárias não tratadas
5. Punção lombar/peridural/anestesia espinhal nas últimas quatro horas	

Adaptação de Nice Clinical Guidelines 92 – Tromboembolismo venoso, 2010 (<https://www.acutemedicine.org.uk/wp-content/uploads/2015/12/NICE-Reducing-VTE-201015.pdf>) e (\*) ASH COVID Resources, 2020 (<https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>)

e de heparina não fracionada (HNF) em pacientes críticos. DOACs devem ser evitados.

- Recomenda contra o uso de antiplaquetários.
- Recomenda o uso de anticoagulante em dose profilática padrão (ao invés de doses intermediárias, ajustadas ao peso ou doses plenas) para prevenção dos eventos tromboembólicos em paciente críticos. Para os pacientes críticos, essa conduta é sugerida.
- Recomenda trombotrófexia intra-hospitalar apenas, ao invés de trombotrófexia estendida após alta. Entretanto, a profilaxia estendida pode ser realizada em pacientes cujo hemorrágico seja baixo, frente a um alto risco trombotico.
- Sugere contra o uso de profilaxia mecânica combinada a profilaxia farmacológica em pacientes críticos.
- Sugere profilaxia mecânica para os pacientes críticos apenas se contra-indicações para a profilaxia farmacológica.
- Sugere contra a realização de ultrassom de rotina para a detecção de trombose venosa assintomática.
- Para pacientes críticos com TVP ou TEP, sugere iniciar a tratamento com anticoagulantes parenterais (HBPM ou HNF). Dabigatran, edoxaban e AVK podem ser usados após o início da anticoagulação parenteral. Apixaban e rivaroxaban podem ser utilizados como tratamento inicial, na ausência de interações medicamentosas.
- Sugere anticoagulantes parenterais, em especial HBPM, para o tratamento de TVP ou TEP em pacientes críticos.
- Pacientes com Covid-19 não hospitalizados com TEV podem ser tratados com DOAC ou, se necessário, AVK.
- A duração recomendada do tratamento do TEV associado a Covid-19 é de no mínimo três meses.
- Recomenda contra a trombolise sistêmica em casos de TEP sem hipotensão aguda.
- A terapia trombolítica é sugerida nos casos em que há deterioração cardiopulmonar após o TEP agudo.
- Recomenda contra terapia trombolítica sistêmica, guiada por cateter ou trombotomia nos casos em que não há confirmação objetiva do TEV por imagem.
- Em pacientes com Covid-19 e recidiva do TEV, mesmo

em uso adequado de HBPM, sugere o aumento da dose da HBPM em 25 – 30%.

- Em pacientes com Covid-19 e recidiva do TEV, mesmo em uso adequado de AVK ou DOAC, sugere a troca do anticoagulante oral por HBPM.

Importante destacar que estudos recentes apontam que a anticoagulação durante a internação está associada a um melhor prognóstico, por reduzir a necessidade de ventilação mecânica e mortalidade associada ao Covid-19. Particularmente, a anticoagulação precoce nas primeiras 48 horas de internação, mesmo em doses profiláticas, está associada a melhor sobrevida.<sup>50</sup>

## CONCLUSÕES

O manejo da coagulopatia e do risco de trombose associados à Covid-19 representa um ponto importante no tratamento dessa doença. Nos últimos meses, estudos clínicos demonstraram que os pacientes com Covid-19 apresentam um estado de hipercoagulabilidade específico dessa doença, no qual ocorre o aumento acentuado dos valores de dímero D concomitante com o aumento da concentração de fibrinogênio. Este estado de hipercoagulabilidade resulta em um risco aumentado de trombose, não apenas nos pacientes com sintomas críticos de Covid-19 internados em UTI, mas também nos pacientes tratados em enfermarias clínicas.

Evidências clínicas sugerem que o risco de TEV em pacientes com Covid-19 é alto, aparentemente maior do que o de outros pacientes clínicos. A proporção estimada de pacientes hospitalizados com Covid-19 que terão TEV varia de 23 - 31%. Essa variação pode ser atribuída a grande variabilidade entre os estudos, em particular em relação à gravidade da Covid-19, aos métodos profilaxia e diagnóstico de TEV nas diferentes instituições e aos fatores de risco trombotico inerentes a cada população.

Dentre os eventos tromboembólicos, estima-se que 50% representam um TEP. Há evidências de que o TEP está associado a alta letalidade na Covid-19, com valores estimados de aproximadamente 45% de letalidade entre os indivíduos com Covid-19 e TEP. Apesar da letalidade dessas situações aparentemente ser alta, destaca-se os estudos disponíveis sobre esse assunto são escassos e muito heterogêneos, apresentando grande variabilidade de resultados (letalidade do TEP varia entre 14 e 100% nos diferentes estudos).

Devido à alta incidência e à gravidade do TEV associado a Covid-19, a trombotrófexia farmacológica é indicada para todos os pacientes hospitalizados pela doença que não tenham contra-indicação ao uso de anticoagulantes.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Ramacciotti E, Macedo AS, Biagioni RB, Caffaro RA, Lopes RD, Guerra JC, et al. Evidence-Based Practical Guidance for the Antithrombotic Management in Patients With Coronavirus Disease (COVID-19) in 2020. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620936350.
2. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus

Disease 2019 (COVID-19) World Health Organization; 2020. <https://who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>:

3. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. World Health Organization; 2020. <https://who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>:
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
5. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020;323(14):1335.
6. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA*. 2020;323(16):1545-6.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
8. The ASH COVID Resources. American Society of Hematology. 2020. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>:
9. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1295.
10. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11):1061-9.
11. Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, Christie JD, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2017;21(1):234.
12. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *JAMA*. 2020;323(18):1769-70.
13. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):305-7.
14. Lopes RD, Macedo AVS, Silva PGMB, Moll-Bernardes RJ, Feldman A, Arruda GDAS, et al. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)--The BRACE CORONA Trial. *Am Heart J*. 2020;226:49-59.
15. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-4.
16. Zhang T, Sun LX, Feng RE. [Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronavirus disease 2019]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43(6):496-502.
17. Taylor Jr FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001;86(5):1327-30.
18. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438-e40.
19. Ramacciotti E, Agati LB, Aguiar VCR, Wolosker N, Guerra JC, de Almeida RP, et al. Zika and Chikungunya Virus and Risk for Venous Thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029618821184.
20. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, Fleming T, Heitmeier S, Uhle F, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):19.
21. Iba T, Nisio MD, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017;7(9):e017046.
22. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1989-94.
23. Levi M, van der Poll T. Coagulation in patients with severe sepsis. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41(1):9-15.
24. Levi M, van der Poll T, Buller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004;109(22):2698-704.
25. Ramacciotti E, Blackburn S, Hawley AE, Vandy F, Ballard-Lipka N, Stabler C, et al. Evaluation of soluble P-selectin as a marker for the diagnosis of deep venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011;17(4):425-31.
26. Corrêa TD, Cordioli RL, Guerra JCC, da Silva BC, Rodrigues RR, Souza GM, et al. Coagulation profile of Covid-19 patients admitted to the ICU: an exploratory study. *PLoS One*. 2020;In press.
27. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421-4.
28. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;1-4.
29. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res*. 2020;191:148-50.
30. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-7.
31. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9-14.
32. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Muller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1995-2002
33. Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743-46.
34. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(7):763-71.
35. Porfidia A, Valeriani E, Pola R, Porreca E, Rutjes AWS, Di Nisio M. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2020;196:67-74.
36. Chi G, Lee JJ, Jamil A, Gunnam V, Najafi H, Memar Montazerin S, et al. Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients with COVID-19 Undergoing Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clinical Med*. 2020;9(8).
37. Roncon L, Zuin M, Barco S, Valerio L, Zuliani G, Zonzin P, et al. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020. [Ahead of Print]
38. Liao S-C, Shao S-C, Chen Y-T, Chen Y-C, Hung M-J. Incidence and mortality of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):464.

39. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7537):325-9.
40. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*. 2004;110(7):874-9.
41. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med*. 1999;341(11):793-800.
42. Mei F, Fan J, Yuan J, Liang Z, Wang K, Sun J, et al. Comparison of Venous Thromboembolism Risks Between COVID-19 Pneumonia and Community-Acquired Pneumonia Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(9):2332-7.
43. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia; 2020. [https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19\\_2020-04-29.pdf](https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19_2020-04-29.pdf):
44. Bikedeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up: JACC State - Of- the Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950-73.
45. Hunt B, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19 <https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php>: Thrombosis UK; 2020.
46. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus*. 2020;18(3):167-9.
47. Orsi FA, De Paula EV, Santos FO, Teruchkin MM, Campelo DHC, Mello TT, et al. Guidance on diagnosis, prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasis Committee of the Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020;42(4):300-8.
48. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-6.
49. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020;158(3):1143-63.
50. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(16):1815-26.



# INTERVENÇÕES CORONARIANAS PERCUTÂNEAS DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

## PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS DURING THE COVID-19 PANDEMIC



Clique no autor para  
acessar o Podcast

Gabriella Cunha Lima  
João Reynaldo Abbud  
Chierice

Gabriella Cunha Lima<sup>1</sup>  
José Mariani Junior<sup>1,2</sup>  
João Reynaldo Abbud  
Chierice<sup>3,4,5</sup>  
Moysés de Oliveira Lima  
Filho<sup>3,4,5</sup>

1. Hospital Israelita Albert Einstein. São Paulo, SP, Brasil
2. Irmandade Santa Casa de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil
3. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP – USP). Ribeirão Preto, SP, Brasil
4. Hospital da Unimed de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, SP, Brasil
5. Sociedade Portuguesa de Beneficência de Ribeirão Preto. Ribeirão Preto, SP, Brasil

Correspondência:  
Moysés de Oliveira Lima Filho.  
Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Hemodinâmica, 2º andar.  
Av. Bandeirantes, 3900. Ribeirão Preto, SP, Brasil.  
moyslima@usp.br

### RESUMO

A pandemia mundial de Covid-19 alterou globalmente e de forma radical e definitiva a assistência à saúde. A mobilização geral do sistema hospitalar, visando aumento e realocação de leitos, principalmente de Unidades de Terapia Intensiva, para atendimento aos pacientes com SARS-CoV-2, levou consequentemente a uma redução drástica do atendimento de outras enfermidades, tanto em condições clínicas crônicas quanto agudas. Não diferente das outras áreas, a cardiologia intervencionista passou por mudanças e adequações significativas, principalmente no contexto da doença aterosclerótica coronariana, com diminuição significativa do volume de procedimentos realizados, tanto pela orientação de distanciamento dada à população para evitar idas desnecessárias aos serviços de saúde, quanto pela opção de postergar casos eletivos. Objetivos não menos importantes dessas medidas são a redução da exposição de indivíduos ao ambiente hospitalar contaminado, assim como da exposição dos profissionais de saúde a indivíduos contaminados e assintomáticos. É fundamental a criação de protocolos institucionais de atendimento visando principalmente à segurança, ressaltando-se a importância do treinamento dos profissionais da saúde em técnicas apropriadas para paramentação e desparamentação dos equipamentos de proteção individual (EPIs), assim como a disponibilização ampla desses equipamentos. A definição dos pacientes a serem submetidos aos procedimentos intervencionistas durante a pandemia deve ser baseada em análise criteriosa, tanto para os casos eletivos quanto para as situações clínicas de urgência, sempre seguindo as melhores diretrizes vigentes. O objetivo primordial é a manutenção da qualidade assistencial dentro de normas de boas práticas clínicas.

**Descritores:** Intervenção Coronária Percutânea; Doença das Coronárias; Angioplastia Coronária; Covid-19; SARS-CoV-2.

### ABSTRACT

*The global Covid-19 outbreak has changed healthcare in a radical and definitive way. With the aim of increasing the reallocation of beds, particularly in Intensive Care Units, to care for patients with SARS-CoV-2, the general mobilization of the hospital system has led to a drastic reduction in the care provided for other diseases, both in chronic and acute clinical conditions. As in other areas, interventional cardiology has undergone significant changes and adjustments, particularly in the context of atherosclerotic coronary disease, with a significant decrease in the number of procedures performed, whether due to the social distancing guidelines encouraging the population to avoid unnecessary trips to the health services, or the decision to postpone elective cases. Other, equally important objectives of these measures are reducing individuals' exposure to a contaminated hospital environment, and preventing exposure of health care professionals to contaminated, asymptomatic individuals. It is essential to create institutional healthcare protocols aimed at safety, emphasizing the importance of training healthcare professionals in appropriate techniques for donning and removing personal protection equipment (PPE), and making this equipment widely available. The decision to an interventional procedure during the pandemic should be based on a thorough analysis, both for elective cases and for emergency clinical scenarios, always following the best current guidelines. The primary objective is to maintain the quality of care, within the standards of good clinical practices.*

**Keywords:** Percutaneous Coronary Intervention; Coronary Heart Disease; Coronary Angioplasty; Covid-19; SARS-CoV-2.

## INTRODUÇÃO

Até o início do mês de novembro de 2020, em torno de 50 milhões de pessoas haviam sido diagnosticadas com infecção por coronavírus tipo 2 ou *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Desses, aproximadamente 1.250.000 pacientes evoluíram com desfecho fatal, que em sua grande maioria foram decorrentes do desenvolvimento de uma Síndrome Respiratória Aguda Grave por *Coronavirus Disease 2019* (COVID 19), uma taxa global de mortalidade em torno de 2,5% em relação aos casos notificados.<sup>1</sup>

O Brasil é o terceiro país com maior número de infectados e o segundo em termo de números absolutos de óbitos. O impacto desses números no sistema de saúde é de tal monta que uma readequação do fluxograma de atendimento tornou-se, mais que essencial e necessário, mandatário.

Nesse contexto, em que características regionais e sazonais influenciam a definição de prioridades, todas as áreas de saúde sofreram adaptações radicais para manutenção da eficiência e segurança na prática assistencial. Portanto, vale ressaltar que é prioritário manutenção do padrão de atendimento dos serviços de saúde, conforme preconizado pelas diretrizes de boas práticas clínicas vigentes e dentro do permitido pelo grau de acometimento da epidemia por SARS-CoV-2.

Consequentemente, nessa situação será logicamente privilegiado o atendimento às enfermidades agudas em detrimento das hospitalizações eletivas no sentido de aumentar a capacidade dos hospitais para o atendimento a pacientes com Covid-19. Objetivos não menos importantes são a redução da exposição de indivíduos ao ambiente hospitalar contaminado, assim como da exposição dos profissionais de saúde a indivíduos contaminados e assintomáticos.

Não diferente das outras áreas, a Cardiologia Intervencionista passou por mudanças e adequações significativas, principalmente no contexto da doença aterosclerótica coronariana, tanto em sua apresentação clínica crônica estável quanto nas Síndromes Coronárias Agudas. Observamos uma redução significativa do volume de procedimentos, tanto pela orientação governamental de distanciamento social, evitando a ida desnecessária aos serviços médicos ambulatoriais e hospitalares, assim como pela postergação dos procedimentos eletivos.

A partir do momento que em tempos de pandemia se estabeleceu a prioridade de atendimentos a pacientes com SARS-CoV-2 em um hospital ou complexo hospitalar, faz-se mister a criação de um fluxo de atendimentos para as urgências e emergências não Covid-19. É nesse contexto que se insere o serviço de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista.

A primeira pergunta que se faz quando foi definida a necessidade do procedimento intervencionista é: o paciente foi testado positivo para SARS-CoV-2?

Nessa situação de urgência/emergência cardiovascular a resposta só é imediatamente positiva, caso o paciente esteja previamente internado por Covid-19 e tenha desenvolvido um quadro clínico compatível com uma síndrome coronária aguda.

Por isso, considerando-se que um contingente significativo de pacientes não se encaixa na condição acima, nos fluxogramas institucionais criados, invariavelmente se

estabelecem algoritmos que relacionam urgência e probabilidade de contaminação, para definição dos tempos de conduta e cuidados de segurança a serem tomados. Sendo importante salientar, que em estudo americano com 5700 pacientes com Covid-19, a doença aterosclerótica coronariana foi comorbidade presente em aproximadamente 11% dos casos.

## CUIDADOS NO LABORATÓRIO DE HEMODINÂMICA DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

Em posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Hemodinâmica e Cardiologia Intervencionista (SBHCI) sobre Covid-19, Falcão et al., listam e recomendam as seguintes medidas gerais de proteção, como de responsabilidade das instituições hospitalares, sempre em concordância com as normas vigentes das Comissões de Controle de Infecção Hospitalar locais e sob anuência das autoridades sanitárias.<sup>2</sup>

1. Definir protocolos claros para proteger os profissionais de saúde e os pacientes, respeitando as especificidades locais.
2. Identificar uma sala no laboratório de hemodinâmica dedicada aos pacientes com Covid-19 confirmada ou suspeita, que conte idealmente com sistema de pressão negativa.
3. Estabelecer fluxo de admissão do paciente, equipe de sala que prestará assistência (a menor possível) e fluxo de transporte do paciente de volta para unidade de internação.
4. Realizar checagem diária dos equipamentos e materiais.
5. Reduzir o número de pessoas no laboratório e organizar equipes fixas por turnos, para prevenir eventual contaminação simultânea de múltiplos profissionais no departamento.
6. Enfatizar a lavagem das mãos, a higiene respiratória, a limpeza de superfícies e o distanciamento social dentro do setor.
7. Disponibilizar equipamentos de proteção individual (EPI) e instruir os profissionais de saúde quanto às suas indicações, normas de paramentação, utilização e desparamentação, além de cuidados para descarte e desinfecção.
8. Prover alternativas para viabilizar o isolamento do profissional de saúde de sua família.
9. Priorizar testes diagnósticos para detectar e afastar (quarentena) os profissionais de saúde infectados e reincorporar com segurança aqueles recuperados.

Os equipamentos de proteção individual (EPI) já fazem parte da rotina de um laboratório de hemodinâmica. Dessa forma, toucas, máscaras cirúrgicas e aventais já estão previstos nos centros de custo das instituições. No entanto, é importante salientar que os aventais devem ser preferencialmente impermeáveis e descartáveis e as máscaras cirúrgicas tradicionais devem ser substituídas por máscaras N95, FFT2 ou FFT3 sem válvulas. Os óculos de proteção e os protetores faciais (*face shields*) são altamente recomendados nas situações clínicas em que há a probabilidade de geração de aerossóis. O uso de botas e proteção para os pés são também recomendados, principalmente nos procedimentos em pacientes sabidamente infectados, ou naqueles em que

para uma grande possibilidade diagnóstica por critérios clínicos e epidemiológicos.

Além do acima recomendado, a Sociedade Europeia de Cardiologia em sua Diretriz sobre Covid-19 resalta três aspectos simples, mas que precisam ser enfatizados sempre, pelo alto impacto das ações:<sup>3</sup>

1. Os profissionais da saúde devem receber treinamento de técnicas apropriadas para paramentação e desparamentação dos equipamentos de proteção individual;
2. Todos os pacientes devem estar portando máscara cirúrgica ao entrar no laboratório de cateterismo.
3. Sempre que possível realizar a testagem pelo *real-time polymerase chain reaction* (RT-PCR), na qual a amostra é colhida através de *swab* oral e nasal.

Em relação à sala de procedimentos, para que se consiga manter uma pressão negativa dentro da unidade de isolamento, é necessário que seja instalado um sistema que faça uma troca do ar em intervalos constantes. Isto é feito mediante instalação de um aparelho de exaustão, dotado de filtro HEPA (*High Efficiency Particulate Air*), que permite captar o contaminante no local onde é gerado e lançá-lo no meio externo, após passagem por filtro de elevada eficiência. O sistema de exaustão deve ser adequadamente dimensionado, por profissional especializado, de modo a prover, no mínimo, 12 trocas de ar por hora.<sup>4</sup> (Figura 1)

São três as condições clínicas em que a proteção da equipe deve ser priorizada ao máximo e o EPI ser utilizado em sua plenitude: o infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST), nas síndromes coronárias agudas sem supradesnivelamento de ST (SCASST) e nos pacientes sabidamente positivos para SARS-CoV-2.

No IAMCSST, como não há tempo para se aguardar o resultado do RT-PCR, que pode variar entre 45 minutos para aqueles hospitais em que o mesmo está disponível e três dias, uma triagem clínica deve ser realizada para se avaliar a

probabilidade do paciente estar infectado e o nível de proteção do equipe de acordo com essa triagem. No entanto, é lícito considerar todos os pacientes como altamente suspeitos e a proteção da equipe ser de acordo. O mesmo fluxo deve ser realizado nas SCASST de muito alto e alto risco.

Nas SCASST de risco intermediário em que o procedimento pode aguardar alguns dias, recomenda-se colher o *swab* e obter o resultado do RT-PCR antes de colocar o(a) paciente em sala. Em pacientes sem clínica de Covid-19 e/ou com resultado negativo, o procedimento cardíaco pode ser realizado em sala “limpa” não destinada a pacientes com Covid-19 ou então, naquelas instituições com sala única, sem toda a EPI de segurança máxima.

## ABORDAGEM DAS SÍNDROMES CORONARIAS CRÔNICAS DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

As comorbidades cardiovasculares são comuns em pacientes com infecção por Covid-19 e a sua presença está relacionada ao aumento da mortalidade neste contexto infeccioso.

No entanto, os profissionais de saúde que realizam seguimento de pacientes com Síndrome Coronariana Crônica (SCC) devem considerar alguns pontos importantes durante a pandemia da Covid-19:<sup>5</sup>

- Pacientes com SCC geralmente apresentam baixo risco de eventos cardiovasculares maiores, permitindo adiar procedimentos diagnósticos e/ou intervencionistas na maioria dos casos;
- A terapia medicamentosa deve ser otimizada e/ou intensificada dependendo do quadro clínico;
- O acompanhamento clínico remoto deve ser garantido para tranquilizar os pacientes e capturar possíveis alterações no estado clínico que podem exigir admissão hospitalar em pacientes selecionados com perfil de alto risco.

## CONSIDERAÇÕES PRÁTICAS SOBRE TERAPIA MÉDICA

Os antiinflamatórios não-esteroides (AINEs) foram identificados como um fator de risco potencial para apresentação clínica grave de infecção por SARS-CoV-2.<sup>6</sup> Neste contexto o potencial impacto da terapia crônica com ácido acetilsalicílico foi questionado; no entanto, na dose baixa administrada no contexto da SCC, o efeito antiinflamatório é muito limitado. Dessa forma não está indicada a suspensão da profilaxia secundária com ácido acetilsalicílico.

A terapia com estatinas tem sido associada a resultados favoráveis em pacientes admitidos com infecção viral ou pneumonia.<sup>7,8</sup> Por outro lado, pacientes com Covid-19 há relatos de desenvolvimento de rabdomiólise grave ou aumento das enzimas hepáticas, principalmente nos pacientes com quadros mais graves com necessidade de internação hospitalar.<sup>9</sup> Nesses últimos casos, pode ser prudente suspender temporariamente a terapia com estatinas.

Em relação ao tratamento anti-hipertensivo foi expressa preocupação de que o tratamento com iECA ou BRA poderia aumentar o risco de infecção ou desenvolver as consequências graves da infecção por SARS-CoV-2.<sup>10</sup> Essa preocupação origina-se de uma hipótese que liga as observações de que SARS-CoV-2 invade células por ligação

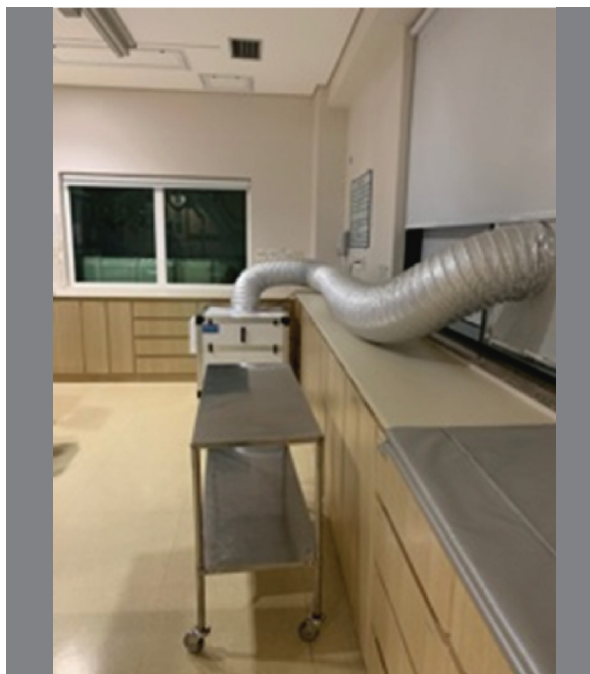


Figura 1. Filtro HEPA (*High Efficiency Particulate Air*) na sala de hemodinâmica.

à Enzima Conversora de Angiotensinogênio 2 (ECA2) que é ubíqua e expressa na superfície das células alveolares no pulmão.<sup>11</sup> Em alguns estudos com animais os iECA ou BRA mostraram aumentar os níveis de ECA2 principalmente no tecido cardíaco.<sup>12</sup> No entanto, não há estudos em humanos que demonstrem uma ligação independente entre o uso de bloqueadores do SRAA e o desenvolvimento de complicações graves da infecção por SARS-CoV-2, após ajuste para idade e outras comorbidades. Recentemente, foi publicada uma série de estudos observacionais de coorte que mostram consistentemente que o tratamento com bloqueadores do SRAA não aumenta o risco de infecção por SARS-CoV-2, ou aumenta o risco de complicações graves ou morte por Covid-19. Em um estudo houve até uma redução substancial no risco de complicações graves ou morte por infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com diabetes *mellitus*.<sup>13</sup> Esses achados recentes são muito importantes e oferecem garantias aos pacientes e seus médicos de que especulações anteriores sobre a segurança dos bloqueadores do SRAA no contexto da infecção por SARS-CoV-2 não foi comprovado.

## AVALIAÇÃO INVASIVA E REVASCULARIZAÇÃO

Pacientes sintomáticos com probabilidade clínica muito alta de DAC obstrutiva são geralmente encaminhados para angiografia invasiva sem teste diagnóstico não-invasivo prévio.<sup>14</sup> No entanto, mesmo nesses pacientes, o tratamento médico deve ser tentado primeiramente para reservar a coronariografia com possível revascularização *ad-hoc* apenas em casos de instabilidade clínica, especialmente em regiões onde os sistemas de saúde estão fortemente sobrecarregados por pacientes com Covid-19.<sup>15</sup> A terapêutica intervencionista, seja por intervenção coronariana percutânea (ICP) ou por cirurgia de revascularização (CRVM), pode ser adiada na maioria dos pacientes com SCC.

Nesse contexto em que Hospitais com UTIs dedicadas estão sobrecarregadas com um grande número de pacientes com Covid-19, é importante a estratificação de casos com SCC nos quais procedimentos invasivos e cirúrgicos não podem ser adiados. Nestes pacientes, a infecção por SARS-CoV-2 deve ser descartada por *swab* nasofaríngeo/aspiração traqueobrônquica e/ou tomografia computadorizada antes da internação. Alternativamente, em pacientes selecionados, a revascularização híbrida ou mesmo ICP completa pode ser considerada pela equipe cardíaca com base nas condições clínicas do paciente e a situação local. A Sociedade Europeia de Cardiologia sugere recomendações de acompanhamento de pacientes com SCC listados na Tabela 1.

## ABORDAGEM DAS SÍNDROMES CORONARIANAS AGUDAS DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

A pandemia de Covid-19 não deve comprometer a reperfusão oportuna de pacientes com IAMCSST. De acordo com as diretrizes atuais, a terapia de reperfusão permanece indicada em pacientes com sintomas de isquemia com menos de 12 h de duração e elevação persistente do segmento ST em pelo menos duas derivações contíguas de ECG. Nesses

**Tabela 1.** Orientações quanto a abordagem da Síndrome Coronariana Crônica durante a pandemia de COVID-19.

### Manejo das Síndromes Coronarianas Crônicas durante a pandemia de COVID-19

- É recomendado a continuidade das medicações em pacientes com SCC durante a pandemia
- É recomendado o seguimento dos pacientes com SCC por telemedicina
- Revascularização nos pacientes com SCC de risco baixo ou intermediário deve ser postergada
- Adiamento de testes não-invasivos em pacientes com SCC deve ser considerado durante a pandemia de COVID-19
- Angiotomografia de coronárias deve ser preferida em relação a testes funcionais não-invasivos durante a pandemia de COVID-19
- Triagem de infecção por SARS-Cov-2 deve ser considerada antes de cirurgia de revascularização com coleta de *swab* nasal e tomografia de tórax
- Revascularização em pacientes com SCC de alto risco deve ser considerada durante a pandemia de COVID-19
- Intervenção percutânea deve ser considerar em relação à revascularização cirúrgica em pacientes selecionados durante a pandemia de COVID-19
- Identificação de hospitais COVID-free deve ser considerada para realização de cirurgia de revascularização
- Manejo invasivo de pacientes com SCC e positivos para SARS-Cov-2 deve ser deferido até melhora do paciente sempre que possível

Modificado de ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic.<sup>5</sup>

pacientes não se espera o resultado do RT-PCR para o encaminhamento ao Laboratório de Hemodinâmica. Por sua vez, os cuidados de proteção e segurança da equipe são os mesmos tomados em procedimentos para pacientes portadores de Covid-19.

Em pacientes com Síndromes Coronárias Agudas sem supra de ST, sempre que possível o *swab* para o RT-PCR deve ser colhido e o resultado aguardado. Mediante a não disponibilidade do teste com resultado em tempo hábil, os cuidados com paramentação e manejo seguem os mesmos critérios já discutidos, como se o procedimento estivesse sendo realizado em pacientes portadores de Covid-19.

Nesse sentido há necessidade de protocolos institucionais para tal programação, visto que não dispomos de evidência científica suficientemente robusta que substitua esse tipo de prevenção.<sup>4</sup>

Dessa forma, a orientação é manter-se um protocolo de estratificação de risco nos mesmos moldes de antes da pandemia, não deixando de oferecer para o paciente o melhor em termos de cuidado médico, e sempre privilegiando a segurança do paciente e da equipe.

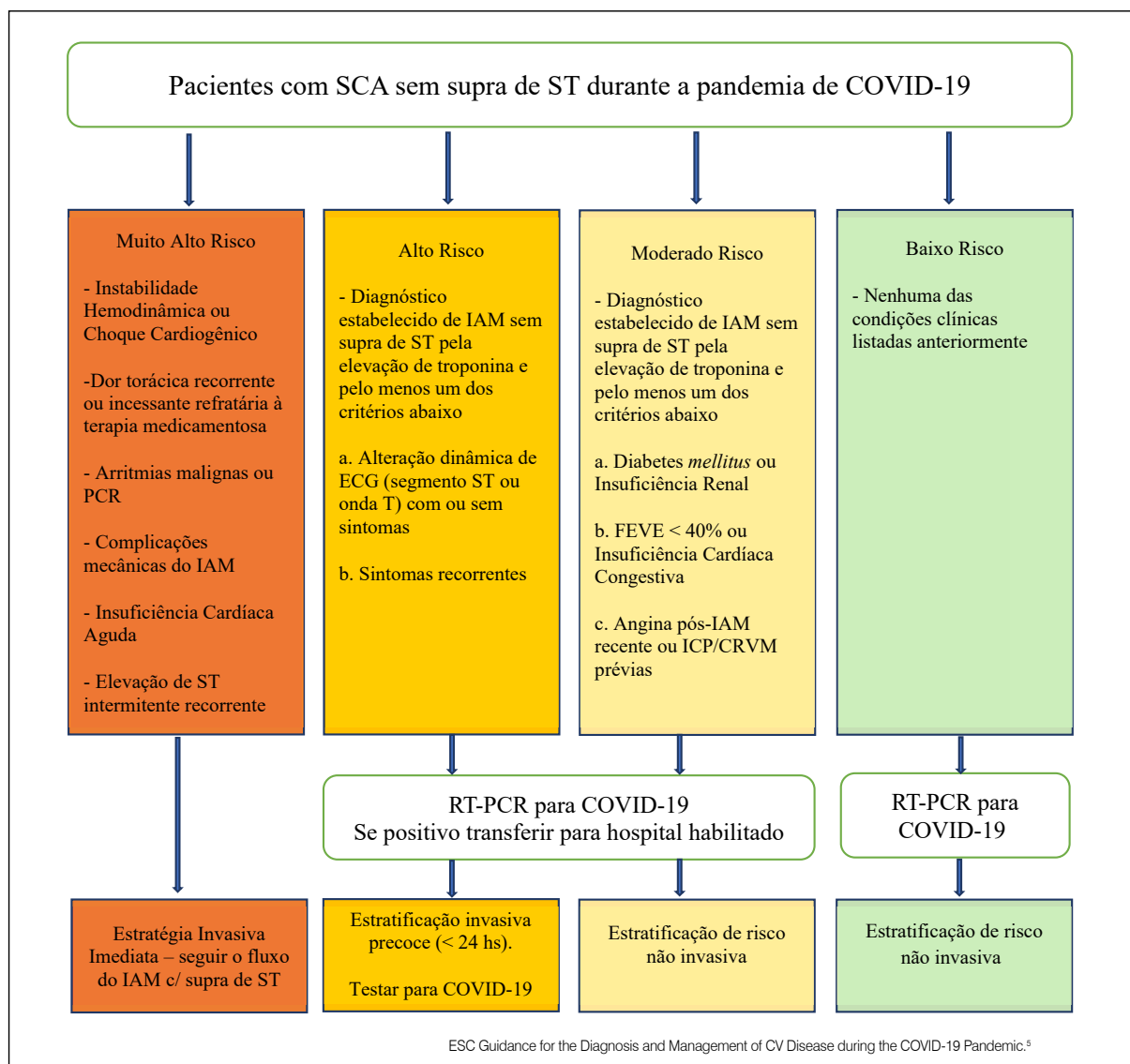
Na Tabela 2 e na Figura 2 há uma categorização estratégica de realização de procedimentos, uma estratificação de risco, considerando a prioridade de acordo com a apresentação clínica preconizada e as recomendações para manejo de SCA sem supradesnívelamento do segmento ST pela *European Society of Cardiology (ESC)*.<sup>5</sup>



**Tabela 2.** Categorização estratégica de procedimentos intervencionistas coronarianos durante a pandemia de COVID-19.

<b>Emergência (inadiável)</b>	<b>Urgência (realizar em dias)</b>	<b>Menor Prioridade (realizar &lt; 3 meses)</b>	<b>Eletivo (realizar &gt; 3 meses)</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- IAM c/ supra de ST</li> <li>- SCA s/ supra de ST em pacientes de muito alto ou risco;</li> <li>- Choque cardiogênico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SCA s/ supra de ST em pacientes de risco intermediário</li> <li>- Angina Instável</li> <li>- ICP em Tronco de Coronária Esquerda</li> <li>- ICP em vaso derradeiro</li> <li>- Insuficiência Cardíaca descompensada de etiologia isquêmica</li> <li>- Angina CCS IV</li> <li>- CRVM em pacientes com SCA sem supra de ST não elegíveis a ICP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DAC avançada com angina CCS III ou sintomas de IC CF III</li> <li>- ICP estagiada em artérias não culpadas pós IAM</li> <li>- ICP em DA proximal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ICP em obstruções totais crônicas (OTC)</li> <li>- DAC crônica estável com angina CCS II ou sintomas de IC CF II</li> </ul>

Modificado de ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic.<sup>5</sup>



**Figura 2.** Recomendações para o manejo de pacientes com SCA sem supra de ST durante a pandemia de COVID-19 da ESC.

## TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA APÓS INTERVENÇÃO CORONARIANA NO CONTEXTO DA PANDEMIA DE COVID-19

A terapia antiplaquetária dupla (TAD) com ácido acetilsalicílico (AAS) e inibidores do receptor P2Y12 é recomendada após a ICP com implante de *stent* e a duração da terapia depende da apresentação clínica do paciente e avaliação do risco de sangramento.<sup>16</sup>

Quando confrontados com o desafio da pandemia Covid-19 com evidências insuficientes sobre os regimes anti-trombóticos apropriados para pacientes após ICP, devemos extrapolar as informações de cenários clínicos relacionados para auxiliar na tomada de decisão. O balanço entre isquemia e sangramento pode ser desafiador quando os pacientes tomam um inibidor P2Y12 concomitantemente com uma indicação para profilaxia com heparina de baixo peso molecular em casos graves de Covid-19.<sup>17</sup>

Devido ao alto risco de sangramento em pacientes após ICP complicada pela Covid-19, a menor duração da TAD pode ser benéfica nesta população. As orientações listadas abaixo, dentro de uma avaliação clínica e laboratorial individualizada podem ser benéficas.<sup>18</sup>

- Em paciente com ICP com menos de três meses não descontinuar a TAD;
- Em pacientes submetidos a ICP e com Covid-19 dar preferência para uso de clopidogrel;
- Em pacientes com Covid-19 que necessitem do uso de lopinavir/ritonavir deve-se evitar o uso de clopidogrel e ticagrelor devido a interação. Prasugrel passa a ser o medicamento de escolha neste contexto;
- Nos pacientes com TAD há mais de três meses manter o inibidor de P2Y12 em monoterapia (preferencialmente ticagrelor) pode ser uma estratégia razoável;
- Reduzir a TAD para monoterapia em pacientes com Covid-19 caso apresente contagem de plaquetas < 50.000/ $\mu$ L e suspender caso fique < 25.000/ $\mu$ L, sempre considerando o risco isquêmico vs risco hemorrágico.

## ANGIOPLASTIA ROBÓTICA NA PANDEMIA DE COVID -19

A recente intervenção cardiovascular assistida por robô, já descrita previamente,<sup>19</sup> pelo fato do procedimento poder ser executado à distância do paciente, pode também minimizar os riscos de contaminação por SARS-CoV-2, sendo que este tipo de procedimento é também realizado de maneira eficaz e segura quando comparado à angioplastia tradicional.<sup>20</sup> Em ambiente de alto potencial de contaminação, mormente relacionada à atual pandemia, essa pode vir a ser uma estratégia para aumentar a segurança da equipe envolvida no procedimento. Assim, foi desenvolvido um estudo piloto (*ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04379453*), que objetivou testar quanto tempo a equipe conseguiria permanecer fora do “círculo de fogo” durante todo procedimento de forma segura.

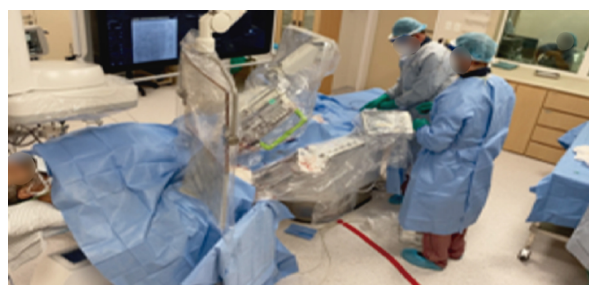
Para minimizar o risco de contaminação da equipe e do paciente a partir da região da cabeça do paciente, uma área circular com dois metros de raio foi demarcada no piso da sala de intervenção, definida como a “zona

de contaminação aérea” que denominamos “círculo de fogo”. Tal limite (dois metros de distância) obedece às determinações do Ministério da Saúde do Brasil como a distância segura para minimizar os riscos de transmissão do vírus SARS-CoV-2 e a equipe foi orientada e ativamente estimulada a permanecer fora deste círculo o MAIOR TEMPO POSSÍVEL durante o procedimento.

Foram 10 pacientes com infecção confirmada pelo SARS-CoV-2 selecionados com o intuito pré-definido de averiguar se 80% ou mais dos participantes atingiram o desfecho primário do estudo, que era intervenção cardiovascular bem-sucedida (dilatação arterial com lesão residual <50% à angiografia e fluxo anterógrado normal), realizada com a equipe profissional posicionada a mais de dois metros do paciente por pelo menos 50% da duração de toda intervenção, na ausência de complicações fatais causadas ao procedimento ou oclusão aguda não-fatal do vaso-alvo durante a internação índice. Neste grupo, 87,5% das lesões tratadas foram realizadas exclusivamente por manipulação robótica e o sucesso angiográfico foi alcançado para todas as lesões-alvo, sem eventos adversos intra-procedimento. Médicos cardiologistas intervencionistas, anesthesiologistas, enfermeiros e técnicos participaram de todos os procedimentos e, em todas as intervenções, com esta estratégia, todos da equipe conseguiram permanecer mais de 50% do tempo fora do “círculo de fogo”.<sup>21</sup> (Figuras 3 e 4)

## CONCLUSÃO

A pandemia mundial por Covid-19 alterou drasticamente e de forma definitiva a assistência à saúde. Durante esse período a mobilização hospitalar para atendimento dos pacientes com Covid-19 gerou uma redução no atendimento às outras enfermidades. Não diferente das outras áreas, a cardiologia intervencionista passou por mudanças



**Figura 3.** Sistema robótico Corindus CorPath GRX com equipe trabalhando fora da área demarcada como “círculo de fogo”.



**Figura 4.** Operador controlando o sistema robótico Corindus CorPath GRX fora da sala de procedimento.

e adequações significativas, principalmente no contexto da doença aterosclerótica coronariana, com diminuição significativa do volume de procedimentos realizados, tanto pela orientação dada à população de distanciamento evitando idas desnecessárias aos serviços de Saúde, quanto pela opção de postergar casos eletivos.

Protocolos institucionais de atendimento visando segurança, associado a estratificação criteriosa seguindo orientação e diretrizes das sociedades médicas, devem ser adotados tanto

em casos eletivos como em situações clínicas de urgência. O objetivo primordial é a manutenção da qualidade assistencial dentro de normas de boas práticas clínicas.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Covid-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Falcão BAA, Botelho RV, Sarmiento-Leite REG, Costa RA. Atualização do posicionamento da SBHCI sobre a pandemia de Covid-19. *J Transcat Interven*. 2020;28:eA202004;
3. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. – Nota técnica de ações de engenharia em saúde pública para atendimento de pacientes com SRAG. [s.d.]. Acesso em: setembro 2020.
4. Chieffo A, Stefanini GG, Price S, Barbato E, Tarantini G, Karam N, et al. EAPCI Position Statement on Invasive Management of Acute Coronary Syndromes during the Covid-19 pandemic. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1839–51.
5. The European Society of Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the Covid-19 Pandemic. 2020.
6. Basille D, Plouvier N, Trouve C, Duhaut P, Andrejak C, Jounieux V. Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs may Worsen the Course of Community-Acquired Pneumonia: A Cohort Study. *Lung*. 2017;195(2):201-8.
7. Douglas I, Evans S, Smeeth L. Effect of statin treatment on short term mortality after pneumonia episode: cohort study. *BMJ* 2011;342:d1642;
8. Fleming DM, Verlander NQ, Elliot AJ, Zhao H, Gelb D, Jehring D, et al. An assessment of the effect of statin use on the incidence of acute respiratory infections in England during winters 1998-1999 to 2005-2006. *Epidemiol Infect*. 2010;138(9):1281-8.
9. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020;40(5):998-1004.
10. Sommerstein R, Grani C. Rapid Response: Re: Preventing a Covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *BMJ*. 2020;368:m810;
11. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;525(1):135-40.
12. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension*. 2004;43(5):970-6.
13. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet*. 2020;395(10238):1705-14.
14. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.
15. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1395-1407.
16. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165.
17. Xin Zhou, Yongle Li, Qing Yang. Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Covid-19. *Circulation*. 2020;141(22):1736–38.
18. Soeiro AM, Leal TCAT, Pereira MP, Lima EG, Figueiredo ACBS, Petriz JLF, et al. Posicionamento sobre Uso de Antiplaquetários e Anticoagulantes nos Pacientes Infectados pelo Novo Coronavírus (Covid-19) – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(2):292-301.
19. Patel TM, Shah SC, Soni YY, Radadiya RC, Patel GA, Tiwari PO, et al. Comparison of Robotic Percutaneous Coronary Intervention With Traditional Percutaneous Coronary Intervention A Propensity Score-Matched Analysis of a Large Cohort. *Circ Cardiovasc Interv*. 2020; 13(5):e008888. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008888.
20. Campos CAM, Franken M, Caixeta AM, Almeida BO, Mariani Jr, Lemos PA. Developing a new paradigm in interventional Cardiology :Einstein Robotic Coronary Angioplasty Program; *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2019;29(4): 350-5.
21. Lemos PA. Robot Assisted Percutaneous Cardiovascular Intervention as a Strategy to Reduce or Risk of Intra-Procedure Contamination by Covid-19 and Other Respiratory Viruses. Presented at TCT Connected. 2020; NCT04379453.

# SÍNDROME INFLAMATÓRIA MULTISSISTÊMICA NA CRIANÇA COM COVID-19

## MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN WITH COVID-19

Gustavo Foronda<sup>1,2,3</sup>  
Samia Medeiros Barbar<sup>1,2,3</sup>

1. InCor – HC. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Hemodinâmica Estrutural Pediátrica. São Paulo, SP, Brasil.

2. InCor – HC. Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Unidade de Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto. São Paulo, SP, Brasil.

3. Hospital Israelita Albert Einstein. Centro de Cuidados Integrados para Cardiologia Pediátrica e Cardiopatias Congênitas do Adulto. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:  
Gustavo Foronda  
Avenida Albert Einstein, 627/701.  
Edifício Reynaldo Andre Brandt  
Bloco E, 4 andar, Cons 433. Morumbi,  
SP, Brasil. CEP 05652-900.  
gforonda@foronda.com.br

### RESUMO

A infecção pelo novo coronavírus (Covid-19), que inicialmente parecia poupar as crianças dos casos mais graves, gerou o aparecimento de uma nova síndrome inflamatória sistêmica pediátrica (SIM-P). Os relatos de casos começaram a surgir em abril de 2020, no Reino Unido e, desde então, diversas outras localidades vem apresentando casos similares. Estima-se atualmente que a incidência seja em torno de 0,2% a 0,6% das infecções pelo novo coronavírus em crianças e, com a progressão da pandemia, espera-se um aumento progressivo dos casos. Apesar de ainda existirem muitas dúvidas com relação a patogênese, diagnóstico e evolução a longo prazo, não há questionamento sobre a importância dessa nova entidade e da necessidade de estudos adicionais para melhor elucidação. Nesta revisão, procuramos sintetizar os principais estudos publicados até o momento para auxiliar na prática clínica.

**Descritores:** Covid-19; Doença por Novo Coronavírus (2019-nCoV); Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica; Pediatria.

### ABSTRACT

*Infection by the new coronavirus (COVID 19), which initially seemed to spare children from the more severe forms of the disease, caused the appearance of a new multisystemic inflammatory syndrome in children (MIS-C). Case reports began to emerge in April 2020 in the United Kingdom, and, since then, several other locations have been reporting similar cases. The incidence of this new syndrome is currently estimated at around 0.2% to 0.6% of new coronavirus infections in children and, as the pandemic progresses, an increase in cases is expected. Although there are still many questions concerning its pathogenesis, diagnosis and long-term evolution, there is no doubt about the importance of this new entity and the need for further studies to better elucidate it. In this review, we seek to summarize the main studies published to date to assist in clinical practice.*

**Keywords:** Covid-19; Doença pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV); Systemic Inflammatory Response Syndrome; Pediatrics.

### INTRODUÇÃO

A infecção pelo novo coronavírus (SARS-COV-2), levando a uma apresentação clínica denominada Covid-19, foi primeiramente descrita em Wuhan (China), e parecia, a princípio, poupar a população pediátrica. Uma série de casos de 2.143 pacientes registrados no banco de dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças da China, 731 casos foram confirmados por meio de testes laboratoriais, 94 (4,4%) pacientes foram assintomáticos, 1.091 (50,9%) pacientes apresentaram sintomas respiratórios leves, e 831 (38,8%) pacientes apresentaram sintomas moderados. Apenas 125 (5,8%) pacientes desenvolveram doença grave ou crítica e as crianças mais novas foram mais suscetíveis a essa condição (10,6% <1 ano vs. 3% ≥16 anos). Foi relatado apenas um óbito de um menino de 14 anos, sem comorbidades conhecidas.<sup>1</sup>

Porém, em abril de 2020, surgiu o primeiro relato,<sup>2</sup> no Reino Unido, de uma nova síndrome inflamatória, caracterizada por febre, elevação de marcadores inflamatórios, sintomas gastrointestinais e acometimento sistêmico. O acometimento cardíaco, com disfunção ventricular e necessidade de suporte inotrópico, chamava a atenção, assim como a relação temporal com o pico de casos de Covid-19 na região, cerca de quatro-seis semanas após.<sup>2-4</sup> Logo, relatos começaram a surgir em diversas localidades, melhor caracterizando uma síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIM-P), na maioria dos casos demandando hospitalização, cuidados de terapia intensiva (UTI) e acarretando morbimortalidade significativa.<sup>5,6</sup> Levando em consideração os dados publicados até julho/2020, sendo 4,5 milhões de casos de Covid-19, com 2-5% de casos pediátricos, estima-se que a incidência de SIM-P seja de 0,2 – 0,6% das infecções por Covid-19 em



crianças. Com a progressão da pandemia, estima-se que o número de casos de SIM-P também aumente, e apesar do conhecimento sobre a doença crescer de forma exponencial nos últimos meses, lacunas de conhecimento permanecem quanto ao real impacto dessa nova doença, assim como repercussões em longo prazo.

## PATOGÊNESE

Apesar de haver muitos questionamentos sobre qual a fisiopatologia exata da SIM-P, atualmente, admite-se duas hipóteses principais, que talvez ocorram de forma combinada.

1. Efeito direto da infecção e replicação viral do SARS-COV-2. Essa hipótese se dá pela presença de RNA e partículas virais em biópsias de coração *post mortem* de crianças com SIM-P e adultos com Covid-19, ambos, que faleceram por insuficiência cardíaca.

2. Resposta imunológica inadequada, pós-viral.

Suporta-se no fato que a maioria das crianças com SIM-P responde bem a terapia anti-inflamatória e imunomoduladora, sem necessidade de uso de antivirais. Além disso, os achados sorológicos sugerem que o acometimento ocorre em uma fase tardia da infecção (presença de IgG é mais associado a SIM-P do que a presença de IgM), associado a baixa positividade de PCR e a incidência quatro-seis semanas após o pico de casos na pandemia, reforçam essa hipótese.

Considerando os dados atuais, a segunda hipótese vem ganhando mais força com diversos estudos sobre perfis imunológicos sendo conduzidos<sup>7,8</sup> mostrando redução (volume absoluto ou efetividade) de anticorpos neutralizantes contra SARS-COV-2, nos pacientes com SIM-P quando comparados com adultos com forma moderada/grave de Covid-19 na fase tardia. No entanto, existem similaridades entre esses dois grupos como aumento exacerbado de proteínas inflamatórias (proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, pró-calcitonina, ferritina, dímero-D, interleucina 6, troponina, entre outros), sendo que, esses achados reforçam a hipótese de um quadro inflamatório pós-viral. Outros estudos<sup>8-10</sup> tentam elucidar a função de anticorpos específicos, perfil ativação imunológico, mas ainda sem conseguir elucidar de maneira definitiva. Ainda são necessários diversos estudos, tanto sobre estrutura viral, como sobre ativação da resposta imunológica, para que se possa propor uma hipótese abrangente e elucidativa.

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A descrição inicial da SIM-P incluiu oito crianças, admitidas em um hospital em Londres com quadro de febre, alterações gastrointestinais e choque.<sup>2</sup> Nenhuma apresentava quadro respiratório significativo, cinco apresentavam conjuntivite, quatro apresentavam *rash* cutâneo. Uma evoluiu com aneurisma gigante de coronária. Houve apenas um óbito, secundário a acidente vascular cerebral. Todos apresentavam elevação de marcadores inflamatórios e aumento de enzimas miocárdicas. Dois pacientes testaram positivo para Covid-19 por PCR e todos apresentavam sorologia positiva.

A maior coorte publicada até o momento, pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças americano (Disease Control and Prevention – CDC), com 570 pacientes,<sup>5,6</sup> mostrou que o acometimento gastrointestinal é bastante frequente (91%), assim como alterações cardíacas e dermatológicas/

mucocutâneas. A maioria dos pacientes precisou de suporte de UTI, sendo as complicações cardiovasculares mais comuns a disfunção ventricular (41%), choque (35%), miocardite (23%) e dilatação coronariana (19%). A mortalidade foi de 1,8%. Todos os pacientes foram testados para Covid-19 e 46% apresentavam sorologia positiva, 26% com PCR positivo e 28% com ambos positivos. Outros estudos americanos<sup>11,12</sup> mostraram achados semelhantes, apesar de taxa menor de dilatação coronariana (9 e 8%).

Logo após o relato inicial, um grupo italiano descreveu um aumento de 30% no diagnóstico de Doença de Kawasaki (DK) em um período de dois meses.<sup>13</sup> Assim como nos casos de SIM-P, sintomas gastrointestinais foram comuns, sendo que 50% apresentavam critérios para DK incompleta e 50% critérios para DK com choque. Não foi relatado nenhum óbito. Todos os 10 pacientes apresentavam marcadores inflamatórios elevados, alterações de enzimas cardíacas, sendo que dois tiveram PCR positivo para Covid-19 e todos os outros sorologia positiva. Outras séries de casos foram publicadas em curto espaço de tempo,<sup>3,14,15</sup> com características semelhantes.

Segundo o CDC,<sup>5</sup> partindo de uma análise estatística, foi possível dividir os pacientes em três grupos.

1. Classe 1: pacientes com acometimento multissistêmico. 98% desses pacientes apresentam sorologia positiva para Covid-19;
2. Classe 2: maior acometimento respiratório (76%) e maior taxa de PCR positivo (84%), sugerindo infecção recente ou atual (não necessariamente SIM-P). Apresenta a maior taxa de mortalidade (5,3%);
3. Classe 3: quadro mais sugestivo de DK. Pacientes mais jovens.

Em um estudo de revisão,<sup>16</sup> a taxa de necessidade de UTI foi de 75,6%, sendo que 56,4% apresentaram quadro de choque, com necessidade de suporte inotrópico e 4,3% com necessidade de suporte mecânico circulatório. Contrastante, apenas 22% dos pacientes precisaram de ventilação mecânica, sugerindo que o acometimento pulmonar, semelhante aos casos graves de Covid-19 em adultos, não parece ser tão relevante. O tempo médio de internação na UTI variou de quatro a sete dias. Nesse estudo, 93,7% dos pacientes apresentaram recuperação total, já na primeira semana de doença.

A maior parte dos pacientes com SIM-P parece ser previamente hígido, mas a presença de obesidade foi relatada em 26% dos casos.<sup>5</sup> Outros relatos sugerem presença mais elevada de comorbidades,<sup>3,17</sup> podendo chegar a 45%, sendo as mais importantes: asma, obesidade, alteração cardíaca e hematológica.

## DIAGNÓSTICO

A definição de SIM-P apresenta definições discretamente diferentes entre a proposta do CDC<sup>18</sup> e da Organização Mundial de Saúde (OMS),<sup>19</sup> como mostra a Tabela 1.

É importante ressaltar que uma criança em investigação para SIM-P deve também levantar suspeita para outros diagnósticos, tanto infecciosos como não infecciosos (neoplasias). A coleta de outros exames laboratoriais e de imagem faz-se necessária para afastar outros diagnósticos possíveis.<sup>20</sup>

Segundo as recomendações da Colégio Americano de Reumatologia (CAR)<sup>20</sup> deve-se dosar troponina e BNP em

**Tabela 1.** Comparação entre a definição de casos do CDC e da OMS para SIM-P.

<b>Centers for Disease Control D.C, ELIA</b>	<b>Organização Mundial de Saúde (OMS)</b>
Idade <21 anos	Idade 0-19 anos
Febre >38 °C ou subjetiva, por $\geq$ 24h	Febre por $\geq$ 3 dias
Laboratório de inflamação (1 ou mais dos seguintes exames: proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, fibrinogênio, procalcitonina, D-dímero, ferritina, lactato desidrogenase, interleucina 6 (IL-6), neutrofilia, linfopenia e hipoalbuminemia.	Laboratório de inflamação (velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa ou procalcitonina).
Evidências de doença clínica grave, necessitando hospitalização, com envolvimento multissistêmico ( $\geq$ 2 órgãos): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardíaco (ex: choque, elevação da troponina, pró-BNP, alterações ecocardiográficas ou arritmias);</li> <li>• Renal (ex: injúria renal aguda ou insuficiência renal);</li> <li>• Respiratório (ex: pneumonia, síndrome do desconforto respiratório aguda ou embolia pulmonar);</li> <li>• Hematológico (ex: D-dímero elevado, trombofilia ou trombocitopenia);</li> <li>• Gastrointestinal (ex: elevação de bilirrubina, enzimas hepáticas ou diarreia);</li> <li>• Neurológico (ex: acidente vascular cerebral, meningite asséptica, ou encefalopatia).</li> </ul>	Pelo menos duas das seguintes alterações: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Rash</i> ou conjuntivite bilateral não purulenta ou sinais inflamatórios mucocutâneos (cavidade oral, em mãos ou pés);</li> <li>• Hipotensão ou choque;</li> <li>• Achados de disfunção miocárdica, pericardite, valvulite ou alterações coronarianas (ecocardiográficas ou elevação da troponina ou NT-pró-13MP);</li> <li>• Evidência de coagulopatia (TAP, PTT e D-dímero);</li> <li>• Sintomas gastrointestinais agudos (diarreia, vômitos ou dor abdominal).</li> </ul>
Sem outro diagnóstico plausível.	Sem outra causa microbiológica evidente de inflamação, incluindo sepse bacteriana, síndrome do choque tóxico estafilocócico e estreptocócico.
Teste positivo para SARS-COV-2 por RT-PCR, sorologia ou antígeno ou história de exposição nas últimas quatro semanas do início dos sintomas.	Evidência de Covid-19 (RT-PCR, antígeno ou sorologia) ou contato provável com pacientes com a Covid-19.

todos os pacientes com suspeita de SIM-P e, caso alterados, manter dosagens seriadas até normalização. O eletrocardiograma (ECG) deve ser feito no momento do diagnóstico e a cada 48 horas nos pacientes internados. Mesmo nos casos leves, existe indicação de realização de ECG a cada reavaliação, pois a presença de alterações eletrocardiográficas já é fator indicador de internação hospitalar.

O ecocardiograma deve ser realizado também no momento do diagnóstico e deve ter como foco avaliação da função ventricular, avaliação funcional das valvas, derrame pericárdico e avaliação de coronárias. Deve ser repetido com sete-14 dias e, novamente, com quatro-seis semanas do quadro inicial. Ponderar repetir após um ano, principalmente nos pacientes que tiveram alguma alteração na fase aguda, mesmo que recuperada nos exames de controle após.

A angiogramografia de coronárias pode ser necessária para melhor caracterização de aneurismas e dilatações. A ressonância cardíaca deve ser realizada entre dois-seis meses após diagnóstico de SIM-P, principalmente nos pacientes que apresentaram disfunção ventricular, mesmo que transitória.

## TRATAMENTO

O tratamento específico para SIM-P ainda é controverso e abrange um grande espectro de manifestações clínicas. Pacientes com quadros leves, não parecem requerer nenhuma terapia específica.<sup>21</sup>

O CAR<sup>17</sup> propõem:

- Imunoglobulina Endovenosa (IE) - 2mg/kg – nos pacientes com SIM-P hospitalizados.

- Dose baixa de corticoides (1-2mg/kg/dia) – terapia adjunta a IE nos pacientes com SIM-P que apresentem choque ou lesão de órgão alvo grave; OU pacientes com sintomas leves/moderados mas que persistem febre apesar da IE.
- Pulsoterapia com corticoide (10 – 30mg/kg/dia) – pacientes com necessidade de drogas vasoativas em altas doses, que não respondem a dose baixa de corticoide.
- Anakinra - antagonista do receptor da interleucina 1 humana (> 4 mg/kg/dia) – pacientes que persistem graves após uso de IE e pulsoterapia OU pacientes com SIM-P com síndrome de ativação macrofágica; OU pacientes com contraindicação ao uso prolongado de corticoide.
- Aspirina (3-5mg/kg/dia) – pacientes com SIM-P, devendo ser mantido até normalização das plaquetas; OU quatro semanas após o diagnóstico (se coronárias sem alterações); OU mantido enquanto persistirem alterações coronarianas.
- Anticoagulação (enoxaparina OU varfarina) – pacientes com aneurisma de coronária com Zscore > ou = 10.0; OU pacientes com trombose documentada; OU disfunção moderada a importante do ventrículo esquerdo. O tempo de uso da anticoagulação não é bem definido, e deve ser avaliado caso a caso.

Além da terapia específica, medidas de suporte intensivo, como ventilação mecânica, terapia dialítica, suporte circulatório mecânico, devem ser oferecidas conforme os mesmos critérios usados na abordagem do choque. Devido à similaridade da apresentação clínica com outras patologias, nos casos graves o uso de antibióticos deve ser iniciado prontamente, podendo ser suspenso após confirmação de ausência de doença bacteriana.

## CONCLUSÃO

Como toda e qualquer doença de aparecimento recente, com apresentações clínicas e fisiopatologia ainda não tão bem conhecidas, a Covid-19 e sua apresentação clínica pediátrica (SIM-P), ainda necessitam de estudos mais consistentes para seu entendimento e tratamento mais adequados. Diversos estudos têm sido realizados e nosso conhecimento e tratamento mais assertivo vem melhorando, porém muito ainda há para ser elucidado. Mas claramente a

faixa etária pediátrica tem apresentação clínica específica, diferente da apresentação da faixa etária de adultos, e requer tratamento diferenciado.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020. pii: e20200702. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>.
2. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during Covid-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395(10327):1607–8.
3. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, Simó S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-inflammatory syndrome in children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1042. doi: 10.1093/cid/ciaa1042. 2020-07-25.
4. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric inflammatory multisystem syndrome: temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS): cardiac features, management and short-term outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol*. 2020;41:1391–1401.
5. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. Covid-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074–80.
6. Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Chai SJ, Reingold A, Armistead I, et al. Hospitalization rates and characteristics of children aged <18 years hospitalized with laboratory-confirmed Covid-19 - COVID-NET, 14 states, March 1-July 25, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(32):1081–8.
7. Weisberg S, Connors R, Zhu Y, Baldwin M, Wen-Hsuan L, Wontakal S, et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with Covid-19. Version 1. medRxiv. Preprint. 2020. doi: 10.1101/2020.07.12.20151068.
8. Pierce CA, Preston-Hurlburt P, Dai Y, Aschner CB, Cheshenko N, Galen B, et al. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. *Sci Transl Med*. 2020;12(564):eabd5487.
9. Rostad CA, Chahroudi A, Mantus G, Lapp SA, Teherani M, Macey L, et al. Quantitative SARS-CoV-2 serology in children with multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). *Pediatrics*. 2020. doi: 10.1542/peds.2020-018242.
10. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020; 26(11):1701–7.
11. Diorio C, Henrickson SE, Vella LA, McNerney KO, Chase J, Burudpakdee C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Covid-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest*. 2020; 130(11):5967–75.
12. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State. *N Engl J Med* 2020; 383(4):347–58.
13. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med*. 2020; 383(4):334–46.
14. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020; 395:1771–8.
15. Belot A, Antona D, Renolleau S, Javouhey E, Hentgen V, Angoulvant F, et al. SARS-CoV-2-related paediatric inflammatory multisystem syndrome, an epidemiological study, France, 1 March to 17 May 2020. *Euro Surveill*. 2020; 25(22):2001010. doi: 10.2807/1560 7917.es.2020.25.22.2001010.
16. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM, Perez-Reviriego AA. Cardiovascular impact of Covid-19 with a focus on children: A systematic review. *World J Clin Cases*. 2020;8(21):5250-83. doi:10.12998/wjcc.v8.i21.5250
17. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, Bansal PB, Kowalsky S, Trachtman R, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection: a multiinstitutional study from New York City. *J Pediatr*. 2020; 224:24–9.
18. (CDC) CfDcAP. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) 2020. <https://www.cdc.gov/mis-c/hcp/>. [Accessed 29 May 2020]
19. WHO/2019-nCoV/Sci\_Brief/Multisystem\_Syndrome\_Children/2020.1
20. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus S, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Pediatric Patients with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Covid-19. Version 1. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(11):1791-805. doi: 10.1002/art.41454.
21. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 324(3):259–69.

# RESSUSCITAÇÃO CARDIOPULMONAR NO PACIENTE ACOMETIDO PELA COVID-19

## CARDIOPULMONARY RESUSCITATION IN THE PATIENT AFFECTED BY COVID-19

Agnaldo Piscopo<sup>1,2,3</sup>

1. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil
2. Universidade de São Paulo, São Paulo, S, Brasil
3. Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo. Coordenador dos Cursos da American Heart Association. São Paulo, SP, Brasil

Correspondência:  
Agnaldo Piscopo. Rua Brasília 133,  
Centro, CEP 13600-710. Araras,  
SP, Brasil. email [apiscopo@usp.br](mailto:apiscopo@usp.br)

### RESUMO

A pandemia da Covid-19 causou dúvidas com relação aos riscos de transmissão para as pessoas que realizam a ressuscitação. As adaptações dos protocolos baseadas em opiniões de especialistas e revisões de trabalhos não específicos sobre a Covid-19 trouxeram orientações importantes para leigos e profissionais de saúde. As recomendações de iniciar as compressões torácicas sem ventilações e a desfibrilação são fundamentais para aumentar as chances de sobrevivência e são consideradas de baixo risco de contaminação, pois não produzem aerossóis. A ventilação não invasiva deve ser evitada, a intubação deve ser realizada por médicos experientes, com equipamentos de proteção individual completos para aerossóis, mantendo os pacientes acoplados aos respiradores durante a ressuscitação, de modo a reduzir as chances de transmissão; são necessários ajustes dos parâmetros e alarmes. O atendimento da parada cardíaca em pacientes em posição prona deve ser treinado, devido ao aumento dessa ocorrência nos pacientes com Covid-19.

**Descritores:** Parada cardíaca; Infecção por Coronavírus; Equipamento de Proteção Individual.

### ABSTRACT

*The Covid-19 pandemic has raised questions about the risks of transmission to people undergoing resuscitation. Adaptations to the protocols based on expert opinions and reviews of non-specific works about Covid-19 have provided important guidelines for laypeople and health professionals. Recommendations to start chest compressions without ventilation and defibrillation are essential to increase the chances of survival, and are considered to be of low risk for contamination, as they do not produce aerosols. Non-invasive ventilation should be avoided and intubation should be performed by experienced doctors, with full personal protective equipment for aerosols, keeping patients connected to respirators during resuscitation, thus reducing the chances of transmission. Adjustments to the parameters and alarms are required. Training should be given on cardiac arrest care in patients in the prone position due to the increased occurrence in patients with Covid-19.*

**Keywords:** Heart Arrest; Coronavirus Infections; Personal Protective Equipment.

### INTRODUÇÃO

Cada dia, mais de 1 milhão de pessoas apresentam parada cardíaca fora do hospital (PCR FH) no mundo, e a única chance de aumentar as taxas de sobrevivência é a ressuscitação cardiopulmonar (RCP) com a desfibrilação rápida. Orientar os leigos durante a pandemia do Covid-19 para iniciar as manobras de RCP somente com compressões (*Hands Only*) e a desfibrilação com uso do desfibrilador externo automático (DEA) pode salvar muitas vidas.<sup>1</sup> Durante a pandemia foi necessário adaptar os protocolos com novas recomendações para não aumentar os riscos de contaminação dos socorristas.<sup>2</sup> A população e os profissionais de saúde foram surpreendidos por uma nova doença com alta taxa de transmissão e ainda com várias dúvidas em

relação a fisiopatologia e tratamento, obrigando a comunidade médica a adequar protocolos de RCP do paciente acometido por Covid-19 e em locais com alta transmissão do Covid-19, para reduzir os riscos de contaminação dos socorristas sem reduzir as chances de sobrevivência. Os protocolos foram adaptados pelas principais sociedades médicas do mundo abordando aspectos técnicos, éticos e legais baseados em opiniões de especialistas e revisão da literatura, com baixo grau de evidência em decorrência do início recente da pandemia, mas de grande valor, pois foi necessário orientar os leigos e profissionais de saúde para o atendimento da PCR dentro e fora do hospital. Os registros de PCR FH nas cidades com alta taxa de transmissão do Covid-19 como por exemplo a cidade de Nova Iorque nos



meses de março e abril de 2020 mostraram um aumento significativo de atendimentos de PCR em decorrência de alterações respiratórias e cardíacas causadas pelo Covid-19 comparado ao mesmo período do ano de 2019.<sup>3</sup>

A Organização Mundial da Saúde descreve dois modos principais de transmissão do Covid-19, através de gotículas de transmissão em contato com as mucosas (boca e olhos) e pelo ar através da inalação de aerossóis contaminados, estes produzidos por tosse, espirros ou procedimentos médicos como ventilações de resgate, ventilações invasivas e manipulação das vias aéreas (intubação, aspiração, inserção de dispositivos extra glóticos). Não são conhecidos estudos avaliando os riscos de forma separada de cada componente da RCP (compressões torácicas, ventilações, desfibrilação) e não existem estudos específicos de transmissão do Covid-19 durante a RCP.<sup>1,2,4</sup> Seguindo as recomendações é necessário fazer um balanço entre a necessidade de cuidados e o benefício do tratamento precoce com o início das compressões torácicas e a desfibrilação, considerar como prioridade a equipe vestir o equipamento proteção individual (EPI) com potencial prejuízo para a equipe de socorristas e grande parte da comunidade se os socorristas se tornarem infectados pelo Covid-19.<sup>4</sup> As recomendações deste artigo estão baseadas nas diretrizes do Comitê de Ressuscitação da Austrália e da Nova Zelândia,<sup>5</sup> Conselho de Ressuscitação do Reino Unido,<sup>6,7</sup> Comitê da Aliança Internacional de Ressuscitação (ILCOR)<sup>8</sup> e nas Diretrizes e recomendações do atendimento do paciente com suspeita ou acometido por Covid-19 da *American Heart Association*.<sup>4</sup>

## PREVENÇÃO DA PARADA CARDIORRESPIRATÓRIA (PCR)

Os pacientes portadores de Covid-19 são suscetíveis a complicações que podem levar a uma PCR, a maioria dos pacientes por hipoxemia por acometimento pulmonar e outras causas como arritmias causadas por miocardite e infarto agudo do miocárdio. Sabemos que podemos evitar PCR identificando e corrigindo alterações fisiológicas durante a avaliação dos sinais vitais antes da deterioração clínica; a maioria dos pacientes que apresentam PCR apresentaram alterações fisiológicas detectadas nos controles de enfermagem até 8 horas antes de apresentar a PCR e os times de resposta rápida (TRR) quando implantados reduziram em até 50% o número de PCR em áreas sem cuidados intensivos como as enfermarias.<sup>9,10</sup>

Durante a pandemia estão sendo utilizados postos de triagem com fluxo específicos para pacientes com suspeita de Covid-19 e esta primeira avaliação é fundamental para prevenção de PCR através da detecção de paciente com sinais de insuficiência respiratória por síndrome respiratória aguda grave por Covid-19 (SARS-Covid) - geralmente apresenta hipoxemia com queda da saturação abaixo de 95% e aumento da frequência respiratória - identificar e corrigir a hipoxemia é a principal forma de reduzir o número de PCR em casa, evitando a liberação de pacientes com sinais fisiológicos alterados através do encaminhamento para internação com intervenções adequadas de acordo com a gravidade.<sup>2</sup>

O paciente em insuficiência respiratória deve ser identificado e tratado de acordo com a gravidade, muitas vezes no pronto-socorro. Seguramente o momento mais crítico para

evolução para PCR é durante a intubação que deve ser realizada por um médico experiente em via aérea avançada com EPI completo e com equipe treinada, utilizando o protocolo de medicações sedativas e bloqueadores neuromusculares na sequência e doses corretas, já bem estabelecidos na literatura. A avaliação dos critérios de dificuldade da intubação para laringoscopia/intubação deve ser realizada na primeira avaliação do paciente no serviço de emergência e/ou em unidades de terapia intensiva (UTI) e deve estar registrada em prontuário. O escore MACOCHA pode auxiliar na determinação de via aérea difícil, sendo a variação da pontuação de zero considerada intubação fácil e pontuação de 12 considerada intubação com muita dificuldade. (Tabela 1) Nos casos em que há pontuação elevada devem ser acionados os recursos para vias aéreas difíceis como o corpo de anestesistas ou equipe de via aérea difícil se disponíveis no hospital.<sup>11</sup> Se ocorrer a falha de intubação a PCR pode ocorrer em poucos segundos em pacientes com SARS-Covid pela hipoxemia grave - deterioração clínica de forma muito rápida e consequente a PCR em assistolia ou atividade elétrica sem pulso (AESP). Médicos experientes em via aérea avançada e equipamentos que possam facilitar a intubação destes pacientes como o vídeo laringoscópio, podem reduzir as chances de falha de intubação e são recomendados nos principais protocolos.<sup>11,12</sup>

## RECOMENDAÇÕES DE RCP PARA LEIGOS DURANTE A PANDEMIA DO COVID-19

A RCP nos pacientes com ou sem suspeita de acometimento do Covid-19 durante a pandemia deve ser mantida com o passo a passo da corrente da sobrevivida, com atenção a medidas para reduzir o risco de contaminação dos socorristas. Os leigos devem realizar RCP somente com compressões torácicas (*hands only*) evitando as ventilações de resgate e devem utilizar o DEA se disponível, sem atrasos na desfibrilação, até a chegada da ajuda especializada. Estas duas medidas são consideradas de baixo risco de contaminação, pois acredita-se que as compressões torácicas não produzam aerossóis, apesar da proximidade física do socorrista que realiza as compressões com a via aérea da vítima, podendo ser mitigado o risco cobrindo a boca e o nariz com uma toalha ou lenço para reduzir a dispersão de gotículas e aerossóis. Quanto a desfibrilação não existe evidência que a desfibrilação produza ou não aerossóis, acredita-se, no entanto, que o risco seja pequeno. As ventilações de resgate associadas as compressões torácicas devem ser consideradas em grupos especiais, que rotineiramente

**Tabela 1.** Escore de MACOCHA para avaliação de dificuldade de intubação, 0 pontos muito fácil e 12 pontos muito difícil.<sup>11</sup>

Parâmetro	Pontuação
Mallapati III ou IV	5
Apneia obstrutiva do sono	2
Mobilidade cervical reduzida	1
Abertura oral < 3 cm	1
Coma	1
Oximetria < 80%	1
Médico não anestesista	1

são os bebês e crianças que podem se beneficiar destas. Nestes casos, os socorristas que aplicarem ventilações vão aumentar os riscos de se contaminarem pelo Covid-19, mas vão aumentar as chances de sobrevivência de bebês e crianças em situações de PCR por asfixia e hipoxemia que receberem as ventilações.<sup>4</sup> Considerando que a maior parte das PCFH ocorrem nas residências e que as pessoas já estavam em contato prévio com a vítima, o risco da RCP aumentar as chances de contaminação é menor, deve ser considerado que o acesso a EPI para proteção de aerossóis por leigos é pouco frequente pela baixa disponibilidade nas residências. Os socorristas sem EPI devem ser substituídos imediatamente com a chegada da equipe com EPI.<sup>4,8</sup>

## RECOMENDAÇÕES DO ATENDIMENTO PELAS EQUIPES DE SUPORTE BÁSICO

As equipes que prestam atendimento a vítimas em PCR durante a pandemia devem considerar o uso de EPI em pacientes com suspeita de Covid ou em áreas com alta taxa de transmissão. Nos pacientes com baixa ou sem suspeita de Covid a equipe deve utilizar EPI usual que deve ser composto de máscara cirúrgica tipo II (fluido resistente), óculos de proteção, luvas e aventais. Para pacientes com forte suspeita ou diagnóstico de Covid-19 ou durante a pandemia em locais com alta taxa de transmissão do Covid-19 as equipes devem utilizar EPI completo durante a RCP com máscaras N95 ou PFF2 e equivalentes, proteção da face (*face shield*), óculos de proteção, gorros, aventais resistentes à fluidos e dispositivos de proteção para o pescoço. As equipes devem ser treinadas para se paramentarem de forma rápida, é racional iniciar as compressões torácicas (*hands only*) e realizar a desfibrilação se ritmo chocável por um membro da equipe com paramentação usual, pois existe baixo risco de contaminação, enquanto outros membros da equipe se paramentam com EPI completo. A ventilação não invasiva deve ser evitada a todo momento, principalmente por socorristas sem EPIs completos. A segurança da equipe deve ser a prioridade, sem que haja redução nas chances de sobrevivência do paciente. É recomendado um protocolo com definições das funções e do EPI exigido para cada atividade, determinando a cronologia das ações. As equipes devem treinar vestir o EPI rapidamente, não devendo demorar mais do que 5 minutos, embora a maioria das equipes treinadas o façam em cerca de 1 minuto, devendo ser considerado que o início das compressões torácicas e a desfibrilação podem ser iniciados com EPI usual pelo risco baixo de contaminação e a grande chance de retorno a circulação espontânea nos primeiros minutos, considerando risco versus benefícios.<sup>13,14</sup> Não existe evidência que a desfibrilação produza ou não produza aerossóis e acredita-se que caso ocorra, seja pequeno, além disso deve-se considerar o uso de pás adesivas para reduzir o contato físico do operador do desfibrilador como paciente. É necessário fazer um balanço entre a necessidade de cuidados e o benefício do tratamento precoce com o início das compressões torácicas e a desfibrilação (é prioridade a equipe vestir o EPI) com potencial prejuízo a equipe de socorristas e parte da comunidade se os profissionais de saúde se tornarem infectados pelo Covid-19; portanto todos os profissionais que permanecerem na sala devem estar com EPI completo o mais rápido possível e o líder deve cuidar da

segurança da sua equipe e reduzir o número de profissionais na RCP, em média cinco profissionais treinados conseguem oferecer uma boa assistência com revezamento das funções. As portas da sala de emergências devem estar fechadas. Em caso de boxes com cortinas, estas também devem estar fechadas, funcionando como barreira e reduzindo as chances de contaminação. As salas com pressão negativa são as recomendadas para o atendimento de pacientes portadores de Covid -19, porém são pouco frequentes na maioria dos serviços de emergência. A distância entre os leitos deve ser no mínimo 1,5m.<sup>1</sup>

Passo a passo da RCP suporte Básico no paciente com Suspeita de Covid-19:

- Testar a responsividade na altura dos ombros, evitando contato com secreções da boca e nariz, o uso de máscara cirúrgica tipo II é recomendado em todas as pessoas presentes no ambiente. O socorrista deve estar com EPI usual (óculos de proteção, máscara cirúrgica tipo II e avental). (baixo risco de contaminação da equipe).<sup>1</sup>
- Se a vítima não responder deve solicitar ajuda com o desfibrilador e iniciar as compressões torácicas de 100 a 120 compressões torácicas por minuto sem interrupções (*Hands Only*) uma toalha ou máscara cirúrgica pode ser colocado sobre a boca ou nariz para reduzir as chances de contato com gotículas ou secreção durante as compressões torácicas. Compressões torácicas devem ser de alta qualidade comprimindo o tórax de 5 a 6 cm e permitindo o retorno em cada movimento (*recoil*) os dispositivos de *feedback* podem ser utilizados para monitorizar a qualidade das compressões torácicas, considere dispositivo de compressões mecânicas (LUCAS® e AutoPulse®) se disponível para reduzir os riscos de contaminação da equipe. (baixo risco de contaminação da equipe).<sup>1,4</sup>
- Com a chegada do desfibrilador, determine o ritmo e se ritmo for chocável desfibrile imediatamente com 200 joules se desfibrilador bifásico ou energia recomendada pelo fabricante ou energia máxima do desfibrilador monofásico. O uso de pás adesivas é recomendado para aumentar a distância do operador do desfibrilador e da via aérea do paciente reduzindo os riscos de contato com as gotículas ou aerossóis. (baixo risco de contaminação da equipe)<sup>1,4</sup>
- Compressões torácicas com ventilação passiva com uma máscara com pequenos volumes pode ser considerada, entretanto é possível a formação de aerossóis. O fluxo de oxigênio não deve ultrapassar 10 litros, podendo ser coberta com uma máscara cirúrgica ou uma toalha para reduzir as gotículas ou aerossol, porém deve ser considerado o risco *versus* benefício.<sup>15</sup> (alto risco de contaminação da equipe)
- O manuseio da via aérea com máscara e bolsa insufladora (Ambu®) produz aerossol e é considerado de alto risco para contaminação dos socorristas, devendo ser evitado e não é recomendado para profissionais sem equipamento de proteção pessoal completo com luvas, aventais resistentes a fluidos, máscaras N95 ou PFF2, óculos de proteção, proteção para face (*face shield*), gorro e proteção para o pescoço. Se a ventilação for imprescindível, utilizar a vedação da máscara facial com duas mãos, pois permite melhor vedação, reduzindo as chances de contaminação por aerossol, utilize a técnica de ventilação a quatro mãos - um socorrista faz a vedação com duas mãos, e o outro socorrista comprime a bolsa de ventilação com pausas nas compressões torácica (30:2); a

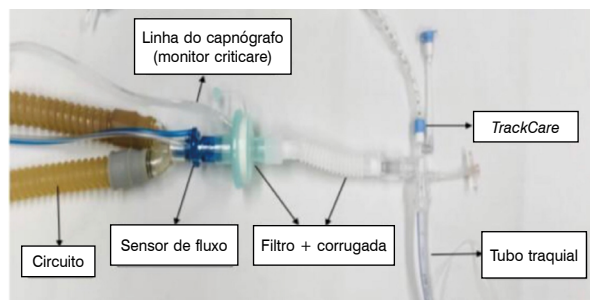
utilização da cânula orofaríngea é recomendada para facilitar a ventilação. O oxigênio deve ser conectado ao insuflador (Ambu®), porém devem ser evitados altos fluxos de oxigênio. Considerar fluxo máximo de 15 litros de oxigênio por minuto para reduzir a formação de aerossóis. O uso de filtros HEPA (*High Efficiency Particulate Arrestance*), entre o insuflador e a máscara facial é recomendado, reduzindo as chances de contaminação, o uso de EPI completo com proteção de aerossóis é obrigatório para todos os membros da equipe presentes na sala de ressuscitação, justificado pelo alto risco de contaminação da equipe.<sup>1,4,7,8</sup>

- Dar preferência a via aérea avançada se estiver presente profissional (sênior) experiente em via aérea avançada ou dispositivo extra glótico (máscara laríngea ou tubo laríngeo) se disponível, pois a quantidade de aerossol da via aérea avançada é menor do que a via aérea não invasiva. Se forem utilizados os dispositivos extra glóticos é recomendada a interrupção das compressões para ventilar o paciente (30:2), pois pode ocorrer produção de aerossol e dispersão de gotículas. As compressões torácicas deverão ser interrompidas no momento da intubação ou na passagem do dispositivo extra glótico.<sup>1,4,7,8</sup> (Tabela 2)

Dar preferência a sistemas fechados de ventilação já acoplados com sonda de aspiração, filtros e capnografia, acoplados no ventilador mecânico com ajustes dos parâmetros para RCP, pois reduzem a produção de aerossóis e dispersão de gotículas reduzindo as chances de contaminação da equipe. (Figura 1) Considerando que a manobra de ressuscitação cardiopulmonar é um procedimento que gera aerossol, a proteção adequada e segurança da equipe é mandatória e prioritária, mantendo-se um escalonamento entre o procedimento e o grau de risco de contaminação.

**Tabela 2.** Mnemônica do *check list* dos cuidados na RCP pacientes com Covid adaptado do *Statement* do Colégio Australiano de Medicina de Emergência.<sup>1</sup>

<b>Check List dos Cuidados na RCP na era do Covid-19</b>
<b>P</b> roteção ( utilize equipamentos de proteção pessoal)
<b>A</b> lerta (alerta de equipe da PCR em suspeito de Covid-19)
<b>N</b> ão ventile (inicie somente compressões - <i>Hands only</i> )
<b>D</b> esfibrile (a desfibrilação é segura e de baixo risco de contaminação para equipe)
<b>E</b> limine (reduza o número de membros da equipe durante a RCP)
<b>M</b> ecânica compressões (utilize compressões mecânicas se disponível)
<b>I</b> nsere tubo (intubação se médico experiente ou utilize dispositivo extra glótico 30:2)
<b>A</b> valiação do médico sênior



**Figura 1.** Arquivo do autor (sistema fechado de ventilação acoplado no respirador).

Além disso, deve-se realizar o atendimento da PCR com a equipe mínima necessária, de maneira a evitar exposição de um número maior de profissionais.<sup>1,4,7,8</sup>

## SUPOORTE AVANÇADO NO PACIENTE ACOMETIDO OU SUSPEITO DE COVID-19

Considerando que as manobras de suporte básico de vida foram iniciadas a manutenção das compressões torácicas de alta qualidade devem ser mantidas durante todo o atendimento, podendo ser iniciadas com EPI usual e durante as compressões torácicas outros membros da equipe devem estar vestindo EPI completo para proteção de aerossóis de forma simultânea. A intubação deve ocorrer de forma precoce no ritmo não chocável (AESP e assistolia), pelo médico mais experiente em via aérea com EPI completo, pois a principal causa reversível de PCR no paciente portador de Covid-19 é a hipoxemia. A ventilação invasiva após a intubação ou a passagem de dispositivo extra glótico é uma medida necessária para combater a hipoxemia e reduz o risco de contaminação pois reduz a dispersão de aerossóis. Após a via aérea avançada as compressões torácicas devem ser de 100 a 120 minutos e as ventilações de 10 ventilações por minutos sem pausas quando a via aérea avançada for o tubo orotraqueal. O paciente deve ser acoplado ao respirador o mais rápido possível e um fisioterapeuta respiratório ou outro membro da equipe deve ajustar os parâmetros do respirador durante a PCR. A oferta de oxigênio (FIO<sub>2</sub>) deve ser de 100%, o modo de ventilação deve ser a volume controlado (VCV), o volume ajustado para 6ml/kg, calculado pelo peso ideal, a frequência respiratória 10 ventilações por minuto e reduzir a pressão positiva no final da expiração (PEEP) para 0 cm H<sub>2</sub>O. Os alarmes deverão ser ajustados liberando o alarme de pressão máxima para 60 cmH<sub>2</sub>O, alarme de frequência respiratória para 10 IRPM, ajustar a sensibilidade inspiratória a fim de evitar disparos adicionais (*off* ou o menos sensível possível), devido as compressões torácicas realizadas durante a RCP. A utilização de pinças retas fortes é importante para clampar o tubo quando houver necessidade de mudança de circuitos/ventiladores (bolsa-válvula máscara para o circuito de ventilador mecânico, por exemplo), com o objetivo de minimizar a aerossolização.

A desfibrilação do paciente em ventilação mecânica não foi direcionada no protocolo da *American Heart Association* e de outras sociedades até o momento, portanto algumas questões devem ser consideradas quanto a segurança da desfibrilação do paciente acoplado ao respirador. Uma vez em *stand-by*, os respiradores fecham a válvula de saída de ar, não sendo necessário realizar a desconexão do paciente, uma vez que o circuito é fechado. A recomendação de desligar o respirador não parece adequada, uma vez que ao serem religados alguns respiradores poderão passar por uma rotina longa de reinicialização, além de perderem as configurações de parâmetros previamente ajustadas; é importante ressaltar também que modelos mantêm o fluxo de O<sub>2</sub> nos circuitos mesmo após serem desligados.

O uso de capnografia em forma de onda no paciente acometido por Covid-19 é altamente recomendado, pois vai auxiliar na confirmação da posição do tubo, reduzindo a



exposição da equipe médica, além de monitorar a qualidade das compressões torácicas; extração de CO<sub>2</sub> acima de 10 mmHg é a meta durante as compressões torácicas de alta qualidade e a elevação súbita para acima de 40mmHg indica retorno da circulação espontânea. O capnógrafo também pode auxiliar na decisão de interrupção da RCP se a extração de CO<sub>2</sub> não atingir pelo menos 10 mmHg em 20 minutos de RCP, lembrando que esta recomendação não é isolada para interrupção da RCP, mas pode ser um dado importante para esta decisão, acompanhado de outros dados da história e da avaliação do paciente, não sendo exclusivo para pacientes portadores de Covid-19.<sup>16</sup> O uso de drogas durante a PCR no paciente portador de Covid-19 não difere dos outros pacientes, no entanto espera-se que os pacientes apresentem maior incidência de PCR em ritmos não chocáveis em decorrência da principal causa de PCR ser a hipoxemia, causada pela SARS-COV2.<sup>1</sup> Outras causas reversíveis também devem ser consideradas como a hipovolemia, a embolia pulmonar e os distúrbios do potássio, devendo ser consideradas todas as causas reversíveis 5Hs (hipoxemia, hipovolemia, acidade metabólica (H+), hipotermia, hipercalemia, hipocalemia) e 5Ts (tamponamento cardíaco, pneumotórax, tóxicos, trombose coronária e tromboembolismo pulmonar). O uso de epinefrina 1mg endovenosa imediatamente para os pacientes com ritmo não chocável é recomendado pela diretriz da *American Heart Association* de 2020.<sup>16</sup> Deve-se evitar o uso de epinefrina pelo tubo para evitar contaminação da equipe, o uso intraósseo pode ser uma alternativa a ser considerada na falha de acesso venoso periférico. No caso de ritmo chocável, a epinefrina deve administrada somente após o 2º choque; lembramos que pacientes portadores do Covid-19 podem apresentar miocardite e infarto agudo do miocárdio, podendo levar o paciente a PCR por fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso. A desfibrilação é o tratamento indicado com carga de 200 joules ou energia equivalente nos desfibriladores bifásicos ou 360 joules nos desfibriladores monofásicos, lembrando que a desfibrilação não produz aerossol portanto não aumenta o risco de contaminação da equipe, o uso de pás adesivas é recomendado se disponíveis, pois aumenta a distância entre o operador do desfibrilador e as vias aéreas reduzindo as chances de contaminação. O uso de amiodarona na dose de 300mg ou lidocaína de 1,0 a 1,5mg /kg deve ser realizado após o 3º choque e podendo ser repetido de 3 a 5 minutos da última dose do antiarrítmico escolhido, sendo a segunda dose 50% da dose administrada (150mg de amiodarona ou lidocaína 0,5 a 0,75mg/kg). A epinefrina deve ser repetida a cada 3 a 5 minutos independente do ritmo ser chocável ou não.<sup>1,4,6-8,16</sup>

## PCR NO PACIENTE SUSPEITO OU ACOMETIDO DE COVID-19 NA POSIÇÃO EM PRONA

Os pacientes com SARS-COV2 frequentemente apresentam hipoxemia grave refratária a ventilação mecânica com parâmetros otimizados sendo indicada a ventilação na posição prona (Figura 2), sendo possível a ocorrência de PCR do paciente na posição prona – neste caso, o que devemos fazer? Caso o paciente esteja em posição pronada, sem uma via aérea avançada instalada, recomenda-se reposicioná-lo rapidamente em posição supina, estabelecer as manobras de RCP e o mais



**Figura 2.** Paciente em Prona com SARS-Covid-19. Arquivo pessoal do autor.

breve possível a instalação de via aérea invasiva, preferencialmente por intubação orotraqueal. Entretanto, se o paciente já estiver intubado em ventilação mecânica, recomenda-se iniciar as manobras de RCP com o paciente na posição prona; o ponto de referência para posicionamento das mãos segue a projeção do mesmo lugar das compressões torácicas (T7-10), logo abaixo das escápulas. Recomenda-se que tentativas de retorno do paciente para posição supina sejam executadas com o máximo de segurança ao despronar, somente com equipe treinada com número de pessoas suficientes e todos paramentados com EPI completo (mínimo 5 pessoas) para evitar extubações acidentais, perda de acessos venosos além de evitar a desconexão do ventilador, aumentando o risco de aerossolização. Convém citar que as evidências para esta manobra são ainda incertas e, sempre que possível deve-se buscar a reversão da posição prona para posição supina, mais adequada para realização da RCP de alta qualidade. Se houver disponibilidade de pás adesivas do desfibrilador, deve-se colá-las em posição anteroposterior. Caso não estejam disponíveis, a desfibrilação deve ser tentada colocando a pá esternal na região dorsal e a pá apical na lateral do paciente. Recomenda-se que a eficácia da RCP seja avaliada usando o CO<sub>2</sub> expirado (PCO<sub>2</sub> maior que 10 mmHg), pressão arterial invasiva (considerando valores da pressão diastólica maior que 20mmHg). Pensar em causas reversíveis em caso de AESP e Assistolia.<sup>17,18</sup> (Figura 3)

## CONFLITOS DE INTERESSE

O autor declara não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.



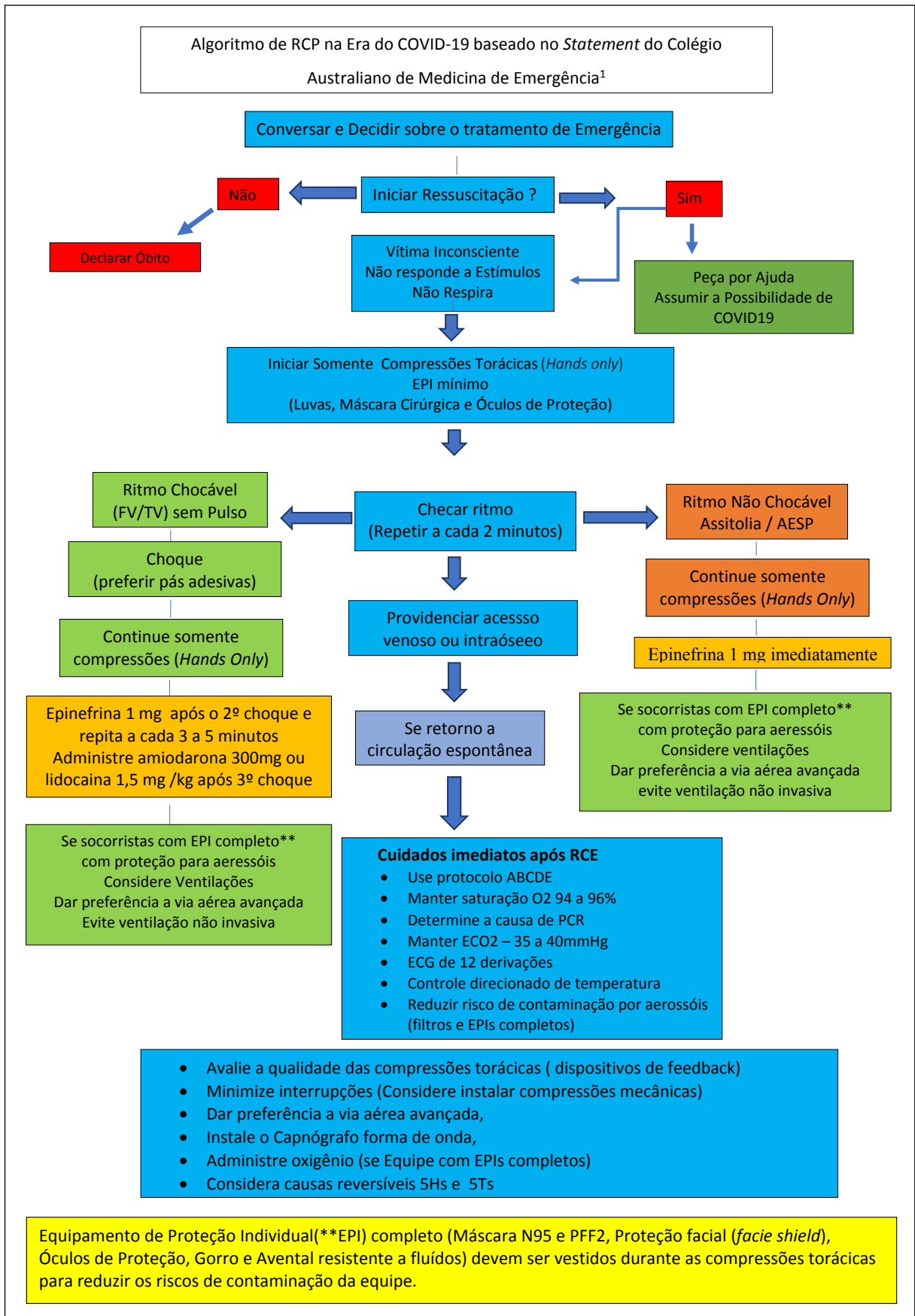


Figura 3. Algoritmo de RCP na Era do COVID-19 baseado no Statement do Colégio Australiano de Medicina de Emergência.<sup>1</sup>

## REFERÊNCIAS

- Craig S, Cubitt M, Jaison A, Troupakis S, Hood N, Fong C, Bilgrami A, et al. Management of adult cardiac arrest in the COVID-19 era: consensus statement from the Australasian College for Emergency Medicine. *Med J Aust.* 2020;213(3):126-33. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32656798> >.
- Yamamoto K, Takahashi T, Urasaki M, Nagayasu Y, Shimamoto T, Tateyama Y, et al. Health Observation App for COVID-19 Symptom Tracking Integrated With Personal Health Records: Proof of Concept and Practical Use Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8(7):e19902. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32558876> >.
- Lai PH, Lancet EA, Weiden MD, Webber MP, Zeig-Owens R, Hall CB, et al. Characteristics Associated With Out-of-Hospital Cardiac Arrests and Resuscitations During the Novel Coronavirus Disease 2019 Pandemic in New York City. *JAMA Cardiol.* 2020;5(10):1154-63. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32558876> >.
- Edelson DP, Sasson C, Chan OS, Atkins DL, Aziz K, Backer LB, et al. Interim Guidance for Basic and Advanced Life Support in Adults, Children, and Neonates With Suspected or Confirmed COVID-19: From the Emergency Cardiovascular Care Committee and Get With The Guidelines-Resuscitation Adult and Pediatric Task Forces of the American Heart Association. *Circulation.* 2020;141(25):e933-e943. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32270695> >.
- Australian and New Zealand Committee on Resuscitation. Resuscitation during the COVID-19 pandemic (updated Apr 2020). Australian Resuscitation Council. 2020. Disponível em: <https://resus.org.au/> (viewed Apr 2020).
- Resuscitation Council UK. Resuscitation Council UK statement on COVID-19 in relation to CPR and resuscitation in acute hospital settings. 2020. Disponível em: <https://www.resus.org.uk/media/statements/resuscitation-council-uk-statements-on-covid-19-coronavirus-cpr-and-resuscitation/covid-healthcare/>. Acessado em: abril 2020.
- Resuscitation Council UK. Guidance for the resuscitation of adult COVID-19 patients in acute hospital settings, version 4. 2020. Disponível em: <https://www.resus.org.uk/media/statements/resuscitation-council-uk-statements-on-covid-19-coronavirus-cpr-and-resuscitation/covid-healthcare/>. Acessado em abril 2020).
- Couper K, Taylor-Phillips S, Grove A, Freeman K, Osokogu O, Court R, et al. Consensus on Science with Treatment Recommendations (CoSTR). COVID-19 infection risk to rescuers from patients in cardiac arrest. International Liaison Committee on Resuscitation. 2020. Disponível em: <https://costr.ilcor.org/document/covid-19-infection-risk-to-rescuers-from-patients-in-cardiac-arrest>. Acessado em abril 2020.
- Subbe CP, Davies RG, Williams E, Rutherford P, Gemmill L. Effect of introducing the Modified Early Warning score on clinical outcomes, cardio-pulmonary arrests and intensive care utilisation in acute medical admissions. *Anaesthesia.* 2003;58(8):797-802. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12859475> >.
- Buist MD, Moore GE, Bernard SA, Waxman BP, Anderson JN, Nguyen TV. Effects of a medical emergency team on reduction of incidence of and mortality from unexpected cardiac arrests in hospital: preliminary study. *BMJ.* 2020;324(7334):387-90. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11850367> >.
- De Jong A, Molinari N, Terzi N, Mongardon N, Arnal JM, Guitton C, et al. Early identification of patients at risk for difficult intubation in the intensive care unit: development and validation of the MACOCHA score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(8):832-9. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23348979> >.
- McGrath BA, Goddard C, Rangasami J, Suntharalingam G, Gale R, et al. Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. *Br J Anaesth.* 2018;120(2):323-52. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29406182> >.
- Abrahamson SD, Canzian S, Brunet F. Using simulation for training and to change protocol during the outbreak of severe acute respiratory syndrome. *Crit Care.* 2006;10(1):R3. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16356209> >.
- Watson L, Sault W, Gwyn R, Verbeek PR. The "delay effect" of donning a gown during cardiopulmonary resuscitation in a simulation model. *CJEM.* 2008;10(4):333-8. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18652725> >.
- Deakin CD, O'Neill JF, Tabor T. Does compression-only cardiopulmonary resuscitation generate adequate passive ventilation during cardiac arrest? *Resuscitation.* 2007;75(1):53-9. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17507138> >.
- Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, Donnino MW, Drennan IR, Hirsch KG, et al. Part 3: Adult Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2020;142(16\_suppl\_2):S366-S468. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33081529> >.
- Douma MJ, MacKenzie E, Loch T, Tan MC, Anderson D, Picard C, et al. Prone cardiopulmonary resuscitation: A scoping and expanded grey literature review for the COVID-19 pandemic. *Resuscitation.* 2020;155:103-111. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32707142> >.
- Mazer SP, Weisfeldt M, Bai D, Cardinale C, Arora R, Ma C, et al. Reverse CPR: a pilot study of CPR in the prone position. *Resuscitation.* 2003;57(3):279-85. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12804805> >.

## IMAGEM CARDIOVASCULAR NA COVID-19

### CARDIOVASCULAR IMAGING IN COVID-19

Otavio Rizzi Coelho-Filho<sup>1</sup>  
Ibraim Masciarelli Pinto<sup>2</sup>  
Marcelo Luiz Campos  
Vieira<sup>3,4</sup>

1. Faculdade Ciências Médicas,  
Universidade Estadual de Campinas,  
São Paulo, SP, Brasil.

2. Instituto Dante Pazzanese de  
Cardiologia. São Paulo, SP, Brasil.

3. Instituto do Coração, Faculdade  
de Medicina da Universidade de  
São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

4. Hospital Israelita Albert Einstein,  
São Paulo, SP, Brasil

Correspondência:

Otávio Rizzi Coelho-Filho.

Rua Tessália Viera de Camargo, 126.

Campinas, SP, Brasil.

CEP 13083-887.

orcfilho@unicamp.br

### RESUMO

Desde os primeiros relatos da infecção por um novo coronavírus, o SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), a doença conhecida como Covid-19 disseminou-se rapidamente em todo o mundo e foi declarada pandemia pela Organização Mundial da Saúde. No Brasil, a doença vem progredindo rapidamente, com grande número de infectados e mortes. Embora a infecção pelo SARS-CoV-2 possa ser assintomática e apresentar taxa de letalidade baixa na população saudável, os indivíduos com morbidades cardiovasculares e cardiopatia prévia têm taxa de mortalidade significativamente maior. Por outro lado, apesar de o mecanismo exato da lesão miocárdica na Covid-19 não estar totalmente esclarecido, os pacientes que no decorrer do curso da doença desenvolvem lesão miocárdica aguda, caracterizada pela elevação de troponina e novas alterações eletrocardiográficas, podem exibir mortalidade cerca de cinco vezes maior que os indivíduos sem lesão miocárdica. A investigação do remodelamento miocárdico em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 por métodos de imagem não invasivos pode trazer importantes informações a respeito da gravidade da lesão miocárdica mediada pelo Covid-19, com potenciais implicações terapêuticas. Tanto o ecocardiograma quanto a ressonância magnética cardíaca são ferramentas úteis na investigação do remodelamento e do acometimento miocárdico da Covid-19. Nesta revisão discutimos as principais evidências sobre a utilidade dos métodos de imagem do sistema cardiovascular na infecção pelo novo coronavírus.

**Descritores:** Covid-19; Lesão Miocárdica; Insuficiência Cardíaca; Ecocardiografia, Imagem por Ressonância Magnética; Inflamação.

### ABSTRACT

*Since the first reports of infection by a new coronavirus, SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), the disease known as Covid-19 has spread rapidly throughout the world and was declared a pandemic by the World Health Organization. In Brazil, the disease has also been progressing rapidly, with high numbers both of people infected and deaths. Although the SARS-Cov-2 infection may be asymptomatic and have a low mortality rate in the healthy population, individuals with cardiovascular comorbidities and previous cardiopathy have a substantially higher mortality rate. On the other hand, while the exact mechanism of myocardial injury in Covid-19 is not entirely understood, patients who develop acute myocardial injury during the course of the disease, characterized by the elevation of troponin and new electrocardiographic changes, can exhibit mortality rates up to 5 times higher than patients without myocardial injury. The investigation of myocardial tissue remodeling in patients infected by SARS-CoV-19 using noninvasive imaging modalities can provide important information about the severity of myocardial injury caused by Covid-19, with potential therapeutic implications. Both the echocardiogram and cardiac magnetic resonance are useful tools for investigating the remodeling and myocardial involvement mediated by Covid-19. In this review, we will discuss the main evidence about the usefulness of cardiovascular system imaging methods in infections by the new coronavirus.*

**Keywords:** Covid-19; Myocardial Contusions; Heart Failure; Echocardiography; Magnetic Resonance Imaging; Inflammation.

## INTRODUÇÃO

Desde os primeiros relatos da infecção por um novo coronavírus causador de síndromes respiratórias, no final de 2019, na cidade de Wuhan, localizada na província de Hubei, mais de 82 mil casos e mais de três mil mortes ocorreram na China, principalmente na região de Hubei e províncias vizinhas.<sup>1</sup> Em meados de fevereiro de 2020 a Organização Mundial da Saúde (WHO) denominou a doença causada pelo novo vírus como Covid-19, e o novo vírus causador foi denominado SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Em março de 2020, devido à gravidade da situação e ao rápido e imenso impacto do surto do vírus SARS-CoV-2, a WHO declarou que a Covid-19 se caracterizava como uma pandemia. A partir de dezembro de 2019 observa-se na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, surto infeccioso que viria a tornar-se pandemia de caráter mundial em 2020.<sup>2-11</sup> Tratava-se de infecção pelo vírus Covid-19 que em novembro de 2020 acomete a mais de 53 milhões de pessoas, com mais de 1,3 milhão de mortes ao longo dos seis continentes do mundo, com mais de 169 mortes por milhão de habitantes em 219 países do mundo; no Brasil mais de 5,8 milhões de pessoas infectadas, com mais de 165.000 falecidos.<sup>12</sup> Os pacientes acometidos pela infecção relacionada ao vírus Covid-19 podem apresentar grande número de sinais e sintomas ocasionando diversas formas de complicações durante a internação hospitalar.<sup>7-9,11</sup> Desta forma, podem ser observados eventos tromboembólicos pulmonares, periféricos e cerebrais, insuficiência respiratória com necessidade de suporte ventilatório mecânico, infarto agudo do miocárdio, insuficiência renal.

O SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus que atinge seres humanos identificado. Esse coronavírus é diferente dos vírus que causam o resfriado comum (229E, OC43, NL63, e HKU1), mas semelhante a outros coronavírus causadores de síndrome respiratória aguda, que também tiveram origem zoonótica (SARS-CoV em 2002,<sup>13</sup> MERS-CoV em 2012<sup>14</sup>). Acredita-se que o SARS-CoV-2 foi originado em morcegos, pois apresenta 89-96% do material genético do coronavírus desses animais,<sup>15</sup> com algum hospedeiro intermediário ainda não totalmente esclarecido.<sup>16</sup> A infecção pelo SARS-CoV-2 é mediada pela ligação do vírus com um sítio proteico do receptor da enzima de conversão da angiotensina humana tipo 2 (ACE2) após a ativação do sítio de ligação pela protease serina 2 transmembrana (*spike protein by transmembrane protease serine 2, TMPRSS2*).<sup>17</sup> A ACE2 é tipicamente expressa no pulmão, principalmente por células alveolares tipo II, sendo a porta de entrada mais relevante do vírus.<sup>18</sup> O coração e os vasos também apresentam alta expressão da ACE2, sendo sua principal ação contrária ao efeito da angiotensina II, especialmente, em situações patológicas, quando há ativação excessiva do sistema renina angiotensina, como na hipertensão (HTN), insuficiência cardíaca (IC) e aterosclerose.<sup>19,20</sup>

A pior evolução clínica tem sido associada à idade avançada, obesidade, a ocorrência de morbidades associadas como diabetes *mellitus*, situações de imunossupressão, pacientes com doenças cardiovasculares crônicas como hipertensão arterial sistêmica, doenças pulmonares crônicas.<sup>11,21-23</sup> O melhor entendimento do acometimento sistêmico da infecção pelo vírus Covid-19 ainda está por ocorrer, no entanto, observa-se liberação significativa de grande número de

biomarcadores (como D-dímero, troponina ultrasensível, peptídeo natriurético NT-proBNP, proteína C reativa) assim como de grande número de citocinas (ex: interleucina 6), assim como expressão de inflamação sistêmica muito significativa.<sup>23-28</sup> O processo inflamatório expressivo, assim como a ocorrência de processos tromboembólicos múltiplos, podem ser observados do ponto de vista cardiovascular com a evidência de miocardite e disfunção miocárdica, pericardite, infarto do miocárdio, tromboembolismo pulmonar com eventos tromboembólicos periféricos e até mesmo arritmias cardíacas. O diagnóstico da infecção pelo Covid-19 pode ser realizado de várias formas, como pelo sequenciamento do genoma com reação em cadeia da polimerase direta (PCR) e isolamento do vírus,<sup>9,10,21,25</sup> sendo que diferentes modalidades de imagem, como a ecocardiografia, tomografia torácica e ressonância magnética cardíaca (RMC), podem ser utilizadas no sentido da determinação das várias complicações relacionadas a infecção.

## LESÃO MIOCÁRDICA NA INFECÇÃO PELO SARS-COV-2

A lesão miocárdica, caracterizada pela elevação dos marcadores de dano miocárdico, vem sendo descrita em casos de Covid-19 na China e mundo. Em uma série de casos com 138 pacientes hospitalizados, a lesão miocárdica, definida pela elevação nos níveis séricos de troponina de alta sensibilidade ou nova anormalidade pelo eletrocardiograma (ECG) ou ecocardiograma (ECO), foi detectada em 7,2% de todos os pacientes e 22% dos que necessitaram cuidados na UTI.<sup>29</sup> Dados do NHC (National Health Commission) da China mostraram que cerca de 12% de todos os indivíduos sem doença cardiovascular prévia demonstraram elevação de troponina ou parada por causa cardíaca, enquanto, quase 50% dos indivíduos que não sobreviveram da infecção apresentavam troponina acima do percentil 99.<sup>29</sup> Dados recém publicados indicam que a lesão miocárdica acontece, possivelmente, respeitando dois padrões. Um interessante relato mostrou que com quatro dias do início dos sintomas, a média de troponina de alta sensibilidade era de 8,8 pg/ml nos não sobreviventes e 2,5 nos sobreviventes da infecção pela Covid-19. Durante o seguimento, a média da troponina nos sobreviventes não se alterou significativamente, mas nos não sobreviventes atingiu 24,7 pg/ml no sétimo dia, 55,7 pg/ml no 13º dia, chegando a 290,6 pg/ml no 22º dia.<sup>29</sup> Interessantemente, a troponina de alta sensibilidade aumenta junto com outros marcadores de inflamação, como ferritina, interleucina-6 e desidrogenase láctica, sugerindo que a presença de tempestade inflamatória ou síndrome hematofagocítica, ao invés de lesão miocárdica isolada. Em um caso recentemente reportado, envolvendo um paciente com síndrome de dor torácica, elevação do segmento ST no ECG, marcadores de lesão miocárdica positivos, com coronárias normais, o ecocardiograma revelou disfunção ventricular esquerda importante, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 27% e diâmetro diastólico do VE de 58 mm.<sup>30</sup> Nesse caso, o paciente também apresentava elevação dos níveis de NT-proBNP > 21,000 pg/mL, tendo sido administrados imunoglobulina intravenosa e corticoide, com normalização da função ventricular esquerda e biomarcadores. Em outro paciente com 63 anos, sem doença cardíaca prévia, admitido com insuficiência respiratória associado com



sinais de miocardite, com dilatação (61 mm) e disfunção sistólica do VE (32%), tanto a troponina de alta sensibilidade, quanto o NT-proBNP mostraram-se severamente elevados. Devido à gravidade do estado hemodinâmico associado com a insuficiência respiratória grave, o paciente foi colocado em suporte com sistema de membrana de oxigenação extracorpórea (ECMO), sendo tratado com recuperação completada com imunoglobulina intravenosa, corticoide, terapia antiviral e hemodiálise.<sup>31</sup> Apesar do sucesso de tratamento desses dois casos com terapia imunossupressora e corticoide, ambas WHO e Centers for Disease Control and Prevention (CDC), não recomendam o uso de corticoide no tratamento da Covid-19, a menos que exista uma indicação precisa, como asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica. O NHC da China também documentou que os indivíduos com dor no peito e palpitações costumam demonstrar sintomas menos típicos, sem febre e tosse.<sup>32</sup> Baseado nos dados disponíveis, atualmente, parece que a incidência de miocardite fulminante com instabilidade hemodinâmica é baixa, entretanto a magnitude da lesão miocárdica e o impacto no remodelamento miocárdico, assim como, o melhor tratamento a ser instituído, ainda precisam ser determinados. O mecanismo exato da lesão miocárdica no Covid-19 se mantém em investigação. Um dos possíveis mecanismos aceitos para explicar a agressão ao músculo cardíaco parece ser mediado pela ACE2. Um modelo animal demonstrou que a infecção pulmonar pelo SARS-CoV também acarretou infecção no músculo cardíaco via ACE2.<sup>33</sup> Em humanos, especificamente no surto de SARS em Toronto, o RNA do vírus SARS-CoV foi detectado em 35% dos corações autopsiados.<sup>34</sup> Outro mecanismo proposto envolve a tempestade de citocinas, mediado pelo desbalanço da resposta de células T tipo *helper*, associado com hipóxia intracelular excessiva, o que leva a uma séria de alterações intracelulares no cardiomiócito, culminando com apoptose ou morte celular.<sup>32</sup>

## ECOCARDIOGRAFIA

A investigação ecocardiográfica dos pacientes acometidos por infecção por Covid-19 pode ser feita através da realização do ecocardiograma “focado” ou do ecocardiograma completo.<sup>35-43</sup> Os exames ecocardiográficos devem ser realizados seguindo

recomendações internacionais para a realização de investigação ecocardiográfica em pacientes portadores de infecção por Covid-19.<sup>44</sup> Desta forma, é necessário que sejam seguidos protocolos de proteção ao realizador do exame, constando do uso de equipamentos de proteção pessoal como máscara N-95, protetores faciais (“*face-shield*”, óculos), aventais de proteção contra fluidos, proteção para calçados.<sup>44</sup> No ecocardiograma “focado” será realizada a investigação ecocardiográfica limitada a resposta de questões de maior importância do ponto de vista diagnóstico, como a determinação da função contrátil biventricular, da evidência de derrame pericárdico com importante repercussão hemodinâmica, da observação de achados que possam ser compatíveis com a possibilidade diagnóstica de embolia pulmonar (evidências de hipertensão pulmonar com impacto hemodinâmico em câmaras direitas, tais como dilatação ventricular direita, disfunção sistólica do ventrículo direito, dilatação atrial direita). O ecocardiograma “focado” pode ser realizado com o emprego de equipamentos convencionais ou com equipamentos portáteis ou mesmo com equipamentos do tipo “*pocket*” ou “*smartphone*”.<sup>39</sup> Em investigação ecocardiográfica com o emprego de “*smartphone*” em 69 países do mundo abrangendo o período de 3 a 20 de abril, envolvendo 1216 pacientes, foi realizada a aplicação de questionário constando de 11 perguntas.<sup>39</sup> Neste estudo, o ecocardiograma foi considerado anormal em 46 % dos casos, com a observação de disfunção sistólica ventricular ou de tamponamento cardíaco em 15% dos casos.<sup>39</sup> Na Tabela 1 observamos investigações realizadas em diferentes continentes em que foi empregada a observação ecocardiográfica de pacientes acometidos por infecção por Covid-19.

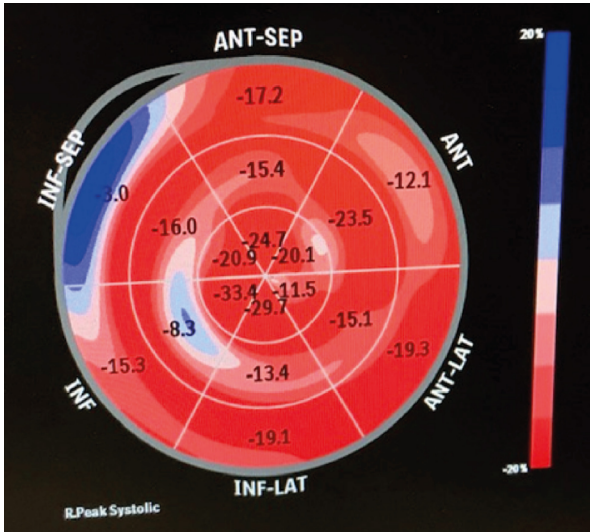
Em investigação no Hospital Israelita Albert Einstein, estamos estudando com ecocardiografia completa 154 pacientes internados no hospital no período de Março a Outubro de 2020.<sup>45</sup> A intenção da investigação é analisar a correlação entre os achados ecocardiográficos, biomarcadores, eventos intra-hospitalares (mortalidade, infarto do miocárdio, eventos tromboembólicos, insuficiência respiratória e a necessidade de intubação e de ventilação mecânica, insuficiência renal). Como achados preliminares observamos ecocardiograma normal em 54 % dos casos, decréscimo da fração de ejeção

Tabela 1. Resumo de investigações envolvendo ecocardiografia em pacientes acometidos por infecção por Covid-19.

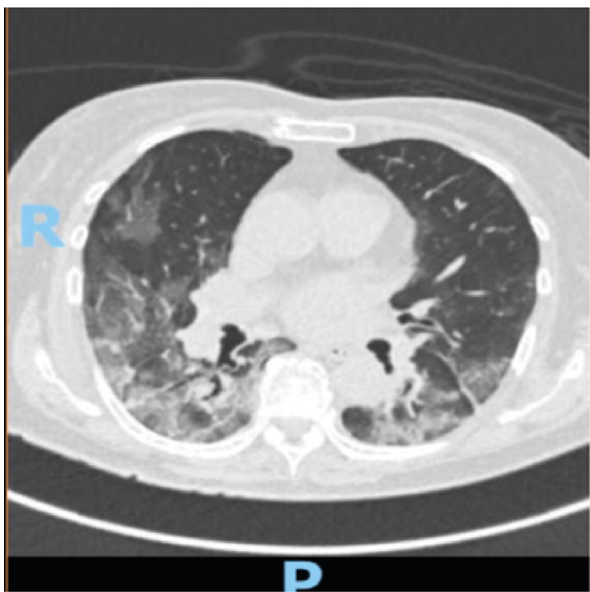
Autor (Revista, ano)	n	Ecocardiograma (Completo/Focado)	Achados Principais
Li Y et al., JACC Cardiovascular Imaging 2020. <sup>36</sup>	120	Completo	Deformação (Strain) da parede livre do VD (-23%) foi preditor de mortalidade
Argulian E et al., JACC Cardiovascular Imaging 2020. <sup>37</sup>	105	Focado	Dilatação do VD foi preditor de mortalidade
Mahmoud-Elsayed et al., Canadian Journal of Cardiology 2020. <sup>38</sup>	74	Focado	Disfunção do VD (FAC <35% ou TAPSE<17mm) associou-se com aumento de Dímero-D e Proteína C reativa
Szekely Y et al., Circulation 2020. <sup>35</sup>	100	Completo	Dilatação do VD foi associada a elevação de troponina
Jarori U et al., JASE 2020. <sup>40</sup>	68	Completo	MAPSE foi associado a mortalidade
Sud K et al., JASE 2020. <sup>41</sup>	110	Completo	37% dos pacientes apresentaram disfunção VE, 17% disfunção VD, 17% disfunção biventricular
Jain S et al., JASE 2020. <sup>42</sup>	749	Focado	34,7% dos pacientes apresentaram disfunção VE, 13,7 % disfunção VD
Churchill TW et al., JASE 2020. <sup>43</sup>	110	Completo	21,8 % com evidências de injúria miocárdica, destes 54 % apresentaram disfunção VE

MAPSE: *mitral annular plane systolic excursion*; TAPSE: *Tricuspid annular plane systolic excursion*; VD: ventrículo direito; DIS: disfunção sistólica; VE: ventrículo esquerdo; N: número de pacientes; FAC: *fractional area change*.

do ventrículo esquerdo em 16 % dos casos, anormalidades na deformação ventricular (*strain* longitudinal global bidimensional) em 18% dos casos, dilatação ou disfunção sistólica do ventrículo direito em 16% dos casos. Alguns pacientes apresentaram elevação de biomarcadores, fração de ejeção ventricular preservada, e anormalidades na análise da deformação do ventrículo esquerdo (caracterizando injúria miocárdica, miocardite). (Figura 1) Na Figura 2 observamos a tomografia de tórax do mesmo paciente da Figura 1. A investigação ecocardiográfica do Hospital Israelita Albert Einstein faz parte de estudo de onze centros de oito países



**Figura 1.** Imagem ecocardiográfica para demonstração da deformação (*strain*) longitudinal global bidimensional do ventrículo esquerdo em paciente acometido por infecção por Covid 19. O paciente do sexo feminino, 45 anos de idade, apresentava *strain* longitudinal global: -12 % (VN < -18 %), FEVE: 0,56 (VN > 0,54), proteína C reativa: 12 mg/dL (VN < 0,3 mg/dL). A imagem demonstra alterações na deformação miocárdica sobretudo nos segmentos em azul na imagem (segmento basal infero septal e médio da parede inferior).



**Figura 2.** Tomografia de tórax do paciente da Figura 1. Observamos acometimento multilobular pulmonar, com extensas imagens em vidro fosco.

da América Latina (estudo RIMAC COVID 19 SISIAC), da *Sociedad Interamericana de Imágenes Cardiovasculares* (SISIAC) da *Sociedad Interamericana de Cardiología* (SIAC), compreendendo 1295 pacientes. Outra aplicação da ultrassonografia em relação a investigação de complicações relacionadas a infecção por vírus Covid-19 é feita com o emprego da ultrassonografia pulmonar, para a observação de linhas B, consolidações pulmonares e subpleurais, linha pleural espessada.<sup>46,48</sup> O emprego da ultrassonografia pulmonar realizada à beira do leito pode ser de grande valia em ambientes de emergência e de terapia intensiva para a análise de pacientes acometidos por infecção por Covid-19 que apresentem dispneia, hipoxemia e insuficiência respiratória, permitindo diagnosticar pneumotórax, pneumonia, auxiliando na monitoração de pacientes graves com quadro de síndrome respiratória aguda grave, assim como na decisão quanto a pronação e no processo de desmame ventilatório.<sup>46,47</sup>

## RESSONÂNCIA MAGNÉTICA CARDÍACA (RMC)

A RMC é de fato considerada o método de escolha, ou padrão ouro, para avaliação da morfologia e função cardíaca. O reduzido desvio padrão da mensuração da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e de várias outras medidas pela RMC permite que estudos clínicos que utilizem desfechos de imagem derivados dessa técnica necessitem de amostras significativamente menores, racionalizando recursos e abreviando o tempo para a obtenção de respostas.<sup>48</sup> Além a utilização da técnica do realce tardio para avaliação da fibrose de substituição, a RMC permite a investigação do edema miocárdico através das técnicas de imagem ponderadas em T2.<sup>49</sup> O grande valor da RMC, na avaliação de pacientes com suspeita de miocardite, como pode ocorrer nos pacientes infectados por Covid-19, consiste em sua capacidade de proporcionar adequada caracterização tecidual, identificando tanto a lesão inflamatória nas fases aguda e subaguda, quanto as lesões cicatriciais da fase crônica.<sup>49</sup> Três principais estratégias derivadas da RMC são particularmente úteis na miocardite: são as sequências que caracterizam o edema miocárdico (sequências ponderadas em T2), o realce miocárdico global precoce e o realce tardio.<sup>50</sup> As imagens ponderadas em T2 que detectam o edema do processo inflamatório pelo aumento da intensidade de sinal.<sup>50</sup> Relações maiores que quatro vezes do sinal de T2 do miocárdio em comparação ao músculo esquelético, podem indicar inflamação ativa. Por fim, a técnica do realce tardio permite identificar as áreas com de necrose/fibrose com um padrão de distribuição multifocal característico da miocardite, sem correlação com o território coronário, acometendo preferencialmente o epicárdio e/ou o mesocárdio e preservando, em geral, o subendocárdio.<sup>51,52</sup> Salienciamos que a possibilidade de serem avaliadas variáveis inovadoras nos pacientes infectados com Covid-19 como o volume extra celular (VEC), que é um marcador da fibrose intersticial no miocárdio, derivado do mapeamento T1 pode proporcionar uma oportunidade única para aprofundar a compreensão sobre os mecanismos da lesão miocárdica associada com essa condição.

Nosso grupo demonstrou ser possível a quantificação da fração do volume da matriz extracelular (VEC) no miocárdio, o que vem possibilitando a detecção de alterações no músculo

cardíaco precoces tanto em modelos experimentais<sup>53</sup> como, mais recentemente, em pacientes clínicos com diversas condições, como na cardiotoxicidade,<sup>54</sup> na fibrilação atrial<sup>55</sup> na obesidade,<sup>56</sup> no envelhecimento<sup>57</sup> e no transplante cardíaco.<sup>58</sup> Utilizando essa técnica derivada do mapeamento de T1, é possível quantificar a fração do volume da matriz extracelular (VEC) através de medidas de tempo T1, após administração de contraste paramagnético, utilizando sequência tipo *Look-Locker* ou *MOLLI* (*modified Look-Locker*). Ambas as estratégias permitem, portanto, a investigação, em nível celular do remodelamento miocárdico, com validação histológica.<sup>53,54,58,59</sup> O melhor entendimento sobre o remodelamento miocárdico ao nível celular, pode fornecer informações valiosas sobre alterações estruturais e funcionais, facilitando o entendimento sobre o momento ideal de introdução de terapias antirremodelamento miocárdicos, já disponíveis nos pacientes sobreviventes com infecção pelo SARS-CoV-2.

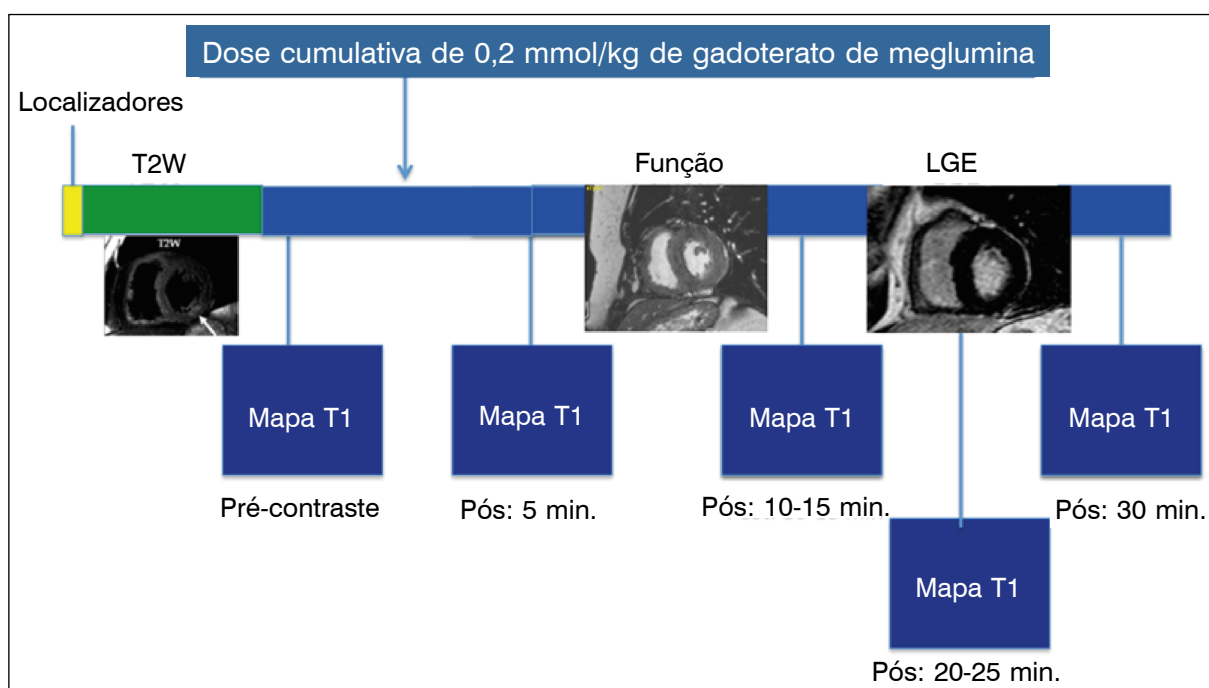
Diversos grupos<sup>60-62</sup> têm aplicado essas novas técnicas derivadas da RMC em pacientes com Covid-19 com resultados muito promissores. A Figura 3 mostra um protocolo típico de estudo de RMC com avaliação da morfologia, função, caracterização tecidual com avaliação de edema e realce tardio, assim como com realização de mapeamento T1 para quantificação da fibrose intersticial.

Recentemente avaliamos paciente de 48 anos que evoluiu com queixas de palpitação e tonturas após quadro confirmado de Covid-19. As dimensões e a contratilidade estavam preservadas em ambos os ventrículos, assim como não havia alterações da perfusão nem realce tardio. Por outro lado, havia imagem compatível com a presença de fibrose intersticial no mapa T1. Casos como este demonstram a importância de se realizar protocolo completo de avaliação pela ressonância, uma vez que os diversos mecanismos potencialmente relacionados à agressão miocárdica pelo SARS-Cov2 podem

levar a alterações variadas, que não seriam detectadas pelas abordagens convencionais. (Figura 4)

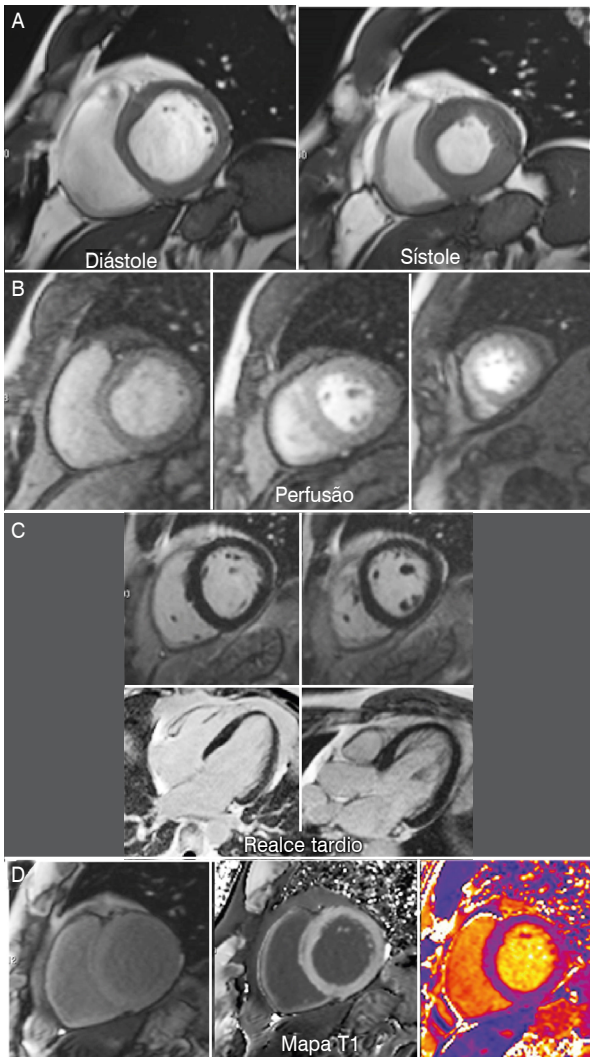
Alterações nos estudos de ressonância magnética cardíaca têm sido reportados em pacientes com infecção ativa e em recuperados da infecção pelo Covid-19. Como os dados com biópsia endomiocárdica são limitados, sem dados longitudinais ou prognósticos, o significado clínico da biópsia nesse contexto ainda não foi completamente estabelecida. A maior observação com RMC já publicada incluiu 100 pacientes (idade mediana de 49 anos) recuperados recentes da contaminação pelo Covid-19, incluindo 18 indivíduos assintomáticos com infecção pelo SARS-CoV-2, 49 que apresentaram sintomas discretos a moderados, e 33 que apresentaram sintomas graves necessitando internação.<sup>60</sup> Doenças cardiovasculares pré-existentes como hipertensão, diabetes e doença coronária estiveram presentes de maneira semelhantes entre os pacientes necessitando internação hospitalar e naqueles tratados ambulatoriamente. Interessantemente, esse estudo excluiu pacientes encaminhados para RMC para investigação de sintomas cardiovasculares. Comparações foram realizadas com indivíduos saudáveis pareados para idade e morbidades. O estudo de RMC foi realizado de dois a três meses após o início dos sintomas. Os principais achados desse estudo foram:

- Dos 33 pacientes que necessitaram hospitalização pelo Covid-19, 15 apresentaram aumento significativo da troponina de alta sensibilidade. 5% de todos os pacientes com Covid-19 apresentaram aumento da troponina de alta sensibilidade;
- Alterações no estudo de RMC foram frequentemente encontrados, chegando > 70% de todos os pacientes com Covid-19 estudados, incluindo aumento do T1 nativo (73%), aumento do T2 para edema (60%), realce tardio miocárdico (32%) e pericárdico (22%).
- Nos controles saudáveis todos os componentes da RMC foram normais;



**Figura 3.** Típico protocolo de exame de ressonância magnética cardíaca para investigação de miocardite em pacientes com infecção recente com Covid-19. Serviço de Ressonância Magnética Cardíaca HC- UNICAMP.





**Figura 4.** Paciente de 48 anos com arritmia ventricular pós-quadro de Covid-19 que apresentava coração com dimensões e contratilidade ventricular direita e esquerda preservadas (A), mostrando perfusão normal (B) e leve alteração da sinergia de contração. Não havia realce tardio (C), mas observa-se aumento do espaço extracelular (D), compatível com alguns achados de literatura. Este caso demonstra a importância de se realizar protocolo completo de ressonância nestes pacientes.

- Biópsia endomiocárdica foi realizada em três pacientes com troponina elevada e anormalidades na RMC (FEVE < 50%, T1 nativo, T2 e realce tardio) mostrando infiltração linfocítica;
- A FEVE e a FEVD foram discretamente diminuídas nos pacientes recuperados da infecção pelo Covid-19 comparada aos controles saudáveis.

Achados anormais em estudos de RMC foram também reportados em uma coorte de atletas previamente infectados pelo SARS-CoV-2.<sup>61,62</sup> Apesar do significado clínico dessas observações ainda serem incertas devido a ausência de dados prognósticos, pela pequena proporção de atletas

com realce tardio assim como pela ausência de biópsia endomiocárdica,<sup>63,64</sup> esses achados indicam a necessidade de aprofundarmos a investigação da lesão do miocárdio com técnicas acuradas para detectar injúria precoce para melhorar o entendimento da lesão miocárdica nesse contexto, como é o caso do exame de RMC. Em um outro estudo que realizou RMC de 11 até 53 dias após o diagnóstico do Covid-19, 26 atletas competitivos (idade média de 19,5 anos) foram examinados, sendo que 12 atletas apresentaram infecção leve e 14 foram assintomáticos.<sup>61</sup> Nenhum dos atletas apresentou aumento de biomarcadores como troponina ou alterações do segmento ST no ECG. A morfologia e função do VE foi normal pelo ecocardiograma e pela RMC. 12 atletas (42%) apresentam realce tardio, incluindo quatro com edema miocárdico concomitante. Em dois desses atletas sintomas leves de dispnéia estavam presentes. Uma limitação importante desse estudo foi a ausência de biópsia ou de grupo controle.

Em um estudo mais recente, o exame de RMC foi realizada após a infecção pelo Covid-19 (mediana de 52 dias) em 22 atletas universitários (idade média e 20,2 anos) com sintomas leves ou assintomáticos.<sup>62</sup> Todos os atletas não apresentaram alterações no ECG e em biomarcadores. Apesar do ecocardiograma e da RMC terem revelado FEVE normais, a RMC mostrou acometimento do VD e realce tardio em alguns atletas.

## CONCLUSÕES

A medida em que os conhecimentos sobre a relação entre a infecção por SARS-Cov2 e o comprometimento cardíaco foram aumentando, o papel da imagem cardíaca foi ganhando mais destaque e hoje muitos pacientes são submetidos regularmente à avaliação por ecocardiografia para análise do pericárdio, da função ventricular diastólica e sistólica de ambos os ventrículos em especial para confirmar a suspeita clínica ou laboratorial de lesão cardíaca. A realização deste exame é fundamental, mas é preciso se destacar que todo o cuidado deve ser tomado com a proteção do pessoal realizando o exame.

A RMC, por sua vez, pode ser fundamental para caracterizar o miocárdio e encontrar edema, fibrose e aumento do espaço extracelular que podem ser consequências da Covid-19. Por vezes, a ressonância irá revelar alterações do miocárdio que justificam achados clínicos como arritmia e dispnéia e que não podem ser vistas por outros exames.

Desde que corretamente indicado, o uso dos exames de imagem no acompanhamento de pacientes comprometidos por Covid-19 pode ser fundamental para reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida deste subgrupo de pacientes.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Organization WH. World Health Organization: Coronavirus disease (Covid-19) Situation Dashboard - Situation Report-75: World Health Organization; 2020. [updated 14/04/2020. Available from: <https://covid19.who.int>.
2. Fisher D, Heymann D. Q&A: The novel coronavirus outbreak causing Covid-19. *BMC Med.* 2020;18(1):57.
3. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020;395(10223):470-3.



4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
5. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
6. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*. 2020;395(10225):689-97.
7. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
9. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
10. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970-1.
11. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
12. Worldmeter. Coronavirus: population. 2020. [updated 10/12/2020. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> - countries
13. Chan JWM, Ng CK, Chan YH, Mok TYW, Lee S, Chu SYY, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax*. 2003;58(8):686-9.
14. 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;49:129-33.
15. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450-2.
16. Zhang T, Wu Q, Zhang X. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the Covid-19 Outbreak. *Cur Biol*. 2020;30(7):1346-51.
17. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.
18. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *Am J Resp Critic Care Med*. 2020;01.26.919985.
19. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept*. 2012;2012:256294.
20. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586-90.
21. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
22. Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2070-9.
23. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With Covid-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9.
24. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(1):9-14.
25. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-39.
26. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(2):327-31.
27. Cooper JR LT. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1526-38.
28. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636-48, 48a-48d.
29. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
30. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur H J*. 2020; ehaa190.
31. Zeng J-H, Liu Y-X, Yuan J, Wang F -X, Wu W-B, Li J-X, et al. First Case of Covid-19 Infection with Fulminant Myocarditis Complication: Case Report and Insights. *Infection*. 2020; 1-5.
32. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. Covid-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259-60.
33. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618-25.
34. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*. 2003;289(21):2801-9.
35. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in Covid-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*. 2020;142(4):342-53.
36. Li Y, Li H, Zhu S, Xie Y, Wang B, He L, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients With Covid-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2287-99.
37. Argulian E, Sud K, Vogel B, Bohra C, Garg VP, Talebi S, et al. Right Ventricular Dilation in Hospitalized Patients With Covid-19 Infection. *JACC Cardiovascular imaging*. 2020;13(11):2459-61.
38. Mahmoud-Elsayed HM, Moody WE, Bradlow WM, Khan-Kheil AM, Senior J, Hudsmith LE, et al. Echocardiographic Findings in Patients With Covid-19 Pneumonia. *Can J Cardiol*. 2020;36(8):1203-7.
39. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with Covid-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(9):949-58.
40. Jarori U, Maatman TK, Maatman B, Mastouri R, Sawada SG, Khemka A. Mitral Annular Plane Systolic Excursion: An Early Marker of Mortality in Severe Covid-19. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(11):1411-3.
41. Sud K, Vogel B, Bohra C, Garg V, Talebi S, Lerakis S, et al. Echocardiographic Findings in Patients with Covid-19 with Significant Myocardial Injury. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(8):1054-5.
42. Jain SS, Liu Q, Raikhelkar J, Fried J, Elias P, Poterucha TJ, et al. Indications for and Findings on Transthoracic Echocardiography in Covid-19. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(10):1278-84.

43. Churchill TW, Bertrand PB, Bernard S, Namasivayam M, Churchill J, Crousillat D, et al. Echocardiographic Features of Covid-19 Illness and Association with Cardiac Biomarkers. *J J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(8):1053-4.
44. Kirkpatrick JN, Mitchell C, Taub C, Kort S, Hung J, Swaminathan M. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak: Endorsed by the American College of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;75(24):3078-84.
45. Vieira MLC, Oliveira AJ, Stangenhuis C, Dantas JCD, Santos LOA. Análise ecocardiográfica da função miocárdica em pacientes sintomáticos com o diagnóstico positivo para o vírus Covid-19. *Comite de Ética em Pesquisa, Hospital Israelita Albert Einstein (CEP-HIAE, No 3.960.096).* 2020.
46. Ji L, Li Y, Cao C, Lv Q, Xie M. Serial bedside lung ultrasonography in a critically ill Covid-19 patient. *QJM.* 2020;113(7):491-3.
47. Peng Q-Y, Wang X-T, Zhang L-N, Chinese Critical Care Ultrasound Study Group. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):849-50.
48. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 2002;90(1):29-34.
49. Sara L, Szarf G, Tachibana A, Shiozaki AA, Villa AV, de Oliveira AC, et al. [II Guidelines on Cardiovascular Magnetic Resonance and Computed Tomography of the Brazilian Society of Cardiology and the Brazilian College of Radiology]. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6 Suppl 3):1-86.
50. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(17):1475-87.
51. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation.* 1998;97(18):1802-9.
52. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, Kispert E, Hager S, Meinhardt G, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation.* 2006;114(15):1581-90.
53. Coelho-Filho OR, Shah RV, Mitchell R, Neilan TG, Moreno Jr H, Simonson B, et al. Quantification of cardiomyocyte hypertrophy by cardiac magnetic resonance: implications for early cardiac remodeling. *Circulation.* 2013;128(11):1225-33.
54. Ferreira de Souza T, Silva TQAC, Neilan TG, Coelho-Filho OR. Assessment of Cardiotoxicity of Cancer Chemotherapy: The Value of Cardiac MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2019;27(3):533-44.
55. Neilan TG, Mongeon FP, Shah RV, Coelho-Filho O, Abbasi SA, Dodson JA, et al. Myocardial extracellular volume expansion and the risk of recurrent atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7(1):1-11.
56. Shah RV, Abbasi SA, Neilan TG, Hulten E, Coelho-Filho O, Hoppin A, et al. Myocardial tissue remodeling in adolescent obesity. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(4):e000279.
57. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Shah RV, Abbasi SA, Heydari B, Watanabe E, et al. Myocardial extracellular volume fraction from T1 measurements in healthy volunteers and mice: relationship to aging and cardiac dimensions. *JACC Cardiovascular Imaging.* 2013;6(6):672-83.
58. Coelho-Filho OR, Shah R, Lavagnoli CFR, Barros JC, Neilan TG, Murthy VL, et al. Myocardial tissue remodeling after orthotopic heart transplantation: a pilot cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2018;34(1):15-24.
59. Souza TF, Silva TQAC, Costa FO, Shah R, Neilan TG, Velloso L, et al. Anthracycline Therapy Is Associated With Cardiomyocyte Atrophy and Preclinical Manifestations of Heart Disease. *JACC Cardiovascular imaging.* 2018;11(8):1045-55.
60. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265-73.
61. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From Covid-19 Infection. *JAMA Cardiol.* 2020;e204916
62. Clark DE, Parikh A, Dendy JM, Diamond AB, George-Durrett K, Fish FA, et al. Covid-19 Myocardial Pathology Evaluated Through scEening Cardiac Magnetic Resonance (COMPETE CMR). *medRxiv.* 2020.
63. Malek LA, Barczuk-Falecka M, Werys K, Czajkowska A, Mroz A, Witek K, et al. Cardiovascular magnetic resonance with parametric mapping in long-term ultra-marathon runners. *Eur J Radiol.* 2019;117:89-94.
64. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, Inder WJ, Taylor AJ, Bogaert J, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodeling in endurance athletes. *Eur Heart J.* 2012;33(8):998-1006.



**Estamos com os cursos de 2021 abertos  
confira e inscreva-se**

**PALS**

**30 E 31 DE  
JANEIRO**

**SAVIC**

**06 DE  
FEVEREIRO**

**PALS  
REFRESH**

**13 DE  
FEVEREIRO**

**ACLS  
REFRESH**

**27 DE  
FEVEREIRO**

**ACLS**

**13 E 14 DE  
MARÇO**

**ACLS EP**

**13 DE  
MARÇO**

**BLS**

**29 DE  
MARÇO**

**Acesse e confira**



**APROVEITE O CONTEÚDO CIENTÍFICO  
SOCESP EM FORMATO DE PODCAST.  
TANTO PARA PROFISSIONAIS DA ÁREA  
DA SAÚDE QUANTO PARA SEUS  
PACIENTES.**

**+50  
TEMAS**



**DISPONÍVEL NAS PLATAFORMAS:**

**SPOTIFY • SOUND CLOUD**

**WEB-SOCESP**



# **VALE A PENA VER DE NOVO**

## **RETROSPECTIVA**

*No especial final de ano da SOCESP, reunimos o melhor dos nossos conteúdos para você!*

- ✓ **Dislipidemia**
- ✓ **Espiritualidade**
- ✓ **Insuficiência Cardíaca**
- ✓ **Diabetes**
- ✓ **Emergências Cardiológicas**
- ✓ **Prevenção de Doenças Cardiovasculares**
- ✓ **Covid**
- ✓ **Hipertensão**
- ✓ **Arritmia**
- ✓ **Telemedicina e uso de Novas Tecnologias**





# SOCESP

Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo



# Conheça

O APP da SOCESP com nossos conteúdos e muita novidades! Acesso fácil na palma de sua mão.



# Benefícios

**Não  
Sócio**

**Sócio  
Quite**

<b>Desconto na inscrição dos Congressos presenciais</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Aulas ao vivo gratuitas às terças-feiras e sextas-feiras com certificado</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Acesso as aulas gravadas e Webinars exclusivos</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Aulas do Congresso 2019</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Aulas do Curso Reciclagem 2019</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Aulas do Congresso Virtual 2020</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Aulas do Congresso Virtual de Casos Clínicos 2020</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Participação gratuita nos eventos presenciais promovidos pelas Regionais e Departamentos Multidisciplinares</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Podcasts (+ 160 disponíveis)</b>	<b>✓</b>	<b>✓</b>
<b>Revista da SOCESP e Suplemento Digitais</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Agenda Semanal de Eventos com data, tema e nome dos palestrantes</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Desconto para inscrição nos cursos ACLS / PALS / BLS / SAVIC entre outros</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Acesso as Calculadoras Médicas</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Acesso integral a todas funcionalidades do aplicativo</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Acesso ao Espaço Transparência</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Acesso exclusivo a sala VIP dos associados no Congresso presencial</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>
<b>Declaração de membro da SOCESP</b>	<b>X</b>	<b>✓</b>