

Implicações cardiovasculares da infecção por COVID-19: uma revisão sistemática.

Giovanna Gabriela Santos Felix Cavalcanti ¹, Ana Claudia Rodrigues da Silva ², Ayara Almeida Souza Cabral ³, Bruna Rafaela da Silva Santos ¹, Natalha Cabral do Nascimento ¹, Camila Yohanna Lira Sousa ⁴, Alycia Antunes de Carvalho ¹, Alynne Saphira Araújo Costa ⁵, Ailla Gabrielli Costa Silva ¹, Rafael Pereira dos Santos ⁶, Teresa Victória Costa da Silva ⁷, Felipe Cardoso Rodrigues Vieira ⁸

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

A infecção por COVID-19 é conhecida pelas implicações respiratórias, contudo as complicações multissistêmicas, como problemas cardiovasculares, devem ser consideradas. Até o momento, há uma escassez na compreensão das implicações da infecção por COVID-19 no sistema cardiovascular, sendo, o objetivo do presente estudo realizar uma revisão sistemática de literatura para analisar esta temática. O estudo seguiu as diretrizes PRISMA, sendo pesquisado nos bancos de dados Cochrane Library e PubMed artigos publicados até 2022 e utilizando descritores como “COVID”, “Coronavírus”, “Doença cardiovascular”, “COVID longo”. Do total de 4.538 artigos encontrados inicialmente, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 9 estudos foram incluídos na revisão. As evidências indicam implicações cardiovasculares em pacientes pós-infecção por COVID-19, sendo necessárias estratégias adequadas e eficazes para reconhecer a natureza aguda e crônica dessas implicações e para lidar com a cronicidade e a morbidade.

Palavras-chave: COVID-19. Coronavírus. Sistema cardiovascular.

Cardiovascular implications of COVID-19 infection: a systematic review

ABSTRACT

COVID-19 infection is known for its respiratory implications, however multisystem complications, such as cardiovascular problems, must be considered. So far, there is a lack of understanding of the implications of COVID-19 infection on the cardiovascular system, and the objective of the present study is to carry out a systematic literature review to analyze this topic. The study followed the PRISMA guidelines, being searched in the Cochrane Library and PubMed databases for articles published up to 2022 and using descriptors such as “COVID”, “Coronavirus”, “Cardiovascular disease”, “long COVID”. Of the total of 4,538 articles initially found, after applying the inclusion and exclusion criteria, 9 studies were included in the review. Evidence indicates cardiovascular implications in patients post-COVID-19 infection, requiring adequate and effective strategies to recognize the acute and chronic nature of these implications and to deal with chronicity and morbidity.

Keywords: COVID-19. Coronavirus. Cardiovascular system.

Instituição afiliada – ¹ Graduanda em Enfermagem na Universidade Federal de Alagoas - UFAL. ² Graduada em Enfermagem, Mestranda em Saúde Pública. ³ Graduanda em Farmácia na Universidade Federal do Pará - UFPA. ⁴ Graduanda em Nutrição no Centro Universitário Santo Agostinho - UNIFSA. ⁵ Graduanda em Medicina na Faculdade Afya Santa Inês. ⁶ Graduando em Terapia Ocupacional na Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas. ⁷ Graduanda em Enfermagem na Universidade do Estado do Pará - UEPA. ⁸ Farmacêutico pela Universidade Federal do Piauí - UFPI.

Dados da publicação: Artigo recebido em 29 de Junho e publicado em 25 de Agosto de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n4p937-950>

Autor correspondente: *Giovanna Gabriela Santos Felix Cavalcanti* giovannagsfc@hotmail.com



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 foi registrada a primeira infecção pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2), em Wuhan, China, caracterizada por uma síndrome respiratória aguda grave e que se espalhou rapidamente pelo mundo, sendo declarada emergência de saúde de caráter pandêmico pela Organização Mundial da Saúde (OMS) [1, 2].

Inicialmente, a COVID-19 foi identificada principalmente como uma doença respiratória com vários sintomas e graus de manifestação clínica, incluindo febre, tosse, falta de ar, perda ou alteração do olfato ou paladar, fadiga, dor de garganta, calafrios e congestão nasal [3, 4]. Tornou-se rapidamente evidente que os pacientes com comorbidades apresentavam um risco aumentado de complicações mais graves após a infecção inicial por COVID-19. Estudos indicaram que o número de comorbidades estava fortemente associado à gravidade da doença de COVID-19 e que as comorbidades cardiometabólicas, como hipertensão, diabetes e doença cardíaca e cerebrovascular, eram as mais prevalentes e de maior risco de dano cardiovascular [5, 6].

Apesar da COVID-19 ter sido identificada principalmente como uma doença respiratória, alguns pacientes que aparentemente se recuperaram da infecção inicial desenvolveram problemas crônicos e complicações multissistêmicas, como cardiovasculares, pulmonares e neurológicas, levando a lesões de múltiplos órgãos [7, 8]. Estudos indicam que muitos pacientes sofrem complicações cardiovasculares durante e após a infecção por COVID-19, incluindo miocardite, síndrome coronariana aguda, lesão miocárdica, arritmia, função ventricular prejudicada, insuficiência cardíaca, síndrome inflamatória multissistêmica, eventos trombóticos venosos e arteriais, acidente vascular cerebral e coagulopatia [7, 9].

Apesar dessas associações entre COVID-19 e o sistema cardiovascular, há pouco consenso sobre os impactos cardiovasculares e, portanto, incerteza sobre a melhor forma de tratar e reabilitar os pacientes acometidas pela doença. Portanto, o presente estudo de revisão sistemática objetiva sintetizar as implicações cardiovasculares nos pacientes acometidos pela infecção por COVID-19.

METODOLOGIA

A revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes estabelecidas pela ferramenta metodológica *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para as etapas de busca, identificação, seleção, análise, avaliação e síntese dos estudos [10].

Os bancos de dados Cochrane Library e PubMed foram utilizados na pesquisa de artigos publicados até final de 2022 que fazem referência a temática. Os descritores usados incluíram: “COVID”, “Coronavírus”, “Doença cardiovascular” e “COVID longo”. Após a exclusão dos estudos duplicados, os títulos e resumos foram lidos e analisados.

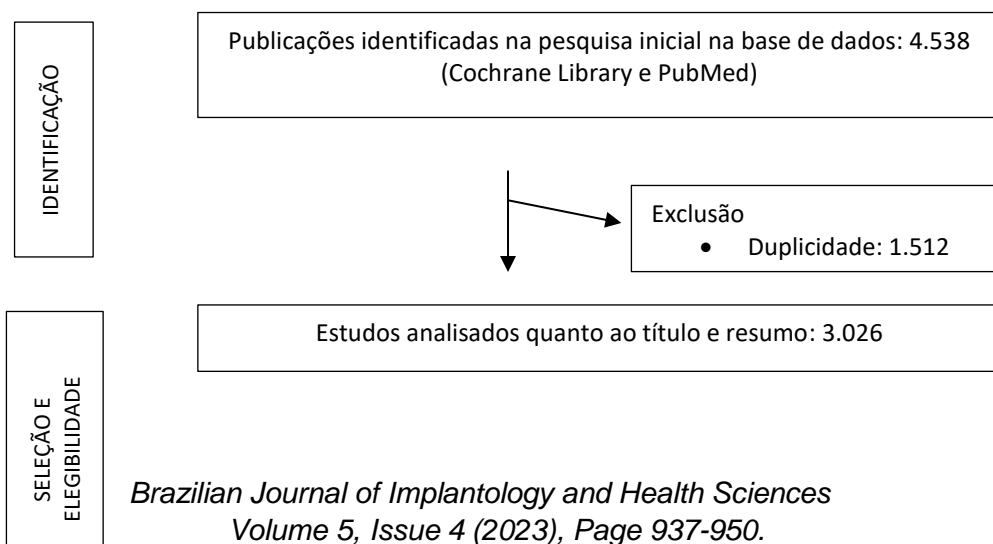
Foram incluídos estudos publicados em inglês que faziam referência aos efeitos da infecção por COVID-19 no sistema cardiovascular. Estudos que incluíam pelo menos um dos seguintes desfechos clínicos foram elegíveis: “função micro ou macrovascular”; “biomarcadores sanguíneos”; “mortalidade cardiovascular”; “pressão arterial ou frequência cardíaca”; “desfechos cardiovasculares não fatais”; “doença coronariana”; “AVC”; e “doença arterial periférica”.

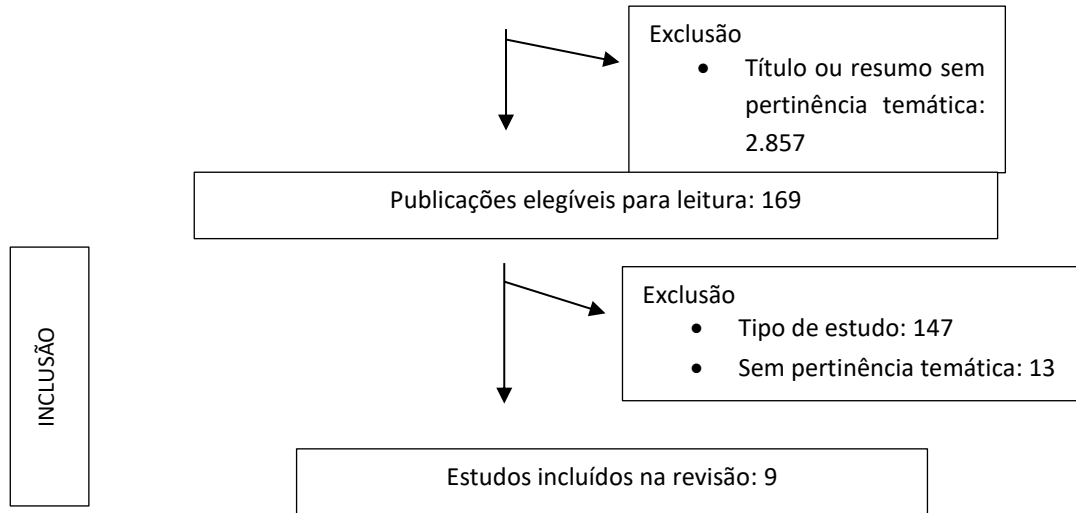
Foram excluídos protocolos, declarações ou relatórios de séries de casos; estudos com pacientes com idade inferior a 18 anos e estudos envolvendo populações clínicas específicas, por exemplo, HIV, transplante de órgãos e asma.

RESULTADOS

Um total de 4.538 estudos foram recuperados nas buscas nas bases de dados, dos quais 1.512 estavam duplicados. Outros 2.857 foram eliminados após uma leitura inicial de títulos e resumos. Após breve leitura de 169 artigos, 9 artigos foram considerados elegíveis para inclusão nesta revisão (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos para a revisão.





Fonte: Os autores (2023).

Para facilitar a compreensão, os artigos selecionados foram colocados na Tabela 1 contendo autor, ano de publicação, título, periódico e objetivo do estudo.

Tabela 1. Tabela resumo das publicações analisadas.

Nº	Autor/Ano	Título	Revista	Objetivo
1	Barco et al., (2022) [11]	Enoxaparin for primary thromboprophylaxis in symptomatic outpatients with COVID-19 (OVID): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial.	The Lancet Haematology	Investigar se a tromboprolifaxia com enoxaparina preveniria hospitalização e morte indesejáveis em pacientes ambulatoriais sintomáticos, mas clinicamente estáveis, com COVID-19.
2	Connors et al., (2021) [12]	Effect of antithrombotic therapy on clinical outcomes in outpatients with	Jama	Avaliar se a terapia anticoagulante ou antiplaquetária pode reduzir com segurança os principais desfechos cardiopulmonares

		clinically stable symptomatic COVID-19: the ACTIV-4B randomized clinical trial.		adversos entre pacientes ambulatoriais sintomáticos, mas clinicamente estáveis, com COVID-19.
3	Foged et al., (2021) [13]	Fidelity, tolerability and safety of acute high-intensity interval training after hospitalisation for COVID-19: a randomised cross-over trial.	BMJ Open Sport & Exercise Medicine	Investigar a fidelidade, tolerabilidade e segurança de três diferentes protocolos de HIIT em indivíduos que haviam sido hospitalizados recentemente devido ao COVID-19.
4	Gonzalez-Ochoa et al., (2021) [14]	Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: a randomized controlled trial.	Thrombosis and haemostasis	Avaliar o efeito da sulodexida quando usado dentro de 3 dias do início clínico da doença de coronavírus 2019 (COVID-19).
5	Leucker et al., (2021) [15]	Effect of crizanlizumab, a P-selectin inhibitor, in COVID-19: a placebo-controlled, randomized trial.	Basic to Translational Science	Avaliar o efeito da inibição da P-selectina em biomarcadores de trombose e inflamação em pacientes com COVID-19.
6	Lopes et al., (2021) [16]	Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and	Jama	Determinar se a descontinuação em comparação com a continuação de IECA ou BRA alterou o número

		angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: a randomized clinical trial.		de dias vivos e fora do hospital por 30 dias.
7	Poncin et al., (2022) [17]	Impact of surgical mask on performance and cardiorespiratory responses to submaximal exercise in COVID-19 patients near hospital discharge: A randomized crossover trial.	Clinical rehabilitation	Avaliar o impacto da máscara cirúrgica na dispneia, no desempenho do exercício e na resposta cardiorrespiratória durante um teste de sentar e levantar de 1 minuto em pacientes hospitalizados com COVID-19 próximos à alta.
8	Sholzberg et al., (2021) [18]	Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial.	Bmj	Avaliar os efeitos da heparina terapêutica em comparação com a heparina profilática entre pacientes moderadamente doentes com covid-19 internados em enfermarias hospitalares.

9	Teixeira do Amaral et al., (2022) [19]	Cardiovascular, Respiratory, and Functional Effects of Home-Based Exercise Training after COVID-19 Hospitalization.	Medicine and Science in Sports and Exercise	Testar a hipótese de que o treinamento físico domiciliar telessupervisionado (exercício) é uma estratégia eficaz para melhorar os parâmetros cardiovasculares, respiratórios e de capacidade funcional em indivíduos hospitalizados por doença de coronavírus 2019 (COVID-19).
---	--	---	---	--

Fonte: Os autores (2023).

DISCUSSÃO

Os estudos indicam um risco aumentado de complicações graves e mortalidade nos pacientes que contraem COVID-19 com doença cardiovascular pré-existente ou que apresentam um ou mais fatores de risco, como hipertensão, diabetes mellitus, hipercolesterolemia ou obesidade [20]. Um estudo com 393 pacientes hospitalizados com COVID-19 nos EUA demonstrou que aproximadamente 50% dos pacientes tinham hipertensão subjacente (54% dos pacientes ventilados), 36% eram obesos (43% dos pacientes ventilados), 25% tinham diabetes mellitus (28% dos pacientes ventilados) e 14% foram diagnosticados com doença arterial coronariana (19% dos pacientes ventilados) [21]. A alta prevalência de obesidade entre os hospitalizados com COVID-19 também foi considerada um fator de risco considerável para insuficiência respiratória, levando à necessidade de ventilação mecânica.

Durante os estágios iniciais da pandemia de COVID-19, a lesão cardíaca não fazia parte das avaliações clínicas de rotina. À medida que a evidência e a incidência da natureza multissistêmica do COVID-19 se tornaram aparentes, ficou claro que a lesão miocárdica aguda (por exemplo, miocardite, pericardite e função ventricular prejudicada) após a infecção pelo COVID-19 era comum. Observado em cerca de 20% das internações por métodos de imagem e investigação, agora é evidente que o risco de lesão cardíaca ocorre independentemente das condições fisiológicas pré-COVID-19 [22] e está relacionado a piores desfechos clínicos intra-hospitalares e mortalidade [23].

Em vista das evidências, a investigação cardíaca torna-se importante para assintomáticos ou pacientes com infecção leve por COVID-19, mesmo aqueles sem fatores de risco cardiovasculares [24]. Os métodos comuns para essa triagem e para caracterizar a lesão cardíaca incluem ecocardiografia e ressonância magnética cardíaca. Estudos de perfis inflamatórios, biomarcadores cardíacos e exames por imagem podem indicar o risco de COVID-19 em desfechos cardiovasculares de longo prazo [25], e as intervenções farmacológicas devem ser aplicadas em vista de reduzir o risco de doença cardiovascular aguda e complicações crônicas.

Apesar do progresso do conhecimento em relação ao manejo da infecção aguda por COVID-19, ainda há escassez de pesquisas que destaquem opções eficazes de tratamento e manejo para reduzir os fatores de risco associados a doença cardiovascular. Embora os fatores de risco de doença cardiovascular estejam bem estabelecidos, a associação entre a infecção aguda por COVID-19 e a progressão para a doença crônica requer uma investigação mais aprofundada.

As implicações crônicas do COVID-19 frequentemente referidas como síndrome/condição pós-COVID-19 e/ou COVID longo, é definido pela OMS como uma condição episódica que ocorre em indivíduos com histórico de infecção provável ou confirmada por SARS-CoV-2. A apresentação do COVID longo é altamente variável entre os pacientes, com perfil amplo e gravidade de sintomas de natureza variável, sustentados por uma série de manifestações complexas. Os dados de prevalência do COVID longo são escassos, mas projeções recentes sugerem que mais de 144 milhões de pessoas em todo o mundo apresentam, com sintomas incapacitantes e de longo prazo que afetam amplamente a qualidade de vida e o estado funcional [26].

Na ausência de tratamento eficaz e suporte interdisciplinar, a carga sobre os serviços de saúde está aumentando a um ritmo alarmante [27] e pode ser considerada a próxima crise global de saúde [28]. Estudos demonstram vários sintomas cardíacos, como: dor torácica atípica (17%), palpitações (20%) e dispneia e exaustão (36%). Para aqueles com doença cardiovascular, o COVID longo é preocupante devido à sua associação com alta morbidade e exacerbação de doenças cardiovasculares subjacentes. Estudos que examinaram pacientes com COVID longo relataram dispneia, dor nas articulações e fraqueza muscular, dor no peito, dificuldades para dormir e redução da

qualidade de vida, [29] mas ainda não está claro a ligação entre a prevalência e a gravidade dos sintomas durante a infecção aguda e a subsequente progressão para problemas crônicos.

No que diz respeito às questões relacionadas com a doença cardiovascular, continua a existir uma escassez de literatura que demonstre e documente os impactos na saúde cardiovascular. Isso se deve à natureza temporal da doença crônica que ainda não foi totalmente percebida, mas também é confundida pela falta de conhecimento e compreensão de como o COVID-19 afeta a função cardiovascular e a progressão para doenças crônicas.

No contexto do COVID longo e da saúde pública, a implementação de protocolos nacionais para reduzir a transmissão viral teve um impacto generalizado na saúde da população e bem-estar [30]. Embora eficaz em lidar com a ameaça imediata, os determinantes comportamentais de longo prazo e sua ligação com o aumento de doença cardiovascular são complexos e ainda não foram compreendidos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A gravidade, a extensão e os efeitos cardiovasculares de longo prazo do COVID-19 e seus tratamentos ainda precisam ser totalmente compreendidos. As pesquisas que demonstram as implicações agudas e crônicas do COVID-19 no sistema cardiovascular ainda são limitadas e precisam de aprofundamento à medida que tentamos entender e desenvolver abordagens de tratamentos eficazes. A evidência de implicação cardiovascular pós-infecção por COVID-19 é clara, e isso deve ser abordada com estratégias de manejo apropriadas que reconheçam a natureza aguda e crônica da lesão cardíaca em pacientes com COVID-19, sendo necessárias estratégias de manejo eficazes para lidar com os problemas crônicos e a morbidade.

REFERÊNCIAS

- [1] Coccolini F., Cicuttin E., Cremonini C., et al. A pandemic recap: lessons we have learned. *World J Emerg Surg.* 2021;16(1):46.
- [2] Stenseth N.C., Dharmarajan G., Li R., et al. Lessons learnt from the COVID-19 pandemic.



Front Public Health. 2021;9.

[3] Stenseth N.C., Dharmarajan G., Li R., et al. Lessons learnt from the COVID-19 pandemic. Front Public Health. 2021;9

[4] Elliott J., Whitaker M., Bodinier B., et al. Predictive symptoms for COVID-19 in the community: REACT-1 study of over 1 million people. PLoS Med. 2021;18(9).

[5] Kompaniyets L., Pennington A.F., Goodman A.B., et al. Underlying medical conditions and severe illness among 540,667 adults hospitalized with COVID-19, March 2020-March 2021. Prev Chronic Dis. 2021;18:E66.

[6] Li B., Yang J., Zhao F., et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol. 2020;109(5):531–538.

[7] Sanyaolu A., Marinkovic A., Prakash S., et al. Post-acute sequelae in COVID-19 survivors: an overview. SN Compr Clin Med. 2022;4(1):91.

[8] Welty F.K., Rajai N., Amangurbanova M. Comprehensive review of cardiovascular complications of coronavirus disease 2019 and beneficial treatments. Cardiol Rev. 2022;30(3):145–157.

[9] Schmid A., Petrovic M., Akella K., Pareddy A., Velavan S.S. Getting to the heart of the matter: myocardial injury, coagulopathy, and other potential cardiovascular implications of COVID-19. Int J Vasc Med. 2021;2021:6693895.

[10] Moher D et al.. Preferred reporting items for systematic reviews and Meta-Analyses: the PRISMA statement (reprinted from annals of internal medicine). Phys Ther. 2009;89(9):873–880.

[11] Barco S., Voci D., Held U., et al. Enoxaparin for primary thromboprophylaxis in symptomatic outpatients with COVID-19 (OVID): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2022;9(8):e585–e593.

[12] Connors J.M., Brooks M.M., Sciruba F.C., et al. Effect of antithrombotic therapy on clinical outcomes in outpatients with clinically stable symptomatic COVID-19: the ACTIV-4B randomized clinical trial. Jama. 2021;326(17):1703–1712.

[13] Foged F., Rasmussen I.E., Bjørn Budde J., et al. Fidelity, tolerability and safety of acute high-intensity interval training after hospitalisation for COVID-19: a randomised cross-over trial. BMJ Open Sport Exerc Med. 2021;7(3)

[14] Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hernández A.G., et al. Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: a randomized controlled trial. Thromb Haemost. 2021;121(7):944–954.

- [15] Leucker T.M., Osburn W.O., Reventun P., et al. Effect of crizanlizumab, a P-selectin inhibitor, in COVID-19: a placebo-controlled, randomized trial. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;6(12):935–945.
- [16] Lopes R.D., Macedo A.V.S., de Barros E.S.P.G.M., et al. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325(3):254–264.
- [17] Poncin W., Schalkwijk A., Vander Straeten C., et al. Impact of surgical mask on performance and cardiorespiratory responses to submaximal exercise in COVID-19 patients near hospital discharge: a randomized crossover trial. *Clin Rehabil.* 2022;36(8):1032–1041.
- [18] Sholzberg M., Tang G.H., Rahhal H., et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *Bmj.* 2021;375.
- [19] Teixeira D.O.A.V., Viana A.A., Heubel A.D., et al. Cardiovascular, respiratory, and functional effects of home-based exercise training after COVID-19 hospitalization. *Med Sci Sports Exerc.* 2022;54(11):1795–1803.
- [20] Cenko E., Badimon L., Bugiardini R., et al. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC working group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC working group on thrombosis and the Association for Acute CardioVascular care (ACVC), in collaboration with the European heart rhythm association (EHRA) *Cardiovasc Res.* 2021;117(14):2705–2729.
- [21] Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C., et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2372–2374.
- [22] Krishna H., Ryu A.J., Scott C.G., et al. Cardiac abnormalities in COVID-19 and relationship to outcome. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(4):932–942.
- [23] Arévalos V., Ortega-Paz L., Rodríguez-Arias J.J., et al. Acute and chronic effects of COVID-19 on the cardiovascular system. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(10).
- [24] Umbrajkar S., Stankowski R.V., Rezkalla S., Kloner R.A. Cardiovascular health and disease in the context of COVID-19. *Cardiol Res.* 2021;12(2):67–79.
- [25] Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1666–1687.



- [26] Wulf Hanson S., Abbafati C., Aerts J.G., et al. A global systematic analysis of the occurrence, severity, and recovery pattern of long COVID in 2020 and 2021. medRxiv. 2022.
- [27] Cutler D.M. The costs of Long COVID. JAMA Health Forum. 2022;3(5):e221809.
- [28] Faghy M.A., Owen R., Thomas C., et al. Is long COVID the next global health crisis? Journal of. Glob Health. 2022:12.
- [29] Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021;397(10270):220–232.
- [30] Tronco Hernández Y.A., Parente F., Faghy M.A., Roscoe C.M.P., Maratos F.A. Influence of the COVID-19 lockdown on the physical and psychosocial well-being and work productivity of remote workers: cross-sectional correlational study. JMIRx Med. 2021;2(4).