

EFEITOS DA COVID LONGA NO SISTEMA CARDIORRESPIRATÓRIO

Data de aceite: 01/03/2024

Vinícius do Prado Ventorim

Universidade Federal do Espírito Santo

Giulia Maria Giacinti

Universidade Federal do Espírito Santo

Aléxia Stefani Siqueira Zetum

Universidade Federal do Espírito Santo

Lorena Souza Castro Altoé

Universidade Federal do Espírito Santo

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio De Janeiro

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo

INTRODUÇÃO

Como foi discutido nos capítulos, 1 e 3, a CL manifesta-se sob alterações nas condições fisiológicas que prejudicam o bom funcionamento dos sistemas corporais, uma vez que é derivada da infecção por SARS CoV-2, uma doença multissistêmica (ASHTON *et al.* 2022).

Assim, o quadro inflamatório oriundo da COVID-19, diferentemente do que se pensava anteriormente, não se restringe a afetar apenas a funcionalidade das estruturas respiratórias (MARTÍNEZ-SALAZAR *et al.* 2022; AMER HARKY *et al.* 2023). Tem-se observado que, os infectados apresentam sequelas nos órgãos e tecidos cardiovasculares, potencialmente graves (Mukherjee, *et al.* 2023).

Evidencia-se, em estudos como os de Štěpánek *et al.* (2023), que a COVID-19 reduz, mesmo após um ano, a aptidão cardiorrespiratória, ainda que em suas formas leve a moderada. As complicações apresentadas pelos pacientes podem estar associadas a fatores de risco (Campos *et al.* 2022) aliados a mecanismos decorridos da complicação por COVID-19. Sintomas como a falta de ar, pode estar condicionada a múltiplos fatores causais (doenças cardiorrespiratórias preexistentes, descondicionamento, sobrepeso, e o lado emocional) (DAINES *et al.* 2022).

Tendo em vista o presente cenário, este capítulo tratará sobre o quadro de

CL, cujos sintomas afetam o sistema cardiorrespiratório. Para tal, realizou-se a reunião de artigos que relatam o conhecimento atual sobre questões genéticas que podem estar associadas, a relação bioquímica/hemostasia do desenvolvimento do quadro, assim como questões fisiológicas associadas aos sintomas. Ao final do capítulo 5, buscar-se-á descrever se há um tratamento possível para tal condição.

O MECANISMO DE ENTRADA DO VÍRUS SARS-COV-2 NO CORPO HUMANO E SUA RELAÇÃO COM O SISTEMA CARDIORRESPIRATÓRIO

A COVID-19 é uma das maiores patologias infecciosas presentes na humanidade. Seu agente etiológico SARS-CoV-2, é caracterizado por possuir alto poder de penetrância em seu hospedeiro, por conta da multiexpressão do receptor de entrada ECA2, principalmente, em células da região superior aérea (MURALIDAR *et al.* 2020).

Em progressão de contágio, as células pneumócitos do tipo II, são os primordiais alvos de SARS-CoV-2 dentro do pulmão, onde são mediados por ECA2, TMPRSS2 e Furina (HOFFMAN *et al.* 2020). Frente a esse contexto, a rápida expansão viral no sistema respiratório, identificado em indivíduos hospitalizados, contribui para a invasão em sistemas vizinhos, como o cardiovascular (HO *et al.* 2021).

Diferentemente da infecção de SARS-CoV-2 em células pulmonares, o tecido cardíaco não tem alta expressão de TMPRSS2 na membrana, o que é essencial para a entrada do vírus na célula (SAKAMOTOS *et al.* 2020). No entanto, de modo alternativo, as células cardíacas dispõem de maiores níveis de expressões de catepsinas B/L intracelular, no qual são enzimas proteases e podem ser responsáveis por liberar o RNA do vírus no meio citoplasmático da célula, onde ocorre a montagem com o material genético do hospedeiro e finalmente a expansão viral. Tal situação, nesse tipo celular, levanta a hipótese de endocitose do vírus em cardiomiócitos (YANG *et al.* 2021) (FIGURA 1).

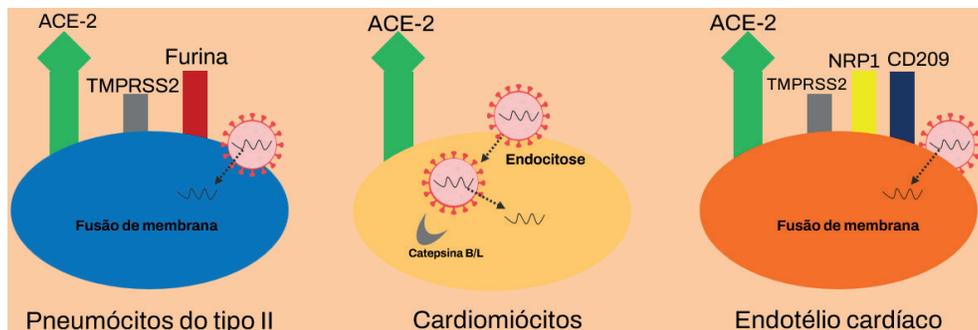


Figura 1: A SARS-CoV-2 pode ter diferentes meios de entrada, a depender das células hospedeiras. Ainda que seja verídico a interação entre a proteína S e ECA2, como mecanismo de entrada do vírus em células hospedeiras, faz-se necessário também de expressões de proteínas complementares para que ocorra a infecção de fato. Desse modo, a figura ilustra três diferentes meios de penetração. Primeiramente, em células pulmonares, exemplificadas por pneumócitos do tipo II, tem-se atuações de TMPRSS2 e FURINA e posteriormente a fusão de membrana. Já em endotélio cardíaco, para ocorrer a fusão de membrana, não é identificado FURINA, no entanto tem-se atividades como NRP1 e CD209, além de TMPRSS2. Diferentemente, em cardiomiócitos obtém baixa expressão de TMPRSS2, porém, alta expressão de proteases lisossomais intracelulares, catipsinas B/L, responsáveis por romper o capsídeo viral e liberar o material genético dentro da célula, o que permite a replicação e montagem viral. Neste último caso, o processo de endocitose do patógeno é a hipótese para os achados de partes virais nesse tipo celular (CUNHA *et al.* 2022)

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Embora o novo Coronavírus tenha emergido em 2019, atualmente, já foram identificadas inúmeras variantes, o que aumenta a transmissibilidade e a probabilidade de ir ao óbito (DAVIES *et al.* 2021). Em reforço a esse fato, estudos analisaram, em meio *in-vitro*, diferentes células endoteliais e os efeitos citotóxicos nelas, após infecção (WAGNER *et al.* 2021). Estes pesquisadores, não apenas concluíram maior captação viral das variantes *B.1.1.7*, *B.1.351* e *P.2*, em endotélios de artérias coronárias, mas também maiores citotoxicidades das mutações, em contraste ao fenótipo selvagem do vírus.

Dito isso, associado a alta mortalidade, o reflexo da virulência é identificado nos principais distúrbios fisiopatológicos dos enfermos. Tais como, lesão pulmonar e miocárdica, fibrose pulmonar, arritmias, síndrome coronariana aguda, tromboembolismo pulmonar e venoso, além de micro e macrotromboses (HOT *et al.* 2021; WENDISCH *et al.* 2021). A imensa relevância na prevalência dessas doenças, levaram a maiores investigações do corpo médico, o que concluiu a existência de SARS-CoV-2 em cardiomiócitos e células endoteliais cardíacas (OZIERANSKI *et al.* 2021). Futuramente, o surgimento da hipótese de reservatório viral persistente nos órgãos pós fase aguda (RAMAN *et al.* 2022).

OS SINTOMAS CARDIORRESPIRATÓRIOS EM CL

Com relação ao sistema cardiorrespiratório, observa-se que o quadro inflamatório, oriundo da infecção por COVID-19, tem sido associado a sequelas cardiovasculares e pulmonares. Observa-se persistência por período prolongado, dentre elas: trombose, miocardite, dano alveolar difuso e fibrose pulmonar intersticial (BESNIER *et al.* 2022). Tendo em vista que, a COVID-19 é uma doença transmitida por vias aéreas, os pacientes internados têm o sistema pulmonar como o mais afetado pelo SARS-CoV-2. Isso promove inúmeras sequelas nas estruturas e órgãos respiratórios e em outros sistemas interligados (OLDANI *et al.* 2022).

Atualmente, dentre os sintomas relatados, os mais comuns que acometem a estrutura do sistema cardiorrespiratório são: fadiga, falta de ar, taquicardia, palpitações e tosse (CASTANARES-ZAPATERO *et al.* 2022; ZANINI *et al.* 2023). Todavia, separadamente, os sintomas cardíacos mais comuns foram: dor torácica atípica, palpitações, dispneia e exaustão (ASHTON *et al.* 2022). Enquanto os sintomas respiratórios mais descritos, abrangem: falta de ar e fadiga (RAMAN *et al.* 2022). Já a curto prazo, os afetados pela CL podem desenvolver: arritmia, miocardite, pericardite, insuficiência cardíaca e tromboembolismo (MUKHERJEE, *et al.* 2023).

Estudos de metanálise como os de OLEG KERZHNER *et al.* (2023) destacam que, o quadro de CL gera prejuízos funcionais que afetam a qualidade de vida dos acometidos, sendo observado, também, alterações relevantes de biomarcadores inflamatórios, de maneira a serem associados à persistência de sintomas de CL. Conforme Mukherjee *et al.* (2023), a comunidade deve estar alerta a sintomas ao longo prazo, no qual é passível de ocorrer o desenvolvimento de quadros de hipertensão e gerar problemas mais severos à saúde. De acordo com Xiong *et al.* (2021), a dispnéia é conjuntamente diagnosticada em indivíduos hospitalizados. A prevalência de falta de ar pós-COVID-19 é de 29% (ZHENG *et al.* 2022). Todavia, em uma metanálise, dispneia apresentou uma grande variação na população, assim como outros sintomas como tosse, palpitações e dores no peito (LORENTE-ROS *et al.* 2023). A divergência pode ser vista na Tabela 1.

Os danos cardiovasculares desencadeados pela interação da estrutura viral a vias do corpo humano incluem ainda, falência de múltiplos órgãos, superexpressão de citocinas e subseqüente dano miocárdico (MUKHERJEE *et al.* 2023). Mesmo assim, ainda que existam casos de pessoas com CL leve, os casos que apresentam maior robustez de número são os que se manifestam sob a forma moderada-grave (RAMAN *et al.* 2022). Isso pode ser deduzido pela limitação que os sintomas causam nos pacientes hospitalizados ao realizar as tarefas do cotidiano, o que leva a maior procura médica e, conseqüentemente, descrição formal em números.

Tabela 1: Manifestações dos sintomas cardiorrespiratórios na CL.

Sequelas	Frequência
Dispneia	6%-63%
Tosse	2%-46%
Palpitações	9%-20%
Dor no peito	até 68%

Tabela 1: A frequência estimada das manifestações cardiorrespiratórias de CL na população acometida pela síndrome. Dentre os sintomas cardiorrespiratórios mais descritos, observa-se que Dispneia e Dor no Peito são os mais relatados.

Fonte: Adaptada de Lorente-Ros *et al.* (2023).

Evidencia-se que, dentre os sistemas humanos, o cardiovascular foi, notavelmente, descrito como mais afetado, em pacientes com a síndrome da CL (ASHTON *et al.* 2022). Isso porque,

“...a infecção por COVID-19 parece aumentar o risco de desenvolvimento futuro de problemas cardiometabólicos, como inflamação do miocárdio e comprometimento substancial de múltiplos órgãos (por exemplo, pulmões, fígado, pâncreas).” (Ashton *et al.* 2022).

Segundo a pesquisa de Lorente-Ros *et al.* (2023), as manifestações clínicas referentes ao sistema cardiovascular apresentam uma diminuição da tolerância ao exercício, prevalência entre 22-29%. Já com relação à lesão do miocárdio, a sua prevalência pode variar entre 16-74% na população. O Quadro 1 (Figura 2) apresenta os principais sintomas relacionados ao sistema cardiorrespiratório descritos na literatura.

Quadro 1: Sintomas e patologias relacionadas ao pós-COVID-19.

<p>Manifestações Cardiovasculares (a)</p> <p>Sintomas: Dor no peito, palpitações, dispneia, síncope.</p> <p>Patologias relacionadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Miopericardite-autoimune viral; -Infarto do miocárdio; -Disfunção ventricular direita; -Vasculite; -Trombose aórtica e arterial; -Trombose venosa.
<p>Manifestações Respiratórias (b)</p> <p>Sintomas: Tosse, falta de ar, febre, dor de garganta.</p> <p>Patologias relacionadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fibrose pulmonar; -Pneumonia; -Pleurisia; -Infecção bacteriana secundária; -Êmbolos pulmonares.

Figura 2: Quadro 1. As complicações cardiorrespiratórias desencadeadas pela CL geram desde sintomas comuns até os mais graves. No quadro 1(a), os principais sintomas e manifestações patológicas de pós-COVID-19 aguda em relação ao sistema cardiovascular. Já no quadro 1(b) os sintomas respiratórios mais descritos e suas patologias relacionadas.

Fonte: Adaptado de Raman *et al.* 2022.

Não obstante, as complicações cardiovasculares ainda são pouco compreendidas, de maneira que os resultados não apresentam um padrão estabelecido. Por outro lado, existem relatos crescentes a respeito de CL e quadros de doenças cardiovasculares, o que torna necessária às investigações (LIU *et al.* 2021). Dito isso, as interpretações heterogêneas das sequelas, por parte do corpo clínico-científico, podem ser as causas das divergentes prevalências entre populações (LORENTE-ROS *et al.* 2023).

DESVENDANDO A COMPLEXIDADE MOLECULAR DE CL: DOS RISCOS, MORTALIDADES A NOVAS DESCOBERTAS

Inicialmente, a COVID-19 era entendida apenas como uma Síndrome do SDRA. No entanto, com o avanço das análises clínicas, compreende-se que a doença é uma enfermidade multissistêmica (LAI *et al.* 2023). Isso pode ser explicado, tendo em vista que, o SARS-CoV-2 ocasiona não somente danos às células endoteliais, mas bem como a integridade capilar. Desse modo, está sujeita a se proliferar em diferentes localidades do organismo (OSTERGAARD, 2021). No estudo de DAVIS *et al.* (2023), valendo-se do uso do banco de dados do Departamento de Assuntos de Veteranos dos EUA, o grupo estudou que, após 1 ano decorrido da infecção inicial, o indivíduo apresentou riscos maiores de desenvolver parada cardíaca, morte, diabetes, insuficiência cardíaca e embolia pulmonar, o que denota o impacto de CL.

É elucidado, em seu mecanismo de patogenicidade, que o SARS-CoV-2 transpassa a microcirculação para invadir outros órgãos, tendo como consequência o aumento de citocinas pró-inflamatórias (SHERIF *et al.* 2023). Sob a ótica dos sistemas cardiovascular e respiratório, os efeitos adversos provocados pela carga de estresse resultante do combate a infecção, em conjunto com os danos teciduais gerados pelo vírus, atingem as células cardiomiócitos e alveolares (HORTON; AND BARRETT, 2020; SCHUPP *et al.* 2021). Dessa maneira, promove uma maior suscetibilidade a processos isquêmicos, como a miocardite e trombose pulmonar (SHERIF *et al.* 2023).

A partir desse conhecimento, as análises de cunho genético se tornam primordiais para entender o surgimento da CL, já que está relacionado, não apenas com as proteínas do sistema de reparo tecidual e de mecanismos de redução da inflamação, mas também com as reais atividades moleculares delas, frente a possíveis alterações genéticas de cada indivíduo (UDOMSINPRASERT *et al.* 2023).

No contexto da complexidade genética, associada a outras doenças com características de descontrole inflamatório e disfunção endotelial como cânceres, diabetes e HIV, postula-se que o conjunto de microvariações genéticas podem ser influenciadores no valor terapêutico dos indivíduos (ZHAO *et al.* 2016). Essa consideração ganha relevância ao ser aplicada no âmbito da CL, o que sugere uma possível correlação entre as variações genéticas individuais e as manifestações das patologias mencionadas (PERUMAL *et al.* 2023).

Dito isso, compreende-se que a CL é uma doença complexa, ou seja, está sujeita a pequenas alterações genéticas e epigenéticas que afetam a fisiologia humana e os mecanismos moleculares anti-inflamatórios, que deve ser estudado mais a fundo, a fim de compreender a dinâmica molecular dos efeitos motivados pela infecção de SARS-CoV-2 (SZABO *et al.* 2023).

A DISFUNÇÃO ENDOTELIAL CAUSADA POR INFLAMAÇÃO NO SISTEMA CARDIORRESPIRATÓRIO

Existem fortes evidências de que, as vias mediadas por ECA2 e as interações intracelulares entre SARS-CoV-2 estão entrelaçadas a relatos de acometimentos na estrutura cardiorrespiratória (MUKHERJEE *et al.* 2023). De acordo com Amer Harky *et al.* (2023), 20% dos pacientes com COVID-19 apresentam sequelas cardiovasculares associadas ao aumento dos níveis circulantes de troponina-I acima do percentil 99. É preciso lembrar que, segundo a Definição Universal de Infarto do Miocárdio, é recomendável realizar a detecção de curvatura da troponina, quando acima do limite superior do percentil 99 (TAPIAS *et al.* 2022).

A nível celular, considera a Síndrome de Liberação de Citocinas (SLC), em conjunto ao estado pró-coagulante, desencadeados pela infecção por COVID-19, os centros da justificativa fisiopatológica que explicam casos de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), em pós-COVID-19 (NAEIJE; CARAVITA, 2021). Esse contexto é associado às proteínas endógenas que combatem a infecção, como as interleucinas pró-inflamatórias. Embora sejam responsáveis pelo sistema de equilíbrio imunotrombótico do organismo, o seu descontrole resulta em processos de destruição celular (LOW *et al.* 2023). De acordo com pesquisadores, o efeito autoimune presente nos órgãos do sistema respiratório, ao longo prazo, tem a capacidade de ser mais danoso que a infecção de SARS-Cov-2 (YE *et al.* 2020).

Dito isso, o não reparo dos vasos sanguíneos está diretamente relacionado com a inflamação e o estresse oxidativo, promovido pela SLC, o que é acentuado quando não há o controle das vias fisiológicas do endotélio e constante ativação da cascata de coagulação (XU *et al.* 2022). Assim, a integridade endotelial é o principal fator para o reparo da homeostase de órgãos como o pulmão e coração (HORTON; BARRETT, 2020; SCHUPP *et al.* 2021).

A figura 3 apresenta um resumo de como ocorre a formação dos desfechos clínicos observados na CL.

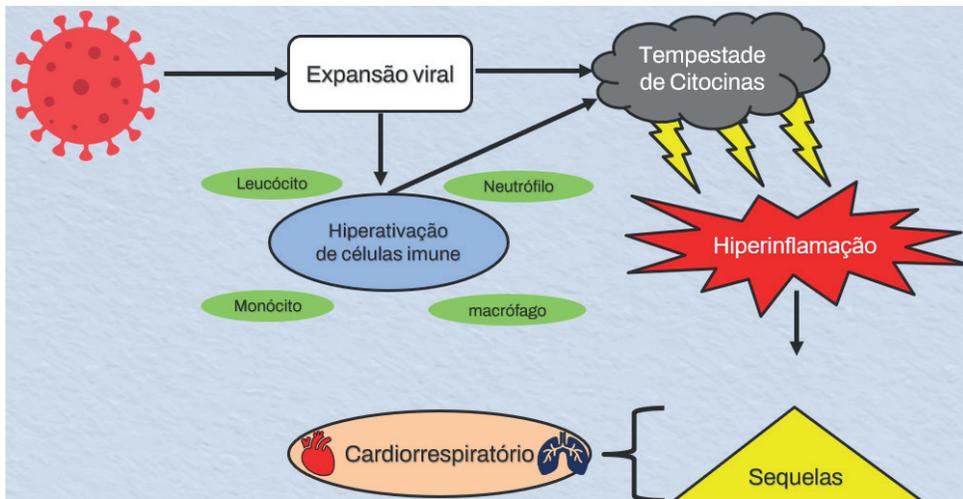


Figura 3: Este esquema resume a resposta inflamatória sistêmica. A expansão viral, ocorrida em diferentes células do organismo, é vista em indivíduos agravados com COVID-19. Após ocorrer a identificação do vírus por imunidade inata, por meio de receptores (Receptores de Reconhecimento de Padrão Viral) e por imunidade adaptativa, através de complexos (Complexo de histocompatibilidade), proteínas pró-inflamatórias são sintetizadas, além de induzir a hiperativação de diversos agentes imunes como macrófagos, leucócitos, neutrófilos e monócitos. Estes liberam mais citocinas, como a interleucina-6 (IL-6), que em um ciclo de feedback positivo ativa células T e outras células de defesa para maior produção de citocinas. O acúmulo destes agentes pró-inflamatórias, também chamado de tempestade de citocinas, são os principais causadores da hiperinflamação localizada, o que impede o reparo do endotélio e, então, o desenvolvimento de sequelas multissistêmicas, incluindo o sistema cardiorrespiratório (LOW *et al.* 2023).

Fonte: Próprio autor.

Na perspectiva do sistema cardiovascular, estudos demonstram uma relação bidirecional entre o Tecido Adiposo Perivascular Coronariano (CPVAT) com a patogênese da aterosclerose coronariana (Horton;Barrett, 2020). Isso pode ser explicado pelo fato de que o aumento do CPVAT está associado a doenças cardiovasculares.

Segundo Antonopoulos *et al.* (2014), a parede vascular e o CPVAT estão interligados por meio de mediadores inflamatórios e agentes oxidantes, além de estarem associados à disfunção endotelial arterial.

Os autores identificaram que, em meios fisiopatológicos, existe um aumento de óxido nítrico e de adipocinas pró-inflamatórias, o que desencadeia a rigidez das grandes artérias e disfunção microvascular, visto em doenças cardiometabólicas (ANTONOPOULOS *et al.* 2014).

Já a disfunção endotelial pulmonar é identificada em diversas condições clínicas, e abrange tanto doenças autoimunes quanto a fibrose pulmonar (BOREK *et al.* 2023).

É amplamente reconhecido que pacientes gravemente afetados pela COVID-19 frequentemente desenvolvem a SDRA devido à inflamação que afeta as células dos alvéolos pulmonares (OLDANI *et al.* 2022). Em infecções virais e lesões pulmonares, células endoteliais são estimuladas a produzir agentes modeladores, como citocinas.

Com isso, proteínas e receptores, responsáveis pela sobrevivência celular, se tornam alvos da inflamação crônica imposta pela infecção. Alguns estudos apresentam a redução de proteínas envolvidas na homeostase do sistema pulmonar, tais como a ERG e a SOD3, após processos inflamatórios (BOREK *et al.* 2023). Ademais, receptores como o Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR) é ativado, este é uma Tirosina Quinase (TK) com a funcionalidade de restaurar tecidos lesionados, contudo, é também mediador de respostas inflamatórias e participante na retroalimentação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 (FIGURA 4) (SAAVEDRA *et al.* 2022).

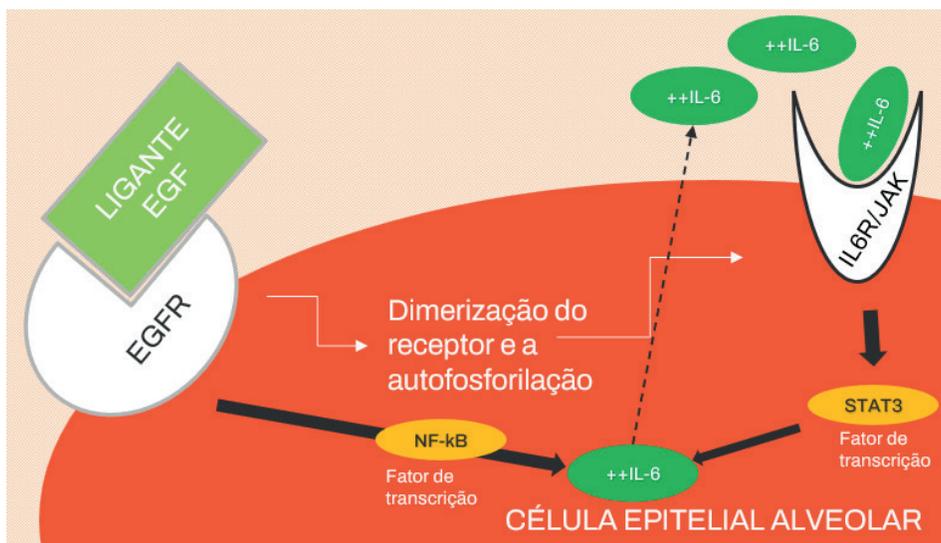


Figura 4: A retroalimentação de IL-6 é observada em células pulmonares. EGFR é amplamente expresso em tecidos normais e responsável pela manutenção da superfície epitelial. Recentemente, descobriu-se que variações genéticas nos domínios de EGFR predispõem o desenvolvimento de câncer pulmonar, com o excesso de IL-6. Na ilustração simplificada, pode-se entender a dinâmica da retroalimentação da citocina. Após a ligação de EGF em seu receptor, a dimerização dos domínios de *EGFR* induzem a autofosforilação, promovendo a sinalização de cascatas a jusantes (indicado pela seta branca), por meio de fatores de transcrição de IL-6 (NF-kB e STAT3) (RAY *et al.* 2018).

Fonte: Próprio autor.

Portanto, ao compreender as vias biológicas, é possível formular novos anti-inflamatórios (Figura 5). Hodiernamente, fármacos com esta bioatividade já são utilizados em pacientes graves com COVID-19. O nimotuzumabe é um anticorpo monoclonal que inibe a via entre EGFR/ JAK/ STAT e aplicado em tais pacientes, apresentando melhora em 80% e redução de IL-6 (Londres *et al.* 2022). Em síntese, entende-se que os receptores TKs, exemplificados pelo EGFR, desempenham um papel crucial no domínio de ativação das cascatas a jusantes, o qual culmina em feedbacks positivos de expressão de citocinas pró-inflamatórias na infecção de SARS-CoV-2 (FIGURA 5a). Assim, torna-se como base fundamental para os redirecionamentos terapêuticos, em pacientes hiperinflamados (FIGURA 5b).

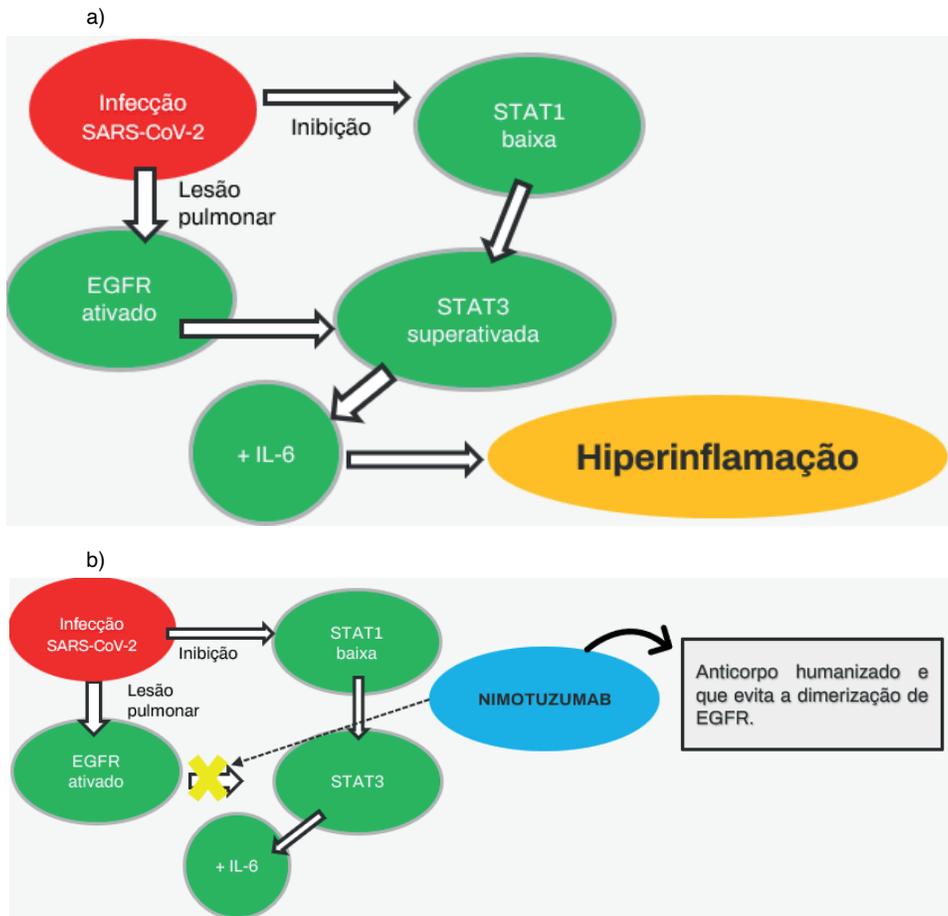


Figura 5: As noções das vias de sinalizações são cruciais para a farmacologia de precisão. Em 5a tem-se a relação entre a infecção de SARS Cov-2 com a hiperinflamação. Esse evento é permeado pela inibição de STAT1, posterior a infecção, e redirecionamento para atuação de STAT3, acoplado com o sistema de reparo do epitélio pulmonar, por meio de EGFR, e sinalização do fator de transcrição de IL-6, STAT3. Em contrapartida, na ilustração 5b compreende-se a atuação bioquimicamente específica do anticorpo humanizado, Nimotuzumabe, e o bloqueio da dimerização de EGFR (representada pela seta tracejada), com a baixa atuação de STAT3 e melhora do paciente.

Fonte: Produzido pelo próprio autor.

É fato que o sistema humano é complexo e não é mais visto de forma isolada. O estudo de Yamato e Kataoka (2015) demonstra que desfechos clínicos como dispneia e fadiga, onde primariamente são relacionadas com o sistema cardiorrespiratório, poderiam ter origens no SNC.

Com o início do conhecimento de que SARS-Cov-2 pode atingir o cérebro humano, não é descartável a hipótese das interações entre os sistemas nervoso e cardiorrespiratório, bem como outros sistemas (LIMA *et al*, 2020). Isso corrobora que a CL é uma condição que requer análise das vias bioquímicas, associadas à interação entre vírus e o hospedeiro, e como as sinalizações secundárias podem perturbar a homeostase fisiológica dos organismos.

UM OLHAR NO SISTEMA CARDIORRESPIRATÓRIO E OS SEUS FATORES DE RISCO

Hoje, compreende-se que o agravamento da COVID-19 aguda está diretamente ligado à frequência das sequelas cardiorrespiratórias (ASANIN *et al.* 2023). Com isso, indivíduos predispostos ao agravamento estão sujeitos a maiores chances de desenvolverem, a longo prazo, algum tipo de complicação nesse sistema (NIEBAUER *et al.* 2023).

Através das análises referentes aos perfis genéticos, observa-se que, fatores relativos à idade do paciente, assim como a existência de alguma comorbidade, como diabetes e obesidade, são determinantes na progressão e severidade da doença por coronavírus (BESNIER *et al.* 2022).

Segundo Ashton *et al.* (2022), em indivíduos com doença cardiovascular (DCV) preexistente, o quadro de persistência de sintomas pós-COVID é um agravante para a saúde, principalmente, devido a relação com alta morbidade associada à intensificação das patologias cardiovasculares subjacentes. Ademais, Raman *et al.* (2022) apontam, também, a existência de asma como fator de risco determinante, para casos em que o sistema cardiopulmonar é comprometido. Diante disso, estudos indicam que receptores é um intercalante principal para a proteção ou patologia dentro do sistema pulmonar, e alterações genéticas podem ser influenciadores para os desfechos clínicos (FERREIRA *et al.* 2011; FARAHI *et al.* 2017 CUPIDO *et al.* 2021)

Dentro dos fatores de riscos, os relacionados à idade do paciente apresentam divergências. Isso porque, a partir da revisão sistemática e metanálise realizada pela equipe de Campos *et al.* (2022), em um grupo de 124.568 de crianças e adolescentes, que desenvolveram complicações cardiorrespiratórias pós-COVID, apresentaram: 10% de anormalidades conjuntas na imagem pulmonar; 24% do grupo estava com a funcionalidade pulmonar anormal; 6% relatava dor no peito/ a rigidez; 6% desenvolveu distúrbios do ritmo cardíaco/palpitações; outros 16% manifestaram dispneia/problemas respiratórios; por fim, 24% relataram fadiga. Dessa forma, é possível inferir que, os acometidos por enfermidades cardiopulmonares não são, exclusivamente, pessoas de idade avançada.

Todavia, é relevante destacar que quanto maior a idade, mais debilitado é o sistema imune do indivíduo, sujeitos a maiores complicações pós-COVID-19 (RUSSEL *et al.* 2023). De acordo com estudos prospectivos com pacientes asmáticos de diferentes idades, os idosos (>65 anos) apresentavam pior obstrução das vias aéreas, devido a manifestação tardia de doença pulmonar obstrutiva crônica, oriunda de anormalidade na resposta inflamatória (WANG *et al.* 2023).

Adicionado a isso, tem-se observado que o quadro inflamatório persistente, originado pela infecção do vírus da COVID-19, não se restringe às pessoas com comorbidades, de modo que pode ser manifestado em atletas e pessoas altamente ativas (YONG, 2021). Nesse sentido, a fim de entender esse comportamento, um grupo de pesquisadores

americanos analisaram um pequeno grupo de atletas universitários de alto rendimento, infectados por SARS-CoV-2, os quais apresentaram sintomas leves (dor de garganta, falta de ar, mialgia e febre) ou assintomáticos, durante a fase aguda. No estudo, 15% obtiveram como resultado um achado por Ressonância Magnética Cardíaca (RMC) alinhados à miocardite (RAJPAL *et al.* 2020). Isso é relevante, a partir do ponto que as evidências de inflamação no miocárdio, vistas por RMC, têm relações negativas com o desenvolvimento de disfunção miocárdica e mortalidade (GRANI *et al.* 2017).

No que diz respeito a pessoas diagnosticadas com hipertensão, a probabilidade de hospitalização devido à infecção de SARS-CoV-2 é aumentada em 5%, o que os tornam em uma das principais comorbidades que apresentam quadros graves de fase aguda de COVID-19 (BARANOVA *et al.* 2023). Compreende-se que quadros de pneumonia tem maior probabilidade de estar presente em pacientes hipertensos (ABDALLA; EL-ARABEY; GAI, 2022). Isso permite associar possíveis complicações futuras do sistema cardiopulmonar dentro dessa população. Segundo o artigo de Baranova, Cao e Zhang (2023), os fatores genéticos correlacionam a hipertensão e COVID-19, onde apresenta um efeito causal na hospitalização dos indivíduos. Os principais genes de risco identificados neste estudo foram *ABO*, *CSF2*, *FUT2*, *IZUMO1*, *MAMSTR*, *NPNT*, *RASIP1* e *WNT3*. Esse resultado pode ser promissor para investigações futuras, o que permite associar alterações genéticas e CL no sistema cardiorrespiratório.

EXISTE TRATAMENTO PARA OS SINTOMAS CARDIORRESPIRATÓRIOS DA CL?

Abaixo são descritas algumas recomendações de conduta presentes na literatura para direcionar pacientes com as principais sequelas cardiorrespiratórias da CL.

Dor torácica atípica

Estudo indicou que 21% dos participantes dos recuperados por coronavírus, apresentaram dor torácica prolongada, após 2 meses da infecção por SARS-CoV-2 (AMER HARKY *et al.* 2023).

Não são conhecidos, exatamente, os processos que levam a manifestação prolongada deste sintoma, podendo-se inferir, no momento, a relação dos efeitos danosos da COVID-19 na estrutura do miocárdio como possíveis agentes da causa (ÖZDEMIR *et al.* 2023). BRIGIDO *et al.* (2024), descreve que, se a dor torácica for diagnosticada como decorrente do mecanismo inflamatório de uma costochondrite, é passível de avaliar a utilização de antiinflamatórios não esteróides, por cerca de uma a duas semanas, com associação a níveis controlados, baixos, de colchicina. (ÖZDEMIR *et al.* 2023) apontam que a verificação da dor torácica pode ser auxiliada por meio de RMC.

Dispneia

Avaliando-se a causa da dispneia e, a mesma estando associada a baixa pré-carga, BRIGIDO *et al.* (2024) afirma que, pode ser benéfico, a realização de exercícios aeróbicos e ginástica respiratória, de modo a promover o fortalecimento da respiração diafragmática. BRIGIDO *et al.* (2024) acrescentam que, os indivíduos do sexo feminino têm 7 vezes mais possibilidade de manifestar o presente sintoma.

Palpitações

Observa-se que 10% dos indivíduos relatam sentir palpitações, decorridos dois a seis meses de infecção por SARS-CoV-2 (MARTÍNEZ-SALAZAR *et al.* 2022). A gravidade deste sintoma pode requerer a realização de tratamentos especializados, visando o bem-estar do paciente. Para investigar as causas, utiliza-se a técnica de RCM, ecocardiogramas, para que consiga identificar possíveis lesões no miocárdio.

Fadiga

ASTIN *et al.* (2022) diz que a fadiga, desencadeada durante a CL, pode ter sua explicação na disponibilidade anormal de oxigênio nos tecidos, em especial, devido a alterações na funcionalidade vascular, em conjunto à hipercoagulação. Tais anormalidades se associam ao fato da proteína Spike, presente na estrutura viral do SARS-CoV-2, ser ativada pelos fatores de coagulação.

Taquicardia Ortostática Postural

Investiga-se a relação da apresentação da patologia disautônômica da síndrome da Taquicardia Ortostática Postural (POTS) com a manifestação da CL (BRIGIDO *et al.* 2024). Os principais mecanismos fisiopatológicos atribuídos à persistência da Síndrome da Taquicardia Ortostática Postural (POTS) nas sequelas crônicas frequentemente observadas após infecção viral por COVID-19 incluem principalmente hipovolemia, neurotropismo viral, inflamação e autoimunidade.

Falta de ar

O estudo de coorte de DAINES *et al.* (2022) revelou que, dentre os 1.226 participantes hospitalizados (sendo, 37% mulheres, com idade de cerca 59 anos, 22% respirando por ventilação mecânica), 50% alegaram falta de ar, 5 meses após ocorrer a alta hospitalar. Na metanálise de ZHENG *et al.* (2022) foi observado que possíveis tratamentos para reabilitação de pessoas com falta de ar pós-COVID, incluem a realização de exercícios respiratórios. O que vai de encontro a Yong (2021), que expõe tratamentos para sintomas respiratórios prolongados podem estar associados a formulação de reabilitações personalizadas. Dessa forma, exercícios respiratórios e aeróbicos leves podem auxiliar na recuperação de certos pacientes, no entanto, pode não ser a conduta padrão para todos os casos.

CONCLUSÃO

Dentro os sintomas descritos pela OMS, a maioria dos pacientes tende a apresentar falta de ar e fadiga, complicações que afetam o domínio do sistema cardiorrespiratório. As possíveis explicações para tais sintomas parecem estar associadas ao descontrole do reparo tecidual e da rede de combate a inflamação, por meio de cascatas de citocinas ou outros mecanismos desempenhados pelo sistema imunológico que se manifestam de maneira exagerada durante a progressão do quadro. Tendo em vista que o número de relatos de CL no sistema cardiorrespiratório é crescente, esclarecer os mecanismos inerentes à condição pode ser uma saída para um estudo aprofundado em um possível tratamento personalizado. Ademais é importante salientar a importância do corpo clínico no preparo do diagnóstico de CL, frente aos desafios das sequelas nos sistemas pulmonar e respiratório. Portanto, o presente trabalho buscou realizar uma revisão integrada acerca do quadro da CL cujos sintomas abrangem complicações no sistema cardiorrespiratório.

REFERÊNCIAS

- ABDALLA, Mohnad; EL-ARABEY, Amr Ahmed; GAI, Zhongtao. **Hypertension is still a moving target in the context of COVID-19 and post-acute COVID-19 syndrome.** *Journal of Medical Virology*, v. 95, n. 1, p. e28128, 2022.
- ANCHA BARANOVA; CAO, H.; ZHANG, F. **Causal associations and shared genetics between hypertension and COVID-19.** *Journal of Medical Virology*, v. 95, n. 4, 2023.
- ANTONOPOULOS, Alexios S. et al. **Reciprocal effects of systemic inflammation and brain natriuretic peptide on adiponectin biosynthesis in adipose tissue of patients with ischemic heart disease.** *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, v. 34, n. 9, p. 2151-2159, 2014.
- ASANIN, M. et al. **Antioxidant Genetic Variants Modify Echocardiography Indices in Long COVID.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 12, p. 10234, 1 jan. 2023.
- ASHTON, Ruth et al. **COVID-19 and the long-term cardio-respiratory and metabolic health complications.** *Reviews in cardiovascular medicine*, v. 23, n. 2, p. 53, 2022.
- ASTIN, Rónan et al. **Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery.** *Experimental physiology*, v. 108, n. 1, p. 12-27, 2023.
- BESNIER, Florent et al. **Cardiopulmonary rehabilitation in long-COVID-19 patients with persistent breathlessness and fatigue: the COVID-rehab study.** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 7, p. 4133, 2022.
- BOREK, I. et al. **The vascular perspective on acute and chronic lung disease.** *The Journal of Clinical Investigation*, v. 133, n. 16, p. e170502, 2023.
- BRIGIDO, Silvana et al. **Gender cardiology: focus on clinical and pathophysiological peculiarities in women with long COVID syndrome.** *Giornale Italiano di Cardiologia (2006)*, v. 25, n. 1, p. 6-13, 2024.

CAMPOS, Catherine et al. **Long-term effect of COVID-19 on lung imaging and function, cardiorespiratory symptoms, fatigue, exercise capacity, and functional capacity in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis.** In: Healthcare. MDPI, 2022. p. 2492.

CASTANARES-ZAPATERO, D. et al. **Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review.** Annals of medicine, v. 54, n. 1, p. 1473-1487, 2022.

CUNHA, M.; FERNANDES, P. A.; RAMOS, M. J. **Estudo das proteases Cat B e L.** Revista de Ciência Elementar, v. 10, n. 1, 2022.

CUPIDO, AJ et al. **Dissecting the IL-6 pathway in cardiometabolic disease: A Mendelian randomization study on both IL6 and IL6R.** British Journal of Clinical Pharmacology, v. 88, n.6, p. 2875-2884, 2021.

DAINES, Luke et al. **Characteristics and risk factors for post-COVID-19 breathlessness after hospitalisation for COVID-19.** ERJ open research, v. 9, n. 1, 2023.

DAVIES, N. G. et al. **Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7.** Nature, v. 593, p. 270–274, 2021.

DAVIS, Hannah E. et al. **Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations.** Nature Reviews Microbiology, v. 21, n. 3, p. 133-146, 2023.

FARAHI, N. et al. **Neutrophil-mediated IL-6 receptor trans-signaling and the risk of chronic obstructive pulmonary disease and asthma.** Human Molecular Genetics, v. 26, n. 8, p. 1584–1596, 2017.

FERREIRA, M. et al. **Identification of IL6R and chromosome 11q13.5 as risk loci for asthma.** The Lancet, v. 378, n. 9795, p. 1006–1014, 2011.

GRÄNI, C. et al. **Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis.** Journal of the American College of Cardiology, v. 70, n. 16, p. 1964–1976, 2017.

HO, H. T. et al. **Myocardial Damage by SARS-CoV-2: Emerging Mechanisms and Therapies.** Viruses, v. 13, n. 9, p. 1880, 2021.

HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; PÖHLMANN, S. **A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells.** Molecular Cell, v. 78, n. 4, 2020.

HORTON, W. B.; BARRETT, E. J. **Microvascular Dysfunction in Diabetes Mellitus and Cardiometabolic Disease.** Endocrine Reviews, v. 42, n. 1, p. 29–55, 30 out. 2020

HUERNE, Katherine et al. **Epidemiological and clinical perspectives of long COVID syndrome.** American Journal of Medicine Open, v. 9, p. 100033, 2023.

KERZHNER, Oleg et al. **Consistency of inconsistency in long-COVID-19 pain symptoms persistency: A systematic review and meta-analysis.** Pain Practice, v. 24, n. 1, p. 120-159, 2024.

LADISLAV ŠTĚPÁNEK et al. COVID-19 reduces cardiorespiratory fitness even months after a mild to moderate acute phase: a retrospective cohort study. **Infectious diseases**, v. 55, n. 10, p. 684–693, 2023.

LAI, Chih-Cheng et al. **Long COVID: An inevitable sequela of SARS-CoV-2 infection**. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 56, n. 1, p. 1-9, 2023.

LIMA, M. et al. **Unraveling the Possible Routes of SARS-COV-2 Invasion into the Central Nervous System**. *Current Treatment Options in Neurology*, v. 22, n. 11, 25, 2020.

Liu H, Wang Z, Sun H, Teng T, Li Y, Zhou X, et al. **Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19: Current Understanding and Implications for Antithrombotic Treatment in Patients Treated With Percutaneous Coronary Intervention**. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 7, p. 599334, 2021

LONDRES, H. D. et al. **Blocking EGFR with nimotuzumab: a novel strategy for COVID-19 treatment**. *Immunotherapy*, v. 14, n. 7, p. 521–530, 2022.

LORENTE-ROS, Marta et al. **Cardiovascular manifestations of the long COVID syndrome**. *Cardiology in Review*, p. 10.1097, 2023.

LOW, Russell N.; LOW, Ryan J.; AKRAMI, Athena. **A review of cytokine-based pathophysiology of Long COVID symptoms**. *Frontiers in Medicine*, v. 10, p. 1011936, 2023.

MARTINEZ-SALAZAR, Berenice et al. **COVID-19 and the vasculature: current aspects and long-term consequences**. *Frontiers in cell and developmental biology*, v. 10, 2022.

MURALIDAR, S. et al. **The emergence of COVID-19 as a global pandemic: Understanding the epidemiology, immune response and potential therapeutic targets of SARS-CoV-2**. *Biochimie*, v. 179, p. 85–100, 2020.

NAEIJJE, Robert; CARAVITA, Sergio. **Phenotyping long COVID**. *European Respiratory Journal*, v. 58, n. 2, 2021.

NIEBAUER, J. H. et al. **Cardiopulmonary Long-Term Sequelae in Patients after Severe COVID-19 Disease**. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 4, p. 1536, 2023.

OLDANI, Simone et al. **COVID-19 and lung cancer survival: an updated systematic review and meta-analysis**. *Cancers*, v. 14, n. 22, p. 5706, 2022.

Organização Mundial de Saúde. **OMS emite definição clínica oficial da condição pós-COVID-19**. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/150668-oms-emite-defini%C3%A7%C3%A3o-cl%C3%ADnica-oficial-da-condi%C3%A7%C3%A3o-p%C3%B3s-covid-19>. Acesso em: 07 Fev. 2024

ØSTERGAARD, Leif. **SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation**. *Physiological reports*, v. 9, n. 3, p. e14726, 2021.

OZIERANSKI, K. et al. **Clinically Suspected Myocarditis in the Course of Severe Acute Respiratory Syndrome Novel Coronavirus-2 Infection: Fact or Fiction?** *Journal of Cardiac Failure*, v. 27, n. 1, p. 92–96, jan. 2021.

- PERUMAL, Rubeshan et al. **Long COVID: a review and proposed visualization of the complexity of long COVID.** *Frontiers in Immunology*, v. 14, p. 1117464, 2023.
- PHILIP, Bejoy et al. **COVID-19 and its long-term impact on the cardiovascular system.** *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, v. 21, n. 3, p. 211-218, 2023.
- RAJPAL, S. et al. **Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection.** *JAMA Cardiology*, 11 set. 2020.
- RAMAN, B. et al. **Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus.** *European Heart Journal*, v. 43, n. 11, 18 fev. 2022.
- RAY, K. et al. **Cross-talk between EGFR and IL-6 drives oncogenic signaling and offers therapeutic opportunities in cancer.** *Cytokine & Growth Factor Reviews*, v. 41, p. 18–27, jun. 2018.
- RUSSELL, C. D.; LONE, N. I.; BAILLIE, J. K. **Comorbidities, multimorbidity and COVID-19.** *Nature Medicine*, v. 29, n. 2, p. 334–343, 1 fev. 2023.
- SAAVEDRA, D. et al. **Immune, inflammatory and prothrombotic parameters in COVID-19 patients treated with an anti EGFR antibody.** *Immunology Letters*, v. 251-252, p. 1–8, 1 dez. 2022.
- SAKAMOTO, A. et al. **ECA2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2) and TMPRSS2 (Transmembrane Serine Protease 2) Expression and Localization of SARS-CoV-2 Infection in the Human Heart.** *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, v. 22, n.41, p. 542–544, 2020.
- SHERIF, Zaki A. et al. **Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC).** *Elife*, v. 12, p. e86002, 2023.
- SZABO, Sandor et al. **What is really ‘Long COVID’?.** *Inflammopharmacology*, v. 31, n. 2, p. 551-557, 2023.
- TAPIAS FILHO, Antonio Haddad et al. **Troponina I por percentil 99 da definição universal de infarto do miocárdio versus ponto de corte de melhor acurácia em síndromes coronárias agudas.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 118, p. 1006-1015, 2022.
- UDOMSINPRASERT, Wanvisa et al. **Host genetic polymorphisms involved in long-term symptoms of COVID-19.** *Emerging Microbes & Infections*, v. 12, n. 2, p. 2239952, 2023.
- WAGNER, J. U. G. et al. **Increased susceptibility of human endothelial cells to infections by SARS-CoV-2 variants.** *Basic Research in Cardiology*, v. 116, n. 1, 5 jul. 2021.
- WANG, J. et al. **Age-Related Clinical Characteristics, Inflammatory Features, Phenotypes, and Treatment Response in Asthma.** *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 11, n. 1, p. 210-219.e3, 1 jan. 2023.
- WENDISCH, D. et al. **SARS-CoV-2 infection triggers profibrotic macrophage responses and lung fibrosis.** *Cell*, v. 184, n. 26, p. 6243-6261.e27, dez. 2021.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021.** World Health Organization, 2021.

XIONG, Qiutang et al. **Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study.** *Clinical microbiology and infection*, v. 27, n. 1, p. 89-95, 2021.

XU, Suo-wen; ILYAS, Iqra; WENG, Jian-ping. **Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies.** *Acta Pharmacologica Sinica*, v. 44, n. 4, p. 695-709, 2023.

YAMATO, Masanori; KATAOKA, Yosky. **Fatigue sensation following peripheral viral infection is triggered by neuroinflammation: who will answer these questions?.** *Neural Regeneration Research*, v. 10, n. 2, p. 203, 2015.

YANG, J.; CHEN, T.; ZHOU, Y. **Mediators of SARS-CoV-2 entry are preferentially enriched in cardiomyocytes.** *Hereditas*, v. 158, n. 1, 4 jan. 2021.

YE, Qing; WANG, Bili; MAO, Jianhua. **The pathogenesis and treatment of the Cytokine Storm in COVID-19.** *Journal of infection*, v. 80, n. 6, p. 607-613, 2020.

YONG, Shin Jie. **Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments.** *Infectious diseases*, v. 53, n. 10, p. 737-754, 2021.

ZANINI, Giada et al. **Vascular “long COVID”: a new vessel disease?.** *Angiology*, v. 75, n. 1, p. 8-14, 2024.

ZHAO, Yongzhong et al. **Molecular and genetic inflammation networks in major human diseases.** *Molecular BioSystems*, v. 12, n. 8, p. 2318-2341, 2016.

ZHENG, Bang et al. **Prevalence, risk factors and treatments for post-COVID-19 breathlessness: a systematic review and meta-analysis.** *European Respiratory Review*, v. 31, n. 166, 2022.