

## COMPROMETIMENTO CARDIOVASCULAR DE PACIENTES COM COVID-19 E SUA RELAÇÃO COM A TEMPESTADE DE CITOCINAS

### CARDIOVASCULAR COMMITMENT OF PATIENTS WITH COVID- 19 AND ITS RELATIONSHIP TO CYTOKINE STORM

### COMPROMISO CARDIOVASCULAR DE LOS PACIENTES CON COVID-19 Y SU RELACIÓN CON LA TORMENTA DE CITOQUINAS

**Pethersen José Moraes dos Reis Bueno Rocha**

*Graduando em Biomedicina no Centro Universitário  
São José de Itaperuna-RJ Contato:  
[pethersenjoseb@gmail.com](mailto:pethersenjoseb@gmail.com).*

**Rhaisa Bernardes Silva Dias**

*Mestre em Ciências Biológicas. Graduada em  
Biomedicina. Docente do Centro Universitário São  
José de Itaperuna-RJ. Contato:  
[rhaisadias@hotmail.com](mailto:rhaisadias@hotmail.com).*

**Resumo** A COVID-19 é uma doença de etiologia viral, cujo agente é o SARS-CoV-2, um coronavírus emergente protagonista de uma das maiores pandemias conhecidas na história. Diferente dos demais coronavírus epidêmicos como o SARS-CoV-1 e MERS-CoV, o padrão clínico da COVID-19 tem sido alvo de importantes estudos pela comunidade científica mundial, principalmente no que se refere à tempestade de citocinas, uma elevação na taxa de citocinas e marcadores inflamatórios, mediadora de uma inflamação exacerbada, culminando no desconforto respiratório e eventos cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, trombose venosa e arterial, entre outros. Assim sendo, o presente estudo identificou, por meio de estudos de natureza bibliográfica, a relação de citocinas pró-inflamatórias e patologias cardiovasculares, mediada por sistemas fisiológicos reguladores da função cardíaca, pela anatomia desse sistema e defeitos na regulação imunológica, sustentados por mecanismos de retroalimentação positiva.

**Palavras-chave:** COVID-19. Tempestade de Citocinas. Inflamação. Coração.

**Abstract** COVID-19 is a viral etiology disease, whose agent is SARS-CoV-2, an emerging coronavirus that has been the protagonist of one of the largest pandemics known in history. Different from other epidemic coronaviruses, such as SARS-CoV-1 and MERS-CoV, the clinical pattern of COVID-19 has been the target of important studies by the world scientific community, especially regarding

the cytokine storm, an elevation in the rate of cytokines and inflammatory markers, mediating an exacerbated inflammation, culminating in respiratory distress and cardiovascular events such as acute myocardial infarction, heart failure, venous and arterial thrombosis, among others. Therefore, the present study identified, through studies of bibliographic nature, the relationship of pro-inflammatory cytokines and cardiovascular pathologies, mediated by physiological systems regulating cardiac function, by the anatomy of this system and defects in immune regulation, sustained by positive feedback mechanisms.

**Keywords:** COVID-19. Cytokine storm. Inflammation. Heart.

**Resumen** La COVID-19 es una enfermedad de etiología viral, cuyo agente es el SARS-CoV-2, un coronavirus emergente protagonista de una de las mayores pandemias conocidas de la historia. A diferencia de otros coronavirus epidémicos como el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV, el cuadro clínico de la COVID-19 ha sido objeto de importantes estudios por parte de la comunidad científica mundial, especialmente en lo que se refiere a la tormenta de citoquinas, un aumento en la tasa de citoquinas y marcadores inflamatorios, mediando la inflamación exacerbada, que culmina en dificultad respiratoria y eventos cardiovasculares como infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, trombosis venosa y arterial, entre otros. Por lo tanto, el presente estudio identificó, a través de estudios de carácter bibliográfico, la relación entre las citocinas proinflamatorias y las patologías cardiovasculares, mediada por sistemas fisiológicos que regulan la función cardíaca, por la anatomía de este sistema y defectos en la regulación inmunológica, sustentada en mecanismos de retroalimentación positiva.

**Palabras clave:** COVID-19. Tormenta de citocinas. Inflamación. Corazón

## Introdução

Ao longo da evolução da humanidade, os vírus estiveram presentes como responsáveis pela incidência de diferentes doenças, provocando surtos à níveis mundiais, as chamadas pandemias. A exemplo disso está a varíola, uma virose cujo relatos apontam o acometimento de pessoas antes mesmo do início da era cristã, na região asiática, africana e mais futuramente, no Brasil. As consequências da varíola no indivíduo variavam desde cegueira, cicatrizes pelo corpo e a morte (SCHATZMAYR, 2001).

Não é viável prever o acontecimento de uma nova pandemia, o mundo vivenciou em média três pandemias a cada século, que aconteceram em intervalos de 10 a 50 anos, a partir do século XVI. (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA, 2009)

A pandemia da gripe espanhola causada pelo vírus Influenza A H1N1 entre os anos de 1918 e 1919 foi responsável pela morte de aproximadamente 20 milhões de pessoas. O vírus da gripe espanhola possui alta taxa de mutação por apresentar material genético fragmentado, o que permite sua prevalência até os dias de hoje. (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA., 2009)

No Brasil, no inverno de 2009, o Influenza A H1N1 foi identificado pela primeira vez. Foi responsável por infectar mais de 44 mil pessoas e pela morte de mais de 2 mil pessoas, entre elas indivíduos entre 30 e 40, 50 e 60 e crianças menores de dois anos. A maioria apresentava comorbidades. (COSTA; MERCHAN-HAMMAN, 2016)

No fim ano de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) foi notificada pelo surto de uma pneumonia grave de etiologia até então desconhecida em Wuhan, na China. Os sintomas como febre e tosse seca eram sugestivas de um agente etiológico com tropismo pelas vias aéreas, contudo, exames de imagem apontavam padrões pulmonares diferentes das pneumonias virais e bacterianas conhecidas até o momento. Após avaliação genética do lavado broncoalveolar de pacientes doentes, identificou-se a presença de um patógeno de etiologia viral semelhante aos betacoronavírus (LACERDA et al., 2021). O Grupo de Estudos de Coronavírus do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus nomeou o novo vírus de SARS-CoV-2. (STRABELLI; UIP, 2020)

A doença ficou conhecida como COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) causada pelo vírus SARS-CoV-2, um coronavírus emergente com grande capacidade de transmissão. O vírus possui similaridade genética e morfológica com outros coronavírus, como os causadores da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-1) em 2003 e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012. (FLEURY, 2020; NEUFELD, 2020).

No sistema cardiovascular, além do sistema respiratório, a fisiopatologia da COVID-19 tem sido alvo de estudos pela comunidade científica na busca de entender os possíveis comprometimentos desse sistema numa infecção pelo SARS-CoV-2 (NETO et al., 2020).

Assim, conhecer a patogênese e, conseqüentemente, as alterações da infecção se tornam essenciais para se estimar os cuidados, com enfoque nos sinais clínicos, parâmetros laboratoriais e radiológicos, considerados essenciais para a classificação de risco do paciente. (MARTINS et al., 2020)

Nota-se, portanto, uma patogênese e virulência diferente das observadas nas epidemias de SARS e MERS. A tempestade de citocinas na COVID-19 tem desencadeado distúrbios sistêmicos aumentando o risco de eventos cardiovasculares graves em pacientes infectados pelo coronavírus, seja de forma direta ou indiretamente (FIGUEIREDO et al., 2021).

Sabe-se que estados de hiper inflamação sistêmica podem desencadear lesões cardíacas, como a insuficiência cardíaca, um déficit na distribuição de sangue pelo corpo, limitando o aporte sanguíneo necessário para suprir as necessidades metabólicas do organismo. Em outras patologias, como como a síndrome hemofagocítica (SHF) ou linfocitose hemofagocítica (LHH) que se caracteriza por uma elevação na taxa de ativação de citocinas, comumente são associadas lesões cardíacas (AYUB-FERREIRA; LIRA, 2021).

Alguns estudos como Viana e colaboradores (2021), Costa e colaboradores (2020), indicaram a predisposição de pacientes com Covid-19 a distúrbios tromboembólicos venosos e arteriais, sendo eles pulmonares ou periféricos, infarto agudo do miocárdio, isquemia aguda de membros inferiores, acidente vascular encefálico (AVE), insuficiência cardíaca, miocardite, síndrome de Takotsubo (ST) e choque.

Assim sendo, para a construção do presente artigo foram realizadas pesquisas bibliográficas em bancos de dados online como PubMed, Google Acadêmico e Scielo em busca de produções científicas publicadas em revistas acadêmicas e sites especializados na temática, com a finalidade de relacionar a tempestade de citocinas e o comprometimento cardiovascular de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, visando colaborar com os profissionais da saúde e pesquisadores na busca por protocolos de tratamento e manejo adequado de pacientes cujo prognóstico se enquadra nas condições citadas acima.

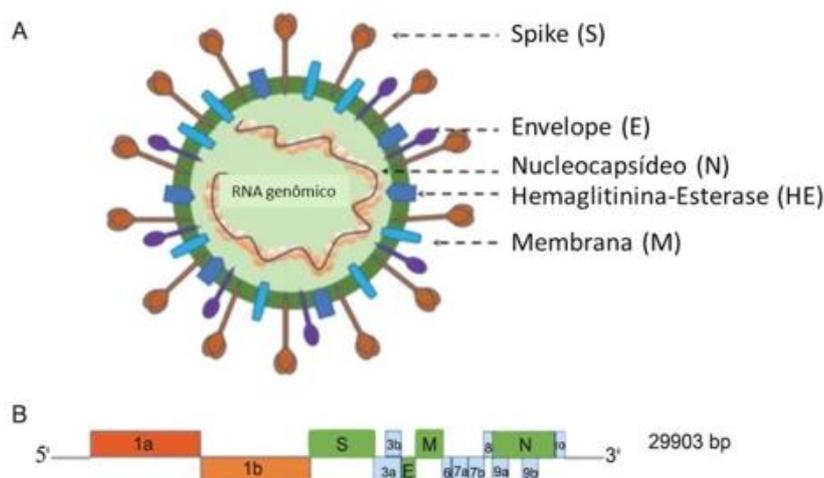
## **1. Desenvolvimento**

### **1.1. O SARS-CoV-2**

Os vírus são partículas acelulares compostas por um material genético de DNA ou RNA envoltos por proteínas estruturais denominadas de capsômeros, formando uma cápsula proteica conhecida como capsídeo. Estruturalmente, os vírus possuem diferentes formas e tamanhos, mas são extremamente menores que as células (BRANDÃO, 2015). Justamente pela ausência de células, não possuem capacidade intrínseca de se replicar, de forma que precisam infectar um hospedeiro vivo e utilizar suas células, por isso, são conhecidos como parasitas intracelulares obrigatórios. Por consequência, a entrada das partículas virais infectantes nas células do organismo desencadeia distúrbios na homeostasia do hospedeiro e, eventualmente, resultando em seu adoecimento (NOGUEIRA; SILVA, 2020).

O SARS-CoV-2 (Imagem 1) é um coronavírus do tipo betacoronavírus, um vírus zoonótico da ordem Nidovirales, da família Coronaviridae, de RNA com fita simples e polaridade positiva. Em sua membrana possui uma espícula proteica, denominada *Spike*, responsável pela comunicação com os receptores celulares. A entrada do vírus se dá preferencialmente pela via respiratória e infecta células que possuem a enzima conversora de angiotensina II (ECA2), encontrada em abundância no tecido pulmonar. Após a ligação entre a proteína *Spike* e o ECA2 e a ativação da proteína *Spike* pela protease serina 2 transmembrana, o vírus adentra à célula a partir da incorporação de sua membrana bilipídica com a membrana plasmática celular ou por endocitose. Uma vez dentro da célula, o seu material genético é traduzido e replicado pelo aparato metabólico celular produzindo novos vírions. (NEUFELD, 2020; LIMA, 2020; NETO et al., 2020).

Imagem 1- A) Aspectos morfológicos do vírus SARS-CoV-2 responsáveis por sua patogenia. B) Sequência genética responsável pela síntese das proteínas estruturais e de membrana do vírus.



Fonte: Menezes, Lima e Martinello (2021)

Estudos moleculares do SARS-COV-2 apontam semelhança genética de 96% com o morcego da espécie *Rhinolophus affinis*, o qual foi chamado de hospedeiro primário, e também com o pangolim *Manis javanica*, o pangolim malaio, principalmente pela capacidade de ligação com o receptor ECA2, sendo chamado de hospedeiro intermediário. No entanto, ainda são necessários mais estudos. (NEUFELD, 2020; NOGUEIRA; SILVA, 2020)

A transmissão do vírus se dá pela dispersão de perdigotos da pessoa infectada para uma outra pessoa através de espirros e tosse, assim como pelo compartilhamento de objetos contaminados, caracterizando uma alta capacidade transmissão. Os vírus se incubam entre 5 e 12 dias no organismo da pessoa, sendo que, em média, no sétimo dia já se inicia a transmissão pelo indivíduo infectado. Os sintomas variam entre tosse, febre, perda de olfato e paladar até um acometimento pulmonar grave evoluindo para uma insuficiência respiratória, além de agravar problemas cardíacos, intestinais e hepáticos pré-existentes (NOGUEIRA; SILVA, 2020).

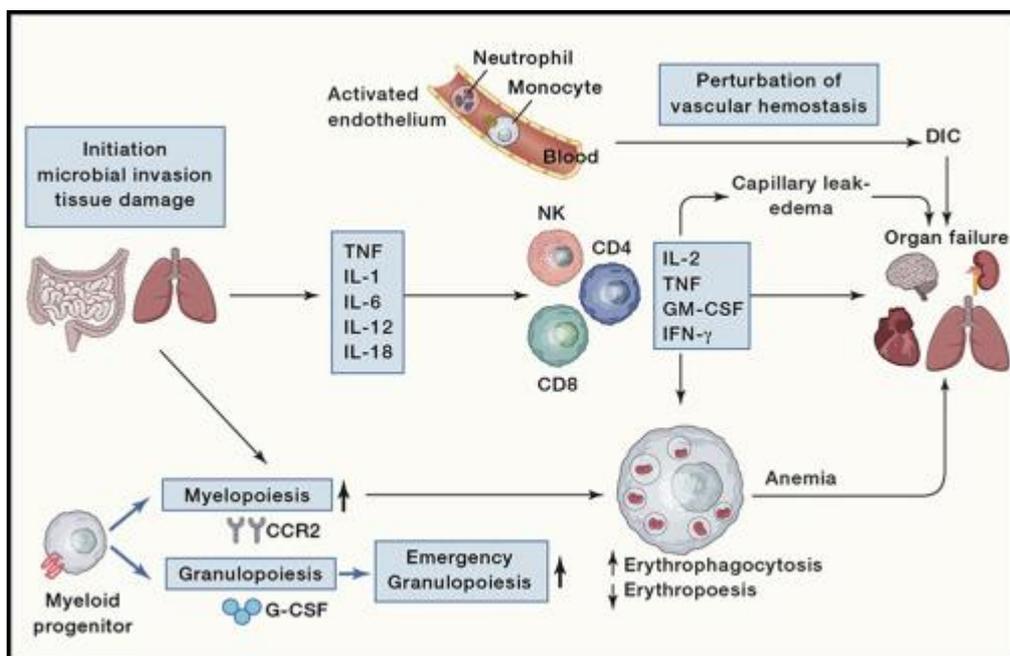
## 1.2. O SARS-CoV-2 e a tempestade de citocinas

Semelhante ao H1N1 causador da gripe espanhola, um novo vírus como o SARS-CoV-2 possui vantagem sobre os hospedeiros, uma vez que o sistema imunológico desses indivíduos não possui competência, isto é, imunidade, para

combater o invasor, o que permite a sua instalação e prevalência mundial (GRECO; TUPINAMBÁS; FONSECA, 2009).

Para Fleury (2020) diferentemente dos padrões clínicos observados nas epidemias de SARS e MERS onde os sintomas eram geralmente respiratórios, a COVID-19 tem se manifestado como uma doença sistêmica, pois, uma vez atingindo um estágio de viremia, afeta múltiplos sistemas como o cardiovascular, respiratório, gastrointestinal, neurológico, entre outros, por apresentarem receptores ECA2 nas superfícies de suas respectivas células (Imagem 2). As lesões sistêmicas podem ser explicadas, sobretudo, pela inflamação excessiva resultante da “tempestade de citocinas”, um aumento no número de citocinas e outros mediadores inflamatórios.

**Imagem 2-** Ativação de citocinas nos tecidos infectados resultando na falência de órgãos.



Fonte: Mangamurti e Caçador (2020)

As lesões cardíacas encontradas em pacientes com COVID-19 também acompanham um estímulo inflamatório sistêmico, no qual estão presentes biomarcadores inflamatórios e citocinas em altas quantidades, como as

interleucinas IL-2, IL-6, IL-7, IL- 8 e IL-12, o fator de necrose tumoral (TNF), principalmente alfa e gama, interferon- $\gamma$  (gama), fator estimulador de granulócitos (G-CSF), ferritina sérica, interleucina 2R (IL-2R), proteína C-reativa (PCR), fator de crescimento fibroblástico (FCF), entre outros, caracterizando o que se conhece por tempestade de citocinas ou hiper-citocinemias pró-inflamatória (NETO et al., 2020; COUTINHO et al., 2021).

Com a entrada do SARS-CoV-2, o corpo humano inicia a resposta antiviral, por meio da ativação das vias inflamatórias. A preocupação das infecções virais não está apenas no sítio de infecção, mas na resposta produzida pelo organismo contra o vírus. Essa reação de hipersensibilidade sem uma modulação pode ocasionar danos em tecidos saudáveis. (COUTINHO et al., 2021; FIGUEIREDO et al., 2021; MACHADO et al., 2004).

Uma resposta inflamatória eficaz proporciona um desenvolvimento benigno e autolimitado da doença. Mas, se a resposta inflamatória ocorrer de forma exacerbada, o indivíduo pode ter seu quadro clínico agravado (NAZARÉ et al., 2021). A incapacidade de controlar a tempestade de citocinas levou muitas pessoas com COVID-19 a óbito. (NAPOLEÃO et al., 2021)

### 1.3. **A tempestade de citocinas e o sistema cardiovascular**

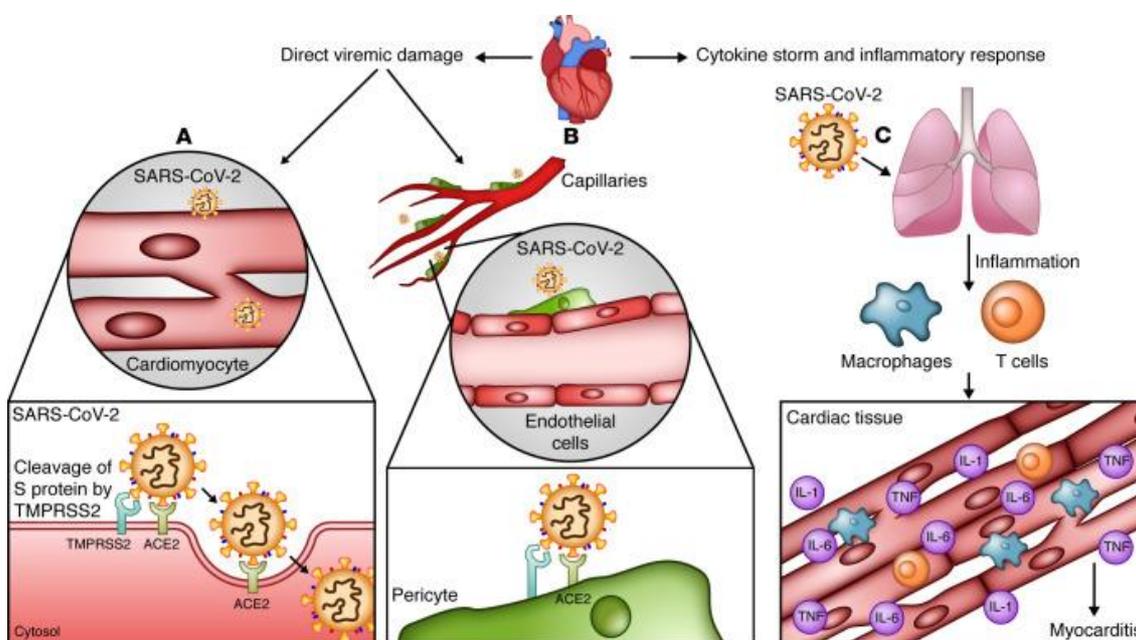
O endotélio vascular, um tecido epitelial vascular, possui um papel importante na regulação das funções cardíacas, através do processo de vasodilatação pelo óxido nítrico e vasoconstrição pela endotelina-1. Ademais, processos inflamatórios cardiovasculares são predominantemente relacionados com a capacidade do endotélio de secretar citocinas pró-inflamatórias como IL-6 que estimula o aumento da Proteína C-reativa (PCR) e, conjuntamente, diminuem a produção de óxido nítrico, pela inibição da enzima óxido nítrico sintase, resultando no aumento da ação da endotelina-1 e, logo, numa potencial vasoconstrição, elevando as chances de eventos cardiovasculares, principalmente de origem trombótica, mediante o aumento da pressão intravascular. (TEIXEIRA et al., 2014).

Os macrófagos e neutrófilos, assim como outras citocinas como TNF-alfa e Interleucina-1, presentes na tempestade de citocinas são responsáveis de ativar a Interleucina-6 (TEIXEIRA et al., 2014).

A IL-6 mostrou participar na ativação de trombina, inibição e/ou diminuição da atividade de anticoagulantes naturais e de fatores fibrinolíticos, gerando um estado de hipercoagulação, podendo ocasionar em casos de sepse, coagulação intravascular disseminada (CIVD). Este evento está principalmente relacionado à disfunção endotelial por inflamação (GIANNIS; ZIOGAS; GIANNI, 2021).

Portanto, acredita-se que a IL-6 possui um papel importante na manutenção da tempestade de citocinas, sendo alvo de estudos por pesquisadores em pacientes que desenvolveram a forma grave da doença, de forma que possa funcionar com um marcador para detecção ainda na fase inicial da doença, visando prevenir a tempestade de citocinas. (HEROLD, et al., 2020).

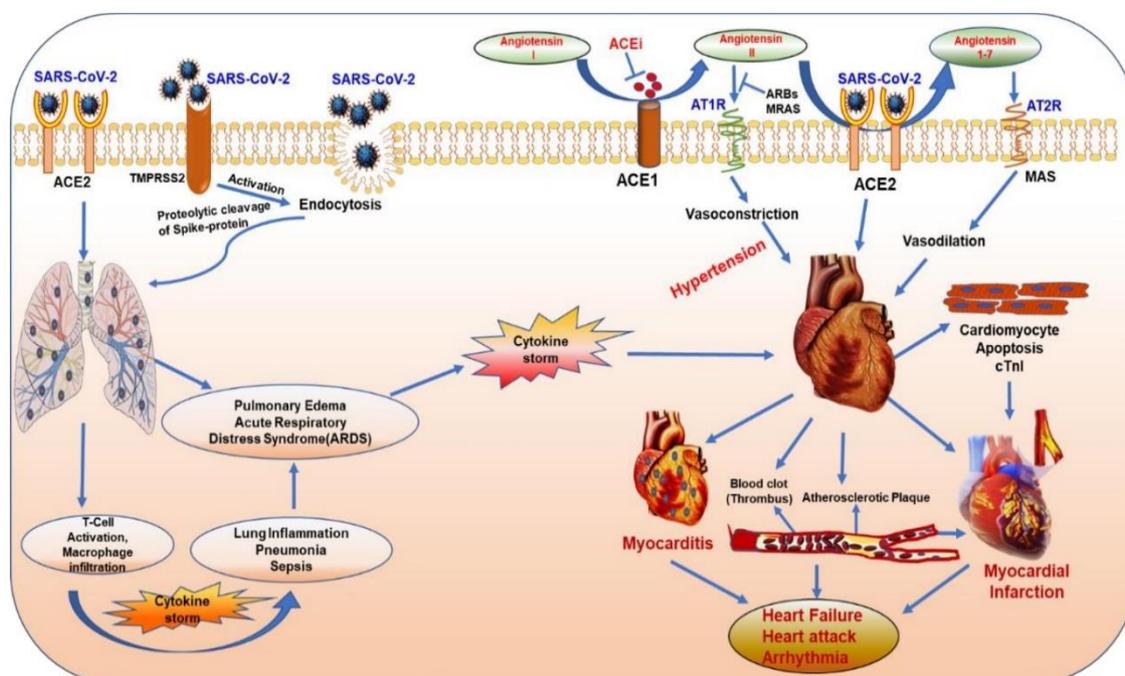
**Imagem 3-** Relação entre a entrada do SARS-CoV-2 e dano vascular.



Fonte: Farshidfar, Koleine e Ardehali (2020)

Após a inoculação do SARS-CoV-2 no organismo, as células que possuem a enzima ECA2 são os principais alvos para a entrada do vírus. A enzima está presente em grande quantidade no miocárdio (Imagem 3), principalmente em pacientes com doenças cardiovasculares prévias, podendo causar uma miocardite viral direta em decorrência da replicação viral evidenciada pela elevação da troponina sérica (FIGUEIREDO et al. 2021; OIKONOMOU, PARASKEVAS, VELISSARIS, 2021)

**Imagem 4** – Relação ECA2 nos organismos e a ação viral.



**Fonte:** Samidurai e Das (2020)

A enzima conversora de angiotensina II (ECA2) é um monocarboxilato e faz parte de um sistema regulador da função cardíaca, no que tange a pressão arterial e equilíbrio hidroeletrólítico, pelo aumento da secreção de aldosterona, vasoconstrição, aumento da atividade simpática, entre outros. Este sistema é conhecido como sistema renina-angiotensina-aldosterona. O papel da ECA2 neste sistema é clivar a Angiotensina II, como um mecanismo contrarregulatório, possibilitando a homeostase cardiovascular. Contudo, pela diminuição da disponibilidade desta enzima, uma vez que o SARS-CoV-2 a utilizou para sua entrada, a biodisponibilidade de angiotensina II torna-se elevada. No entanto,

além da hiperativação da atividade cardíaca, a angiotensina II atuará como agente pró-inflamatório, aumentando a expressão de moléculas de adesão para neutrófilos e monócitos - assim como sua diferenciação em macrófagos no endotélio vascular, bem como de citocinas e quimiocinas, provocando uma reação inflamatória na parede dos vasos, por ativação de inúmeros tipos celulares (RIGATTO; BOHLKE; IRIGOYEN, 2021). A angiotensina II estimula a expressão de TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-10. Ademais, a sua ligação no receptor AT1 promove a liberação de IL1, IL12, TNF $\alpha$  e IL-10 (NAZARÉ et al., 2021). Comumente na resposta imune inata contra vírus, as células infectadas liberam os interferons tipo I (INF1), responsáveis por proteger as células contra o patógeno invasor (MACHADO et al., 2004). Todavia, tem se evidenciado uma redução na quantidade de IFN1 nas infecções por SARS-CoV-2, possibilitando um aumento na taxa de replicação viral e das respostas inflamatórias. (NAZARÉ et al., 2021).

Além disso, como citado anteriormente, o interferons gama foram encontrados em pacientes com a tempestade de citocinas e estes medeiam a ativação de macrófagos e célula Natural Killers (NK), bem como pelos sintomas de febre, mialgia e cefaleia (NAPOLEÃO et al., 2021). Assim, os macrófagos e outras células apresentadoras de antígeno ao fagocitarem liberam IL-12 estimulando mais células NK, a qual estimula a produção de INF-gama, aumentando a ação dos macrófagos (MACHADO et al., 2004).

Na resposta adquirida, geralmente, os vírus induzem a elevação do número de linfócitos, possuindo um papel de extrema importância na resposta antiviral. Entretanto, pacientes com COVID-19 têm sido relacionados com um quadro de linfopenia, com a redução de linfócitos T e B, desregulando a resposta imune e retardando a produção de anticorpos. Tal condição ainda não possui uma explicação exata, porém há hipóteses de ação direta do vírus se ligando aos receptores dos linfócitos tornando-os inertes, bem como por ação indireta pela ação de citocinas como IL-6 e TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral alfa. (NAZARÉ et al., 2021; LACERDA et al., 2021).

### **Conclusões Finais**

A ativação inflamatória e a elevação das taxas de citocina e outros mediadores inflamatórios na COVID-19, primordialmente, ocorrem na tentativa de cessar a ação viral no organismo. No entanto, conseqüentemente, por meio de distúrbios na regulação da resposta imune por depleção de células reguladoras, como os linfócitos T, retardamento na produção de anticorpos, liberação de citocinas por células imunológicas e do endotélio e pelo aumento de angiotensina II, concomitantemente à alta expressão de ECA2 nos tecidos cardíacos e a capacidade do SARS-CoV-2 de se replicar rapidamente, culmina num ciclo de retroalimentação positiva de resposta imune potente, inadequada e desregulada, tendo como resultado as lesões cardiovasculares.

### Referências Bibliográficas

AYUB-FRREIRA, S. M., LIRA, M. T. S. S. Síndrome Hiperinflamatória como Mecanismo de Lesão Cardíaca. Arquivo Brasileiro de Cardiologia, São Paulo, v. 116, n.3, mar. 2021. Disponível em : <https://www.scielo.br/j/abc/a/NPRydsMCG8tHwx7vbWW3www/?format=html>. Acesso em: 21 de outubro de 2021.

BRANDÃO, L. E. R. **Vírus e Retrovírus**: Contributo para a Evolução das Espécies. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal, 2015. Disponível em: [https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5299/4/PPG\\_RaulBrandão.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5299/4/PPG_RaulBrandão.pdf). Acesso em: 21 de outubro de 2021.

COSTA, L. M. C. MERCHAN-GMANN, E. Pandemias de influenza e a estrutura sanitária brasileira: breve histórico e caracterização dos cenários. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 7, n. 1, mar. 2016. Disponível em: [http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2176-62232016000100002](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-62232016000100002). Acesso em 20 de outubro de 2021.

COUTINHO, C. M. S., et al. Síndrome de liberação de citocinas da Covid-19: uma revisão de literatura. **Ciências da Saúde: desafios, perspectivas e possibilidades**, v. 1, 1 ed., p. 224-225, 2021. Disponível em: <https://www.editoracientifica.org/books/isbn/978-65-89826-63-7>. Acesso em : 20 de outubro de 2021.

FARSHIDFAR, F., KOLEINI, N., ARDEHALI, H. Complicações cardiovasculares do COVID-19. **The American Society for Clinical Investigation**, v. 6, n. 13, julho de 2021. Disponível em: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8410051/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8410051/). Acesso em: 21 de julho de 2022.

FIGUEIREDO, S. A., et al. Complicações cardiovasculares no paciente com COVID-19: Uma revisão. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 7, n. 2, p. 13330-13336, fev. 2021. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/24332/19444>. Acesso em: 27 de outubro de 2021.

FLEURY, M. K. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 2, p. 131-137, 2020.. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2021/02/1146823/vol-52-02-2020-a-covid-19-e-o-laboratorio-de-hematologia.pdf>. Acesso em: 20 de outubro de 2021.

GIANNIS, D. ZIOGAS, I. A., GIANNI, P. Distúrbios da coagulação em pacientes infectados por coronavírus: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV e lições do passado. **Journal of Clinical Virology**, 127 ed., 2020. Disponível em: <https://proqualis.net/artigo/dist%C3%BArbios-da-coagula%C3%A7%C3%A3o-em-pacientes-infectados-por-coronav%C3%ADrus-covid-19-sars-cov-1-mers-cov>. Acesso em: 27 de outubro de 2021.

GREGO, D. B., TUPINAMBÁS, U., FONSECA, M. Influenza A (H1N1): histórico, estado atual no Brasil e no mundo, perspectivas. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 19, n. 2, p. 132-139, 2009. Disponível em: [http://rmmg.org/artigo/detalhes/467#:~:text=A%20maior%20delas%20historicamente%20registrada,mortes%20em%20todo%20o%20mundo\).&text=Esse%20v%C3%ADrus%20persistiu%20na%20popula%C3%A7%C3%A3o,a%20causar%20epidemias%20e%20pandemias](http://rmmg.org/artigo/detalhes/467#:~:text=A%20maior%20delas%20historicamente%20registrada,mortes%20em%20todo%20o%20mundo).&text=Esse%20v%C3%ADrus%20persistiu%20na%20popula%C3%A7%C3%A3o,a%20causar%20epidemias%20e%20pandemias). Acesso em: 19 de outubro de 2021.

HEROLD, T. et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. **Medrxiv: the preprint server for health sciences**. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.20047381v2.full-text>. Acesso em: 22 de outubro de 2021.

LACERDA, L. M., et al. Perfil laboratorial do paciente com COVID-19 de dois hospitais militares da cidade do Rio de Janeiro. **Revista Sau. Aer.**, v. 4, n. 4, p. 9-18, dez., 2021. Disponível em: [www.fab.mil.br/dirsaphocadownload/revista\\_dez21\\_2/artigo\\_original.pdf?adlt=strict&toWww=1&redig=38D4461A44BD4A8AAF4C1527091B1A1C](http://www.fab.mil.br/dirsaphocadownload/revista_dez21_2/artigo_original.pdf?adlt=strict&toWww=1&redig=38D4461A44BD4A8AAF4C1527091B1A1C). Acesso em: 19 de julho de 2022.

LIMA, C. M. O. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). **Radiologia Brasileira**, v. 52, n. 2, p. 5-6, mar./abr., 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/MsJJz6qXfjpkXg6qVj4Hfj/?lang=pt>. Acesso em: 20 de outubro de 2021.

MACHADO, P. R. L., et al. Mecanismos de resposta imune às infecções. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p. 647-662, dez. 2004. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/abd/a/3VZ9Fz6BH9HDGnPhkN3Ktbd/?lang=pt>. Acesso em: 22 de outubro de 2021.

MANGALMURTI, N., CAÇADOR, C. A. Tempestades de Citocinas: Entendendo COVID-19. **Immunity**, v. 53, n. 1, p. 19-25, julho de 2020. Disponível em: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761320302727](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761320302727). Acesso em: 21 de julho de 2021.

MARTINS, J. D. N., et al. As implicações da COVID-19 no sistema cardiovascular: prognóstico e intercorrências. *Journal of Health & Biological Sciences*, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2020. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/07/1103270/3355-12097-3-pb.pdf#:~:text=Conclus%C3%A3o%3A%20o%20envolvimento%20do%20sistema,de%20tratamento%20intensivo%20e%20morte..> Acesso em: 19 de outubro de 2021.

MENEZES, M. E., LIMA, L. M., MARTINELLO, F. Diagnóstico laboratorial do SARS-CoV-2 por transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 53, n. 1, 2021. Disponível em: [bac.org.br/artigos/diagnostico-laboratorial-do-sars-cov-2-por-transcricao-reversa-seguida-de-reacao-em-cadeia-da-polimerase-em-tempo-real-rt-pcr/](http://bac.org.br/artigos/diagnostico-laboratorial-do-sars-cov-2-por-transcricao-reversa-seguida-de-reacao-em-cadeia-da-polimerase-em-tempo-real-rt-pcr/). Acesso em: 19 de outubro de 2021.

NAPOLEÃO, N. R. MONT'ALVERNE, et al. COVID-19: Compreendendo a "tempestade de citocinas". **Research, Society and Development**, v. 10, n.5, p. 1-12, maio, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/15150/13576>. Acesso em: 19 de julho de 2021.

NAZARÉ, K. A., et al. Relação entre a infecção pelo SARS-CoV-2 e a inflamação acentuada como um fator agravante no COVID-19. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v.36, n.1, p.46-52, set./nov. 2021. Disponível em: [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210906\\_133704.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210906_133704.pdf). Acesso em: 21 de outubro de 2021.

NETO, J. A. F., et al. Doença de Coronavírus-19 e o Miocárdio. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, v. 114, n. 6, p. 1051-1057, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/j7WqKyygcHW6LJKTZ4LVcTw/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 19 de outubro de 2021.

NEUFELD, P. M. A COVID-19 e o diagnóstico da aspergilose pulmonar invasiva. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 52, n. 2, p. 173-185, 2020. DOI: 10.21877/2448-3877.20200019. Disponível em: <http://www.rbac.org.br/artigos/covid-19-e-o-diagnostico-da-aspergilose-pulmonar-invasiva/>. Acesso em: 19 de outubro de 2021.

NOGUEIRA, J. V. D., SILVA, C. M. CONHECENDO A ORIGEM DO SARS-COV-2 (COVID 19). *Revista Saúde e Meio Ambiente, Três Lagoas*, v. 11, n. 2, p. 115-124, ago./dez., 2020. Disponível em: <file:///C:/Users/luciana.rodrigues/Downloads/10321-Texto%20do%20artigo-41294-1-10-20201009.pdf>. Acesso em: 19 de outubro de 2021.

OIKONOMOU, E., PARASKEVAS, T., VELISSARIS, D. Cardiac biomarkers alterations in patients with SARS-CoV-2 infection. **Romanian Journal of Internal Medicine**, p. 1-6, 2021. DOI: 10.2478/rjim-2021-0037. Disponível em: <https://sciendo.com/pdf/10.2478/rjim-2021-0037>. Acesso: 27 de outubro de 2021.

RIGATTO, K. V., BOHLKE, M. IRIGOYEN, M. C. SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA: da Fisiologia ao Tratamento. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul**, Rio Grande do Sul, ano XVIII, n. 3, set./out./nov./dez. 2004. Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/sbc-rs/revista/2004/03/artigo01.pdf>. Acesso em: 21 de outubro de 2021.

SAMIDURAI, A., DAS, A. Cardiovascular Complications Associated with COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. **Internacional Journal of Molecular Science**, v. 21, n. 18, setembro de 2020. Disponível em: [www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6790](http://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6790). Acesso em: 21 de julho de 2021.

SCHATZMAYR, G. M. A varíola, uma antiga inimiga. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 17, n. 6, p. 1525-1530, nov/dez., 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csp/a/PwxKsdtc78RHZVqDYkV9XZd/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 19 de outubro de 2020.

STRABELLI, T. M. V.; UIP, D. E. COVID-19 e o coração. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v. 114, n. 4, p. 598-600, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/NWKKJDxLthWSb53XFV9Nhvn/?format=pdf&adlt=strict&toWww=1&redig=FB9C7E03A60A429392F1D1AF74B8FDE1>. Acesso em: 19 de julho de 2021.

TEIXEIRA, B. C., et al. Marcadores inflamatórios, função endotelial e riscos cardiovasculares. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 13, n. 2, p. 108-115, abr./jun. 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/qBV6yHNB7Y6gzxbBXZshq9H/?lang=en>. Acesso em: 20 de outubro de 2021.

VIANA, T., et al. Infarto Agudo do Miocárdio com Trombose Coronária em um Paciente com Covid-19 sem Fatores de Risco para Doença Cardiovascular. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, v.116, n. 3, p. 511-525, 2021. Disponível em: [https://www.scielo.br/j/abc/a/JFQGsf6mWXgtg8JWpqj3jXM/?lang=pt#:~:text=\)3A%201%2D3.-,Conclus%C3%A3o,fatores%20de%20risco%20cardiovasculares%20sabidos](https://www.scielo.br/j/abc/a/JFQGsf6mWXgtg8JWpqj3jXM/?lang=pt#:~:text=)3A%201%2D3.-,Conclus%C3%A3o,fatores%20de%20risco%20cardiovasculares%20sabidos). Acesso em: 20 de outubro de 2021.