

# Sobrecarga Cardiovascular da COVID-19 e a Era Pós-COVID

## Cardiovascular Burden of COVID-19 and the Post-Covid Era

Samuel D. Moscovitch,<sup>1\*</sup> Jefferson L. Vieira,<sup>2\*</sup> Peter Libby<sup>1</sup>

Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School,<sup>1</sup> Boston, MA - EUA  
Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes,<sup>2</sup> Fortaleza, CE - Brasil

\*Os dois autores contribuíram igualmente para este trabalho

A doença do coronavírus 2019, ou COVID-19, rapidamente se tornou uma pandemia em 2020, causando centenas de milhões de casos e mais de 2 milhões de óbitos.<sup>1</sup> Esse flagelo tem afetado uma ampla gama de pessoas, de crianças a idosos, de indivíduos saudáveis a grupos de alto risco. Desde dezembro de 2019, quando os primeiros casos de uma pneumonia virulenta de etiologia desconhecida surgiram em Wuhan, China, a COVID-19 tornou-se não apenas uma importante ameaça global à saúde, mas também sobrecarregou os sistemas e os prestadores de saúde até o limite em todo o mundo.<sup>2</sup>

A infecção pelo coronavírus associada a síndrome respiratória aguda grave 2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) tem uma apresentação clínica variável, abrangendo uma ampla gama de sintomas, semelhante a muitas condições infecciosas, incluindo febre, tosse e mal-estar geral, agora bem conhecidos da maioria dos médicos em todo o mundo.<sup>3,4</sup> Com a progressão da doença, casos graves de COVID-19 podem desenvolver lesão pulmonar aguda com dano alveolar difuso, produzindo os conhecidos infiltrados bilaterais ou opacidades em vidro fosco na radiografia do tórax ou em imagens de tomografia computadorizada.<sup>5-7</sup> Embora a maioria dos casos seja leve, pacientes com COVID-19 grave são mais propensos a ter comorbidades prévias, tais como diabetes, hipertensão, idade avançada, doença das vias aéreas e obesidade, que são fatores de risco frequentemente compartilhados com doenças cardiovasculares.<sup>8</sup>

### Por que a COVID-19 tornou-se uma questão para especialistas cardiovasculares? Lesão miocárdica e miocardite relacionadas a SARS-CoV-2

Aproximadamente 20-30% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 têm evidências de lesão cardíaca, conforme

### Palavras-chave

Coronavírus-19; COVID-19; Síndrome Respiratória Aguda Grave; SARS-19; Betacoronavírus/complicações; Pandemia; Doenças Cardíacas/complicações.

#### Correspondência: Peter Libby •

Division of Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA - EUA  
E-mail: plibby@bwh.harvard.edu  
Artigo recebido em 28/04/2020, revisado em 17/05/2020, aceito em 30/05/2021

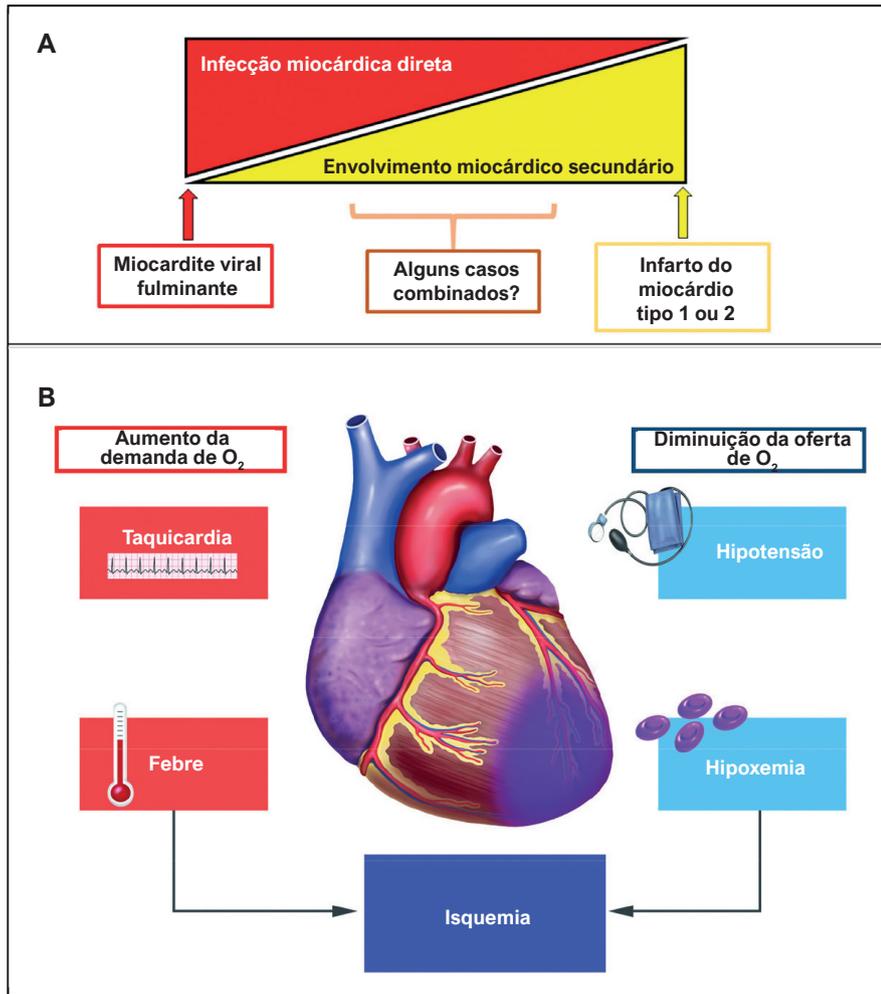
DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210001>

indicado pelos níveis elevados de troponinas de alta sensibilidade.<sup>9</sup> A presença e a magnitude da elevação da troponina está associada a doença mais grave e pior prognóstico, mesmo após ajuste para fatores de risco relevantes. Lesão miocárdica prenuncia desfecho fatal da COVID-19, enquanto o prognóstico de pacientes sem lesão miocárdica, mesmo com doença cardiovascular subjacente, é mais favorável.<sup>10</sup>

A fisiopatologia da lesão miocárdica induzida pelo SARS-CoV-2 permanece um tema de pesquisa ativa. A COVID-19 pode afetar desfavoravelmente o equilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio pelo miocárdio, assim como outras infecções virais ou bacterianas avassaladoras (Figura 1). Febre, estresse metabólico, ativação simpática e taquicardia aumentam o gasto energético e consumo de oxigênio do miocárdio.<sup>11,12</sup> Esse desequilíbrio pode provocar infarto do miocárdio tipo 2. A hipóxia decorrente do comprometimento respiratório pode favorecer a produção de espécies reativas de oxigênio, estresse oxidativo, acidose, dano mitocondrial e morte celular.<sup>11,13,14</sup> Outros mecanismos de lesão miocárdica durante a COVID-19 incluem isquemia decorrente de trombos microvasculares e níveis tóxicos de citocinas. O dano cardíaco devido à infecção direta dos miócitos cardíacos por SARS-CoV-2 parece ser incomum.<sup>14-16</sup> De fato, os pericitos, células semelhantes células musculares lisas que circundam microvasos, expressam altos níveis do receptor para o SARS-CoV-2, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), enquanto os próprios miócitos cardíacos têm poucos receptores, ou talvez nenhum, utilizados pelo vírus como porta de entrada.

Pacientes com lesão miocárdica relacionada à COVID-19 podem apresentar disfunção cardíaca e arritmias.<sup>10</sup> Um estudo unicêntrico utilizou ressonância magnética cardiovascular (RMC) avançada e constatou uma alta prevalência de evidências de edema miocárdico e fibrose em pacientes que estavam se recuperando da COVID-19, independente de condições preexistentes e da gravidade e do curso geral da doença aguda.<sup>17</sup> Um estudo multicêntrico subsequente também utilizou a RMC para acompanhar lesões miocárdicas.<sup>18</sup> Durante a recuperação após COVID-19 grave com elevação da troponina, os pacientes ainda podem apresentar uma lesão semelhante a miocardite, mas esta é limitada e não acarreta consequências funcionais importantes. Aproximadamente metade dos pacientes avaliados apresentaram anormalidade na RMC, com 3 padrões de lesão: lesão não causada por infarto e com padrão de miocardite (27%), patologia isquêmica (22%) e cicatriz inespecífica não isquêmica (5%).<sup>18</sup>

Embora a miocardite viral seja aparentemente incomum na COVID-19, condições clínicas que podem lesar o



**Figura 1 – A)** Este diagrama hipotético representa o espectro do envolvimento miocárdico na doença do coronavírus 2019 (COVID-19). À esquerda, miocardite fulminante devido a infecção miocárdica direta. À direita, síndrome coronariana aguda decorrente de lesões graves preexistentes desencadeadas por inflamações sistêmicas resultantes de infecção ativa. **B)** Mudanças fisiológicas associadas à infecção pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) que alteram o equilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio no miocárdio, favorecendo a isquemia miocárdica. Adaptada com permissão de Libby P. *The Heart in COVID-19: Primary Target or Secondary Bystander?* *JACC Basic Transl Sci.* May 2020;5(5):537-42. doi:10.1016/j.jacbts.2020.04.001.<sup>114</sup>

miocárdio incluem disfunção microvascular e trombose, cardiomiopatia por estresse e infarto do miocárdio tipo 1. A insuficiência cardíaca em pacientes com COVID-19 pode ser precipitada por doença aguda em pacientes com cardiopatia preexistente, estresse hemodinâmico agudo, depressão miocárdica devido a citocinas, ou lesão miocárdica incidente produzida pelos mecanismos acima mencionados.<sup>19</sup>

Na ausência de doença coronária epicárdica obstrutiva mas com evidências de lesão miocárdica (definida como troponina positiva com ou sem anormalidades no movimento da parede), médicos costumam considerar o diagnóstico de miocardite como a causa subjacente utilizando dados

como marcadores clínicos e por imagem de lesão miocítica. Visto que a apresentação clínica da miocardite pode variar e incluir sintomas vagos ou inespecíficos como fadiga, dispneia, palpitações e desconforto no peito, o diagnóstico de miocardite nesse contexto não é simples. De fato, a maioria dos casos publicados com suspeita de miocardite induzida na COVID-19 foram baseados nos níveis sanguíneos de troponina ou RMC, sem confirmação por biópsia.<sup>20,21</sup> Entretanto, foram relatados poucos casos de miocardite evidenciada histologicamente. De forma geral, a miocardite viral causada pelo SARS-CoV-2 não foi demonstrada definitivamente por análise histológica e do genoma viral.<sup>19</sup>

## De uma perspectiva pulmonar às consequências vasculares e tromboembólicas

Inicialmente concebida como uma doença respiratória viral, o entendimento da COVID-19 foi ampliado para abranger uma complexa condição heterogênea e multiorgânica.<sup>22,23</sup> Dados emergentes indicam que os pacientes com COVID-19 apresentam maior risco de amplos efeitos sistêmicos, incluindo trombose,<sup>24-26</sup> insuficiência renal,<sup>27,28</sup> eventos neurológicos,<sup>29,30</sup> e complicações cardiovasculares, tais como insuficiência cardíaca,<sup>31,32</sup> e choque cardiogênico.<sup>33</sup>

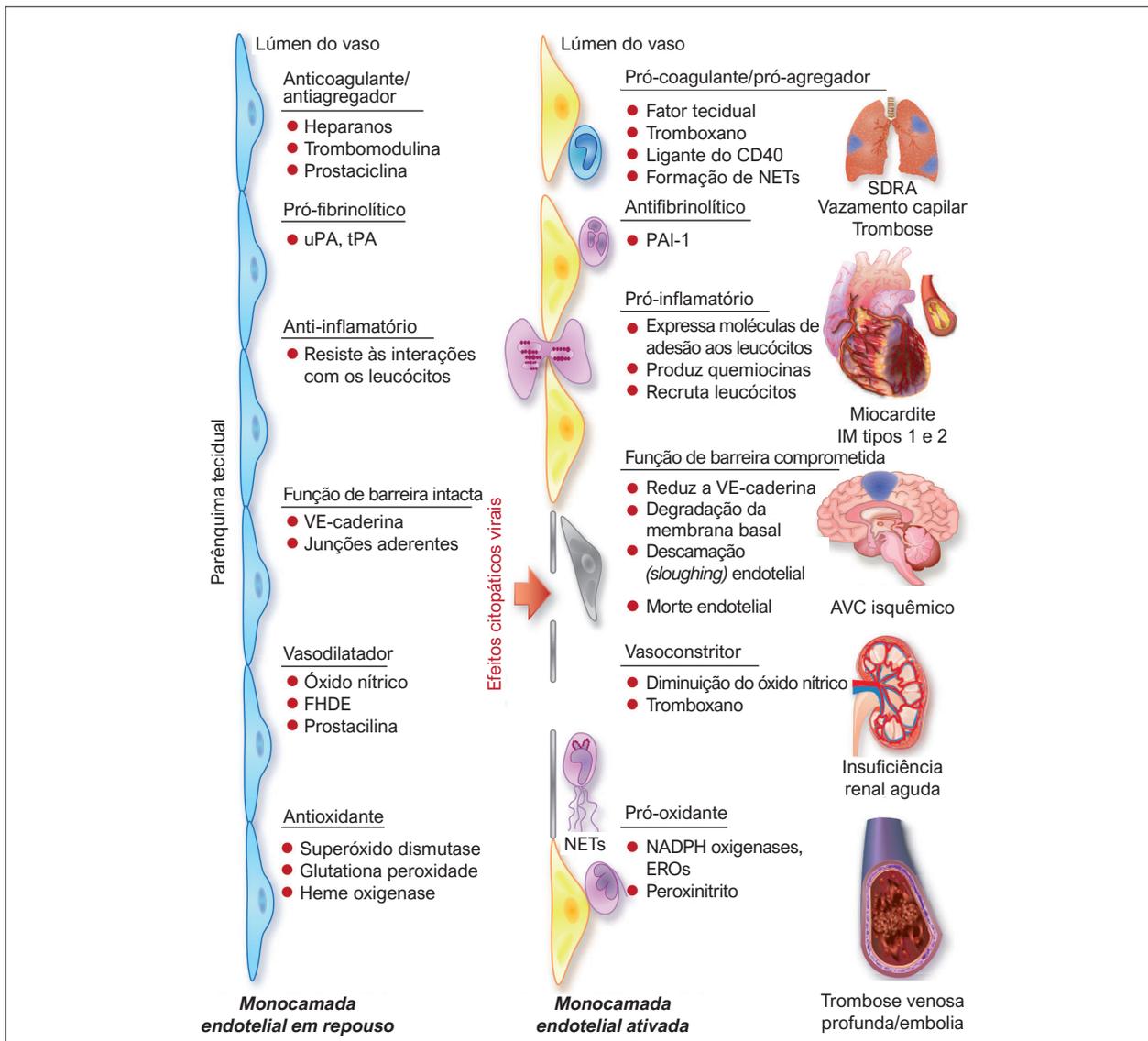
Um estudo retrospectivo que comparou sobreviventes e não sobreviventes da COVID-19 demonstrou que os não sobreviventes apresentaram níveis significativamente mais elevados de D-dímero e de produtos da degradação da fibrina, além de maior tempo de protrombina e de tromboplastina parcial ativada na apresentação clínica.<sup>34</sup> Essas diferenças aumentaram em medições seriadas, com 71,4% dos não sobreviventes preenchendo os critérios diagnósticos da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostase (*International Society on Thrombosis and Hemostasis*, ISTH) para coagulação intravascular disseminada evidente. A coexistência de anormalidades na coagulação, hiperfibrinólise e trombose dos grandes vasos em pacientes com COVID-19 grave foi relacionada a inúmeras síndromes de disfunção de múltiplos órgãos.<sup>35-37</sup>

A ativação endotelial relacionada à COVID-19, chamada de endotelite por alguns, explica o comprometimento microcirculatório sistêmico em diferentes leitos vasculares e suas sequelas clínicas em pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 (Figura 2).<sup>38-40</sup> Além dos pericitos, células musculares lisas arteriolares também podem expressar a ECA2, e atuar como células-alvo cardíacas do SARS-CoV-2.<sup>41,42</sup> O SARS-CoV-2 e o SARS-CoV-1 compartilham domínios de ligação ao receptor quase idênticos. Algumas características clínicas da COVID-19 se assemelham àquelas de outras infecções por coronavírus, incluindo o SARS-CoV-1, que surgiu em 2002, e o MERS-CoV, que ameaçou desencadear uma pandemia em 2012.<sup>43</sup> Entretanto, o sítio de ligação do SARS-CoV-2 apresenta uma conformação mais compacta e estável, com características estruturais que aumentam a afinidade à ECA2 e o local de clivagem da furina que aumenta a capacidade de infectar as células-alvo.<sup>43,44</sup> A expressão dos receptores de ECA2 em pericitos e células musculares lisas microvasculares, assim como achados de endotelite aguda em pacientes com COVID-19, fornece um possível mecanismo de lesão viral direta através da vasculite mediada pela infecção.<sup>38,41,45</sup> Além disso, a presença de um local de clivagem da furina, que pode ser processada por proteases quase ubíquas do tipo furina, distancia o SARS-CoV-2 do SARS-CoV-1 e de outros *coronaviridae* relacionados à SARS, que possuem um local de clivagem monobásico processado na entrada das células alvo.<sup>46-48</sup> O entendimento dos mecanismos e da fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2 e da forma como esta afeta as células endoteliais pode fornecer perspectivas úteis sobre as estratégias terapêuticas e preventivas para evitar as complicações da doença.

O recrutamento das células imunes pode causar disfunção endotelial generalizada associada a apoptose.<sup>49,50</sup> Dados patológicos de pacientes com SARS-CoV-1 evidenciam a presença de vasculite com infiltração de monócitos e linfócitos, lesão das células endoteliais vasculares e edema estromal no coração.<sup>51</sup> Da mesma forma, biópsias e exames histológicos *post-mortem* em pacientes com COVID-19 revelaram endotelite linfocítica com corpos apoptóticos e estruturas de inclusão viral em múltiplos órgãos, incluindo coração, pulmões, rins e intestino.<sup>7,38,52</sup> A presença de elementos virais dentro das células endoteliais e o acúmulo de células inflamatórias, com evidência de morte de células endoteliais e inflamatórias, sugere que a infecção por SARS-CoV-2 gera ativação endotelial em vários órgãos, além da resposta inflamatória do hospedeiro.<sup>53</sup> Inflamação acentuada e endotelite também podem aumentar a expressão de fator tecidual, levando a um estado pró-trombótico.<sup>54-59</sup> A análise dos vasos pulmonares em pacientes que faleceram de insuficiência respiratória relacionada a COVID-19 demonstrou microangiopatia trombótica extensa.<sup>52</sup> Uma fisiopatologia semelhante também pode ser aplicada a outros órgãos afetados pela COVID-19 avançada.

A disfunção endotelial resultante de infecção e de inflamação pode acarretar a diminuição do fluxo coronário e a desestabilização de placas ateroscleróticas preexistentes, desencadeando um evento coronariano agudo tipo 1.<sup>60</sup> A maior incidência de síndromes coronárias agudas, arritmias, eventos relacionados a insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular observada durante os surtos sazonais de gripe sugere uma combinação de inflamação sistêmica, lesão vascular e hipercoagulabilidade.<sup>61,62</sup> Relatos adicionais de uma doença "Kawasaki-like" grave em crianças suporta a hipótese de hiperinflamação sistêmica e disfunção endotelial generalizada na patogênese das formas mais graves da COVID-19.<sup>63-65</sup> A doença de Kawasaki, também denominada síndrome inflamatória tipo A multissistêmica pediátrica, é caracterizada por febre persistente, sintomas gastrointestinais, exantema e conjuntivite.<sup>63,64,66</sup> Normalmente, as crianças com essa doença apresentarão 3-5 dias de febre, seguida de vasodilatação que é muitas vezes refratária a ressuscitação volêmica, requerendo vasopressores e, ocasionalmente, suporte circulatório mecânico.

Conceber a COVID-19 como uma doença vascular fornece uma justificativa para terapias estabilizadoras do endotélio que também podem ter impacto na replicação viral, tais como inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona,<sup>38,67-70</sup> estatinas<sup>71-73</sup> e agentes anticitocinas.<sup>74-76</sup> Essas estratégias poderiam ser particularmente úteis em pacientes de alto risco com disfunção endotelial preexistente, tais como aqueles com hipertensão, diabetes, obesidade e doença cardiovascular evidente, todas associadas a piores desfechos na COVID-19. Os dados disponíveis até o momento apoiam a continuação de inibidores da ECA/bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) e das estatinas em pacientes que já utilizam para condições cardiovasculares preexistentes.<sup>77</sup> O bloqueio da interleucina (IL)-6, uma citocina produzida por macrófagos



**Figura 2** – O lado esquerdo do diagrama apresenta uma monocamada endotelial em repouso com as células endoteliais de morfologia escamosa repousando sobre uma membrana basal intacta. Quando as células endoteliais sofrem o efeito citopático de uma infecção viral como a causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), ou encontram padrões moleculares associados a patógenos (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) derivados de vírus ou bactérias, tais como lipopolissacarídeos, citocinas pró-inflamatórias como interleucina (IL)-1 ou fator de necrose tumoral (tumor necrosis factor, TNF), ou padrões moleculares associados a danos (damage-associated molecular patterns, DAMPs), derivados de células mortas ou agonizantes, as células endoteliais tornam-se ativas. As células endoteliais apresentam uma morfologia mais colunar. Elas podem expressar moléculas de adesão que atraem leucócitos e quimiocinas que dirigem a sua migração para dentro do espaço subendotelial. A descamação (sloughing) das células endoteliais expõe a membrana basal trombogênica. Os neutrófilos aderentes podem ser submetidos a formação de armadilhas extracelulares dos neutrófilos (neutrophil extracellular traps, NETs), que amplificam o dano endotelial mediado em parte pela IL-1 $\alpha$ . A ativação inflamatória das células endoteliais pode desfazer a VE-caderina, que é em grande parte responsável pela integridade da função endotelial de barreira. As células endoteliais ativadas também podem expressar metaloproteinases da matriz que podem degradar a membrana basal e posteriormente interromper a função endotelial de barreira. Nos vasos pequenos, como aqueles que envolvem os alvéolos pulmonares, esse comprometimento na função de barreira pode levar a vazamentos capilares. Esses vários distúrbios na função endotelial, representados na parte central do diagrama, levam a danos do órgão final, incluindo síndrome do desconforto respiratório do adulto (SDRA) e trombose nos pulmões, predispoem a ruptura da placa e trombose nas artérias coronárias, e afeta a microvasculatura, levando a isquemia e danos miocárdicos. A diátese trombótica provocada pela disfunção endotelial também pode predispor à acidente vascular cerebral (AVC). Lesões microvasculares e macrovasculares podem potencializar a insuficiência renal aguda. A disfunção hepática também pode ser decorrente da trombose microvascular, entre outros mecanismos. Pode ocorrer trombose venosa profunda, visto que a disfunção endotelial representa uma importante parte da tríade de Virchow e abre caminho para a embolia pulmonar. Portanto, a perda da função protetora do endotélio e o desencadeamento dos mecanismos apresentados pode resultar em falência sistêmica de múltiplos órgãos, a qual caracteriza os estágios avançados da doença do coronavírus 2019 (COVID-19). Adaptada com permissão de Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. Eur Heart J. 09 2020;41(32):3038-3044. doi:10.1093/eurheartj/ehaa623.<sup>39</sup> uPA: ativador do plasminogênio do tipo uroquinase (urokinase-type plasminogen activator); tPA: ativador do plasminogênio tecidual (tissue-type plasminogen activator); FHDE: fator hiperpolarizante derivado do endotélio; PAI-1: plasminogen activator inhibitor 1; NADPH: nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate); EROs: espécies reativas de oxigênio; IM: infarto do miocárdio.

que induz uma resposta pró-inflamatória e muitas vezes está elevada em pacientes com COVID-19, foi recentemente estudado, com resultados contraditórios.<sup>78-83</sup> Devemos aguardar ensaios randomizados adicionais realizados de forma rigorosa, com poder adequado e bem controlados antes de adotar ou rejeitar essas terapias.

### As nuvens clínicas se reúnem: o coração pode não resistir a uma tempestade de citocinas

A liberação massiva de citocinas contribui para as complicações mais graves na COVID-19.<sup>53</sup> Uma resposta inflamatória tão agressiva do hospedeiro comumente precipita instabilidade hemodinâmica, afetando todos os vasos, de veias a artérias de todos os calibres, e a microcirculação de muitos órgãos, fenômenos embólicos, insuficiência renal e choque. Insuficiência cardíaca aguda com decréscimos da contratilidade miocárdica pode acompanhar esse estado séptico profundo.<sup>3,4,84</sup>

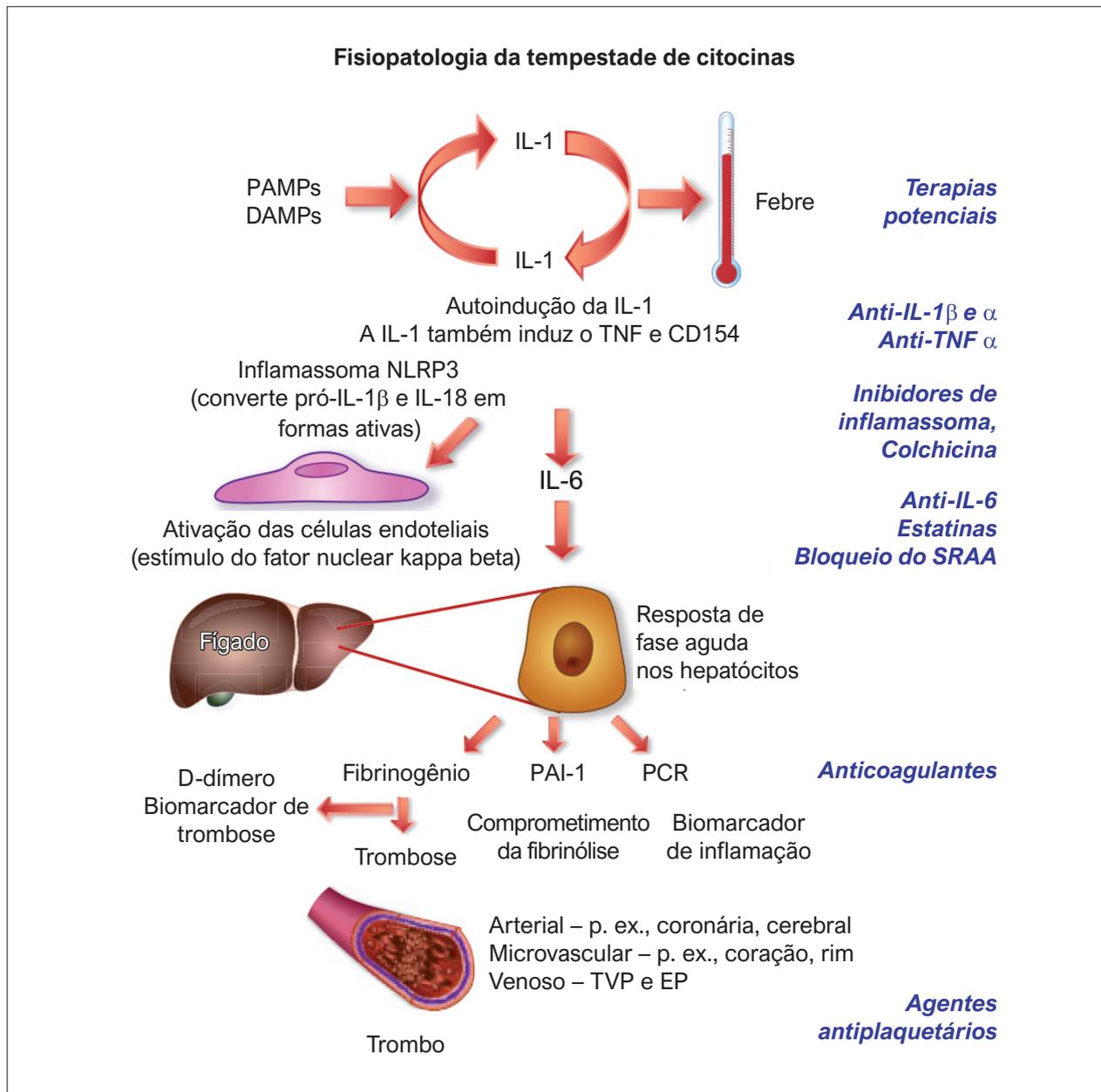
Respostas inflamatórias intensas envolverão hiperativação da imunidade inata, decorrente por infecções e medicamentos ou outros estímulos, e seguirão um aumento incontrolável da concentração de citocinas, causando danos colaterais nos tecidos e em múltiplos órgãos.<sup>85,86</sup> O termo “tempestade de citocinas” apareceu pela primeira vez em um artigo publicado em 1993 que a descreve como efeito da doença do enxerto versus hospedeiro.<sup>87</sup> Esse termo ganhou notoriedade após ser utilizado para descrever os efeitos da infecção pelo vírus aviário H5N1 em 2005.<sup>88</sup> A tempestade de citocinas pode complicar diversas doenças infecciosas, incluindo SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2,<sup>86,89</sup> vírus da influenza,<sup>90</sup> vírus da varíola,<sup>91</sup> citomegalovírus<sup>92</sup> e estreptococos do grupo A.<sup>93</sup>

No caso da COVID-19, a partir da entrada do SARS-CoV-2 em uma célula hospedeira, um sistema imune inato ativo responderá com uma cascata de processos, levando à liberação de citocinas, tais como interferons tipo I/III, fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-18 e IL-6. Em seguida, citocinas pró-inflamatórias alterarão as funções homeostáticas das células endoteliais de forma a gerar trombose e lesão tecidual local. Dentro desse microambiente inflamatório, as células endoteliais e leucócitos invasores produzirão IL-1, o que pode desencadear a produção de moléculas quimioatraentes, estimulando a migração e a penetração de mais células inflamatórias nos tecidos locais.<sup>94</sup> A IL-1 induz sua própria expressão gênica, desencadeando um ciclo de amplificação em alça que pode fomentar uma tempestade de citocinas (Figura 3).<sup>95-97</sup> A IL-1 também pode aumentar a expressão gênica de outras citocinas pró-inflamatórias, incluindo o TNF- $\alpha$ .<sup>98</sup> A IL-1 potencialmente suscita a produção de outra citocina pró-inflamatória, a IL-6.<sup>99,100</sup> Essa indução da produção de IL-6 pela IL-1 fornece outro forte estímulo para o ciclo de amplificação que manterá a produção esmagadora de citocinas característica da tempestade de citocinas. A IL-6 atuará estimulando, no fígado, a síntese de fibrinogênio (precursor de coágulos), do inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (PAI-1) (principal inibidor da fibrinólise) e da proteína C reativa, um biomarcador que se encontra consistentemente elevado na COVID-19.<sup>101</sup>

A IL-6 tem importante papel na lesão pulmonar aguda e serve como um biomarcador para prever a gravidade da COVID-19.<sup>102-105</sup> Consistentemente, altos níveis de outros biomarcadores inflamatórios, tais como proteína C reativa, IL-2, TNF- $\alpha$ , interferon- $\gamma$ , D-dímero e ferritina, também estão correlacionados a manifestações graves e piores desfechos em pacientes com COVID-19. Linfopenia e trombocitopenia são frequentes nessa última fase da COVID-19.<sup>3,4,75,84,106,107</sup> Como componentes da resposta imune celular, as células *natural killer* (NK) e os macrófagos serão submetidos a ativação local, liberando citocinas para coordenar com células T ativadas e outras respostas humorais em uma tentativa de resolver rapidamente a infecção.<sup>86</sup> A COVID-19 grave pode acarretar a exaustão funcional das células NK e dos linfócitos T CD8+, uma evolução que favorece a persistência do vírus, ativação de macrófagos e liberação adicional de citocinas.<sup>108,109</sup> As respostas dos anticorpos e células T citotóxicas contra o SARS-CoV podem persistir por muito tempo após a recuperação completa, com declínio moderado 1 ano após o início dos sintomas.<sup>110</sup>

Quanto à dinâmica cardíaca, pode ocorrer disfunção ventricular esquerda transitória durante a fase aguda da tempestade de citocinas. Um estudo ecocardiográfico comparativo com pacientes com SARS no estágio agudo da infecção e 30 dias depois demonstrou um aumento significativo do índice do ventrículo esquerdo de desempenho miocárdico, além de uma menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo, o que caracterizou comprometimento diastólico subclínico sem envolvimento sistólico na fase aguda. Além disso, após 30 dias, esse comprometimento melhorou com a recuperação clínica.<sup>111</sup> Pacientes que se recuperaram da síndrome da tempestade de citocinas podem ainda apresentar cicatrizes duradouras, tais como fibrose pulmonar, incapacidade funcional e redução da qualidade de vida.<sup>112</sup> O efeito a longo prazo da lesão miocárdica sustentada durante a COVID-19 aguda exigirá atenção especial nos próximos anos. Mesmo naqueles que aparentemente se recuperaram totalmente da COVID-19 aguda, as cicatrizes miocárdicas podem prejudicar as reservas necessárias para suportar futuros insultos. Focos fibróticos no miocárdio cicatrizado poderiam se tornar substratos para arritmias de reentrada, como consequência de longo prazo pós-infecção aguda por SARS-CoV-2.

No nível das artérias coronárias, a elevação das citocinas sistêmicas pode ativar as células inflamatórias residentes em um ateroma preexistente e desencadear uma síndrome coronariana aguda do tipo 1 devido à ruptura da placa.<sup>113</sup> A isquemia cardíaca também pode ser decorrente de um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio. Mesmo na ausência de aterosclerose epicárdica, a liberação de citocinas de uma infecção sistêmica ou em local próximo, tais como pneumonite, pode ativar o endotélio microvascular coronariano e predispor a anomalias vasomotoras, aumento da trombose, redução da fibrinólise, aumento da adesão dos leucócitos, e outros aspectos de disfunção dos microvasos do coração.<sup>40,114</sup>



**Figura 3 – Tempestade de citocinas.** Citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina (IL)-1 e o fator de necrose tumoral alfa (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ ), induzem a expressão gênica um do outro, desencadeando um ciclo de amplificação que sustenta a tempestade de citocinas. A célula endotelial é um alvo chave das citocinas, visto que estas induzem a ação de um eixo transcripcional central pró-inflamatório, o fator nuclear kappa beta (fator nuclear-kB). A IL-1 também causa aumentos substanciais da produção de IL-6 por células endoteliais e outras, o instigador da resposta dos hepatócitos na fase aguda. Os reagentes de fase aguda incluem fibrinogênio, o precursor de coágulos, e PAI-1, o principal de nosso sistema fibrinolítico endógeno. A proteína C-reativa (PCR), comumente elevada na COVID-19, fornece um biomarcador de estado inflamatório prontamente mensurado. As alterações no equilíbrio trombótico/fibrinolítico devido à resposta da fase aguda promovem trombose nas artérias, na microvasculatura, incluindo aquela de órgãos como o miocárdio e o rim, e nas veias, causando trombose venosa profunda (TVP) e predispondo a embolia pulmonar (EP). Portanto, as próprias citocinas que suscitam as funções endoteliais anormais podem desencadear a resposta da fase aguda, a qual, em conjunto com a disfunção endotelial local, pode colaborar para as complicações clínicas da doença do coronavírus 2019 (COVID-19). O lado direito desse diagrama alinha os agentes terapêuticos que atacam esses mecanismos da tempestade de citocinas e que, portanto, podem limitar as consequências devastadoras dessa tempestade. Adaptada com permissão de Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. Eur Heart J. 09 2020;41(32):3038-3044. doi:10.1093/eurheartj/ehaa623.<sup>39</sup> PAMPs: padrões moleculares associados a patógenos (pathogen-associated molecular patterns); DAMPs: padrões moleculares associados a danos (damage-associated molecular patterns); SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

## Perspectivas

Essa pandemia está no fim ou apenas começando?

Ainda estamos aprendendo sobre a COVID-19 e sobre as novas variantes do SARS-CoV-2. As evidências atuais apoiam o uso de remdesivir, glicocorticoides, doses profiláticas de anticoagulantes e anticorpos contra o SARS-CoV-2 em certos pacientes hospitalizados com COVID-19. Ainda necessitamos de mais terapias baseadas em evidências para encurtar o curso da COVID-19 ou reduzir a necessidade de ventilação mecânica ou cuidados intensivos. A utilização de agentes anticitocinas pode auxiliar na melhoria dos cenários mais graves, nos quais há disfunção dos sistemas biológicos e maior risco de fatalidades, sendo crucial bloquear a onda avassaladora de citocinas elevadas, embora aguardemos por resultados de ensaios clínicos rigorosos.<sup>74-76</sup> Existem relatos de reinfecções 50 dias após a recuperação,<sup>115</sup> e podem ocorrer infecções pós-vacinação, apesar de incomuns, naqueles já vacinados. A recuperação de alguns sintomas, tais como anosmia<sup>116</sup> ou fadiga,<sup>117</sup> também pode ser incompleta.

Atualmente, nossa melhor abordagem para erradicar, ou pelo menos controlar, a ameaça do SARS-CoV-2 é a vacinação. Existem diversas vacinas, baseadas em diferentes abordagens, com resultados variando de redução de novos casos ao atenuamento de manifestações avançadas da COVID-19. O desenvolvimento de uma ampla variedade de vacinas em rápida sucessão para confrontar a crise da COVID-19 representa uma vitória da ciência médica. Colhemos os benefícios de décadas de investimentos em pesquisa básica e no desenvolvimento farmacêutico diante dessa pandemia assassina. Desde a sua identificação em dezembro de 2019, a pandemia impulsionou muitos desenvolvimentos, alterou significativamente muitas vidas, abalou rotinas, o trabalho, a convivência social e a prática de exercícios, com consequentes desafios tanto para a saúde física quanto mental.

Com o ônus econômico, a pressão sobre os sistemas de saúde e a demanda urgente por vacinas, os governos têm lutado para alcançar a vacinação de populações inteiras em tempo hábil. Precisamos descobrir a durabilidade da imunização conferida pelas vacinas e desenvolver doses de reforço que prolongarão a proteção e ampliarão o espectro de cobertura de novas variantes.

## Referências

- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 05 2020;20(5):533-4.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 02 2020;382(8):727-33.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 02 2020;395(10223):497-506.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 03 2020;395(10229):1054-62.
- Lax SF, Skok K, Zechner P, Kessler HH, Kaufmann N, Koelblinger C, et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome: Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med*. May 2020;173(5):350-61.
- Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Muller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 05 2020;581(7809):465-9.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 04 2020;8(4):420-2.
- Van Linthout S, Klingel K, Tschöpe C. SARS-CoV-2-related myocarditis-like syndromes Shakespeare's question: what's in a name? *Eur J Heart Fail*. 06 2020;22(6):922-5.

Como sociedade, devemos aprender com essa crise e nos preparar para enfrentar futuros desafios globais de saúde de maneira mais coerente e organizada. Como profissionais devotados à atenção em saúde, precisamos permitir que a ciência, e não considerações políticas, lidere nossas respostas a desastres de saúde pública como o que estamos enfrentando com a COVID-19. A fim de se prepararem para surtos futuros, pesquisadores devem se organizar antecipadamente em uma cooperação internacional para a realização de ensaios clínicos randomizados, cegos, controlados e com poder adequado, em vez de estudos observacionais ou pouco controlados dispersos. O rigor científico é a única maneira apropriada de avançar. Intervenções baseadas em episódios anedóticos e sem comprovação plausível atrasam o progresso e, portanto, representam uma ameaça à saúde pública. Devemos confrontar as notórias desigualdades que essa pandemia agravou entre os segmentos menos privilegiados da sociedade. Temos a oportunidade de aprender com essa grave situação. Esse é nosso dever, a fim de evitar que inevitáveis pandemias futuras tenham um custo tão fatal para a nossa sociedade, alterando tantas e mais tantas vidas.

## Declaração de Conflitos de Interesse

Dr. Peter Libby: O Dr. Libby é consultor não remunerado, ou está envolvido em ensaios clínicos, para as empresas Amgen, AstraZeneca, Baim Institute, Beren Therapeutics, Esperion Therapeutics, Genentech, Kancera, Kowa Pharmaceuticals, Medimmune, Merck, Norvo Nordisk, Merck, Novartis, Pfizer, Sanofi-Regeneron. O Dr. Libby é membro do comitê consultivo científico das empresas Amgen, Corvidia Therapeutics, DalCor Pharmaceuticals, Kowa Pharmaceuticals, Olatec Therapeutics, Medimmune, Novartis, e XBiotech, Inc. O laboratório do Dr. Libby's recebeu financiamento de pesquisa nos últimos 2 anos da Novartis. O Dr. Libby participa da Diretoria da XBiotech, Inc. O Dr. Libby tem interesses financeiros na Xbiotech, uma empresa que desenvolve anticorpos terapêuticos humanos. Os interesses do Dr. Libby foram revisados e são gerenciados pelas instituições Brigham and Women's Hospital and Partners HealthCare, de acordo com suas políticas de conflito de interesse. O Dr. Libby recebe apoio financeiro do Heart, Lung, and Blood Institute (1R01HL134892), da American Heart Association (18CSA34080399), do RRM Charitable Fund e do Simard Fund.

9. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol*. 08 2020;76(5):533-46.
10. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 07 2020;5(7):811-8.
11. Violi F, Cangemi R, Falcone M, Taliani G, Pieralli F, Vannucchi V, et al. Cardiovascular Complications and Short-term Mortality Risk in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis*. Jun 2017;64(11):1486-93.
12. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, Inciardi RM, Lombardi CM, Solomon S, et al. COVID 19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur J Heart Fail*. May 2020; 22(6):957-66.
13. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 03 2020;323(11):1061-9.
14. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. Mar 2020; 63(3):390-1.
15. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 11 2020;76(18):2043-55.
16. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 Sep - Oct 2020;63(5):682-9.
17. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffman J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Nov 2020;5(11):1265-73.
18. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalasvaran, Thornton G, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. Feb 2021;42(19):1866-78.
19. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Pellegrini D, Nasr A, et al. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 01 2021;77(3):314-25.
20. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, Wang FX, Wu WB, Li JX, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*. Apr 2020;48(5):773-7.
21. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 05 2020;41(19):1861-2.
22. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv*. 2020:2020.05.18.20099960.
23. Lang JP, Wang X, Moura FA, Siddiqi HK, Morrow DA, Bohula EA. A current review of COVID-19 for the cardiovascular specialist. *Am Heart J*. May 2020;226:29-44.
24. Birkeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic and Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol*. Apr 2020;75(23):2950-73.
25. Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJ, Arbous MS, Gommers DA, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 07 2020;191:145-7.
26. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. Apr 2020; 142(2):184-6.
27. Durvasula R, Wellington T, McNamara E, Watnick S. COVID-19 and Kidney Failure in the Acute Care Setting: Our Experience From Seattle. *Am J Kidney Dis*. Apr 2020; 76(1):4-6.
28. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 06 2020;16(6):308-10.
29. Aggarwal G, Lippi G, Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*. 06 2020;15(4):385-9.
30. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. Apr 2020;77(6):683-90.
31. Dong N, Cai J, Zhou Y, Liu J, Li F. End-Stage Heart Failure With COVID-19: Strong Evidence of Myocardial Injury by 2019-nCoV. *JACC Heart Fail*. 06 2020;8(6):515-7.
32. Mehra MR, Ruschitzka F. COVID-19 Illness and Heart Failure: A Missing Link? *JACC Heart Fail*. 06 2020;8(6):512-4.
33. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 05 2020;22(5):911-5.
34. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 04 2020;18(4):844-7.
35. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 05 2020;18(5):1094-9.
36. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol*. Apr 2020;92(10):1902-14.
37. Porfidi A, Pola R. Venous thromboembolism in COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 06 2020;18(6):1516-7.
38. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 05 2020;395(10234):1417-8.
39. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 09 2020;41(32):3038-44.
40. Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 - A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 01 2021;31(1):1-5.
41. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 05 2020;116(6):1097-100.
42. He L, Mäe MA, Muhl L, Sun Y, Nahar K, Liébanas EV, et al. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 - implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19. *bioRxiv*. 2020:2020.05.11.088500.
43. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 05 2020;581(7807):221-4.
44. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 03 2020;367(6485):1444-8.
45. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. Apr 2020;116(10):1666-87.
46. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*. 04 2020;176:104742.
47. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 04 2020;181(2):281-92.e6.

48. Liu T, Luo S, Libby P, Shi GP. Cathepsin L-selective inhibitors: A potentially promising treatment for COVID-19 patients. *Pharmacol Ther.* 09 2020;213:107587.
49. Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Vasculitides secondary to infections. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Mar-Apr 2006;24(2 Suppl 41):S71-81.
50. Guillevin L. Virus-induced systemic vasculitides: new therapeutic approaches. *Clin Dev Immunol.* 2004 Sep-Dec 2004;11(3-4):227-31.
51. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol.* Jul 2003;200(3):282-9.
52. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* May 2020; 383(2):120-8.
53. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 05 2020;39(5):405-7.
54. Nakamura S, Imamura T, Okamoto K. Tissue factor in neutrophils: yes. *J Thromb Haemost.* Feb 2004;2(2):214-7.
55. van der Poll T, Büller HR, ten Cate H, Wortel CH, Bauer KA, Deventer SJ, et al. Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subjects. *N Engl J Med.* Jun 1990;322(23):1622-7.
56. de Jonge E, Friederich PW, Vlasuk GP, Rote W, Vroom MB, Levi M, et al. Activation of coagulation by administration of recombinant factor VIIa elicits interleukin 6 (IL-6) and IL-8 release in healthy human subjects. *Clin Diagn Lab Immunol.* May 2003;10(3):495-7.
57. Franco RF, de Jonge E, Dekkers PE, Timmerman JJ, Spek CA, van Deventer SJ, et al. The in vivo kinetics of tissue factor messenger RNA expression during human endotoxemia: relationship with activation of coagulation. *Blood.* Jul 2000;96(2):554-9.
58. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation.* Jun 2020;141(23):1903-14.
59. Ding YQ, Wang HJ, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. [Study on etiology and pathology of severe acute respiratory syndrome]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* Jun 2003;32(3):195-200.
60. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation, and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet.* May 1997;349(9062):1391-2.
61. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol.* 06 2016;1(3):274-81.
62. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* Mar 2020; 5(7):831-40.
63. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 05 2020;395(10237):1607-8.
64. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, Parodi E, Taglietto M, Rosati S, et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics.* May 2020; 146(2):e20201711.
65. Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 06 2020;395(10239):1741-3.
66. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 06 2020;369:m2094.
67. Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D'Agostino RB, Harrington DP. Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Covid-19. *N Engl J Med.* May 2020; 382(25):2462-4.
68. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 04 2020;382(17):1653-9.
69. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* May 2020; 382(25):2441-8.
70. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* May 2020; 382(25):2431-40.
71. Lee KC, Sewa DW, Phua GC. Potential role of statins in COVID-19. *Int J Infect Dis.* Jun 2020; 96:615-7.
72. Castiglione V, Chiriaco M, Emdin M, Taddei S, Vergaro G. Statin therapy in COVID-19 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* Apr 2020; 6(4):258-9.
73. Fedson DS. Treating influenza with statins and other immunomodulatory agents. *Antiviral Res.* Sep 2013;99(3):417-35.
74. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity.* 04 2019;50(4):1007-23.
75. Agarwal S, June CH. Harnessing CAR T-cell Insights to Develop Treatments for Hyperinflammatory Responses in Patients with COVID-19. *Cancer Discov.* 06 2020;10(6):775-8.
76. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 05 2020;117(20):10970-5.
77. Lopes RD, Macedo AV, Silva PG, Moll-Bernardes R, Santos TM, Mazza L, 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.* 01 2021;325(3):254-64.
78. Rubin EJ, Longo DL, Baden LR. Interleukin-6 Receptor Inhibition in Covid-19 - Cooling the Inflammatory Soup. *N Engl J Med.* 04 2021;384(16):1564-5.
79. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Rigon MR, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 01 2021;181(1):32-40.
80. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 01 2021;181(1):24-31.
81. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 04 2021;384(16):1491-502.
82. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart J, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 01 2021;384(1):20-30.
83. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 04 2021;384(16):1503-16.
84. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* Mar 2020; 5(7):802-10.
85. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* Mar 2012;76(1):16-32.
86. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol.* Jun 2020; 108(1):17-41.
87. Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1. *Transplant Proc.* Feb 1993;25(1 Pt 2):1216-7.

88. Yuen KY, Wong SS. Human infection by avian influenza AH5N1. *Hong Kong Med J.* Jun 2005;11(3):189-99.
89. Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J Med Virol.* Feb 2005;75(2):185-94.
90. Liu Q, Zhou YH, Yang ZQ. The cytokine storm of severe influenza and development of immunomodulatory therapy. *Cell Mol Immunol.* Jan 2016;13(1):3-10.
91. Jahrling PB, Hensley LE, Martinez MJ, Leduc JW, Rubins KH, Relman DA, et al. Exploring the potential of variola virus infection of cynomolgus macaques as a model for human smallpox. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Oct 2004;101(42):15196-200.
92. Barry SM, Johnson MA, Janossy G. Cytopathology or immunopathology? The puzzle of cytomegalovirus pneumonitis revisited. *Bone Marrow Transplant.* Sep 2000;26(6):591-7.
93. Bisno AL, Brito MO, Collins CM. Molecular basis of group A streptococcal virulence. *Lancet Infect Dis.* Apr 2003;3(4):191-200.
94. Wang JM, Sica A, Peri G, Walter S, Padura IM, Libby P, et al. Expression of monocyte chemoattractant protein and interleukin-8 by cytokine-activated human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb.* 1991 Sep-Oct 1991;11(5):1166-74.
95. Dinarello CA, Ikejima T, Warner SJ, Orencole SF, Lonnemann G, Cannon JC, et al. Interleukin 1 induces interleukin 1. I. Induction of circulating interleukin 1 in rabbits in vivo and in human mononuclear cells in vitro. *J Immunol.* Sep 1987;139(6):1902-10.
96. Warner SJ, Auger KR, Libby P. Human interleukin 1 induces interleukin 1 gene expression in human vascular smooth muscle cells. *J Exp Med.* May 1987;165(5):1316-31.
97. Warner SJ, Auger KR, Libby P. Interleukin 1 induces interleukin 1. II. Recombinant human interleukin 1 induces interleukin 1 production by adult human vascular endothelial cells. *J Immunol.* Sep 1987;139(6):1911-7.
98. Warner SJ, Libby P. Human vascular smooth muscle cells. Target for and source of tumor necrosis factor. *J Immunol.* Jan 1989;142(1):100-9.
99. Loppnow H, Libby P. Adult human vascular endothelial cells express the IL6 gene differentially in response to LPS or IL1. *Cell Immunol.* Sep 1989;122(2):493-503.
100. Loppnow H, Libby P. Proliferating or interleukin 1-activated human vascular smooth muscle cells secrete copious interleukin 6. *J Clin Invest.* Mar 1990;85(3):731-8.
101. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauer MV, Urban S, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg.* 08 2020;231(2):193-203.e1.
102. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* Apr 2020; 92(11):2283-5.
103. Ulhaq ZS, Soraya GV. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect.* 06 2020;50(4):382-3.
104. Magro G. SARS-CoV-2 and COVID-19: is interleukin-6 (IL-6) the 'culprit lesion' of ARDS onset? What is there besides Tocilizumab? SGP130Fc. *Cytokine X.* May 2020;2(2):100029.
105. Liu B, Li M, Zhou Z, Guan X, Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J Autoimmun.* 07 2020;111:102452.
106. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* Mar 2020; 71(15):762-8.
107. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 03 2020;395(10229):1033-4.
108. Zheng M, Gao Y, Wang C, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* 05 2020;17(5):533-5.
109. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020;11:827.
110. Li T, Xie J, He Y, Fan H, Baril L, Qiu Z, et al. Long-term persistence of robust antibody and cytotoxic T cell responses in recovered patients infected with SARS coronavirus. *PLoS One.* Dec 2006;1(1):e24.
111. Li SS, Cheng CW, Fu CL, Chan Y, Lee M, Chan JW, et al. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation.* Oct 2003;108(15):1798-803.
112. Cui N, Zou X, Xu L. Preliminary CT findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Imaging.* May 2020;65:124-32.
113. Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, Casscells SW, Litovsky S. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(1):11-8.
114. Libby P. The Heart in COVID-19: Primary Target or Secondary Bystander? *JACC Basic Transl Sci.* May 2020;5(5):537-42.
115. Santos LA, Gois Filho PG, Silva AM, Santos JV, Santos DS, Aquino MM, et al. Recurrent COVID-19 including evidence of reinfection and enhanced severity in thirty Brazilian healthcare workers. *J Infect.* Feb 2021;82(3):399-406.
116. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, Mustin V, Ducarme M, Journe F, et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *J Intern Med.* Jan 2021.
117. Willi S, Lüthold R, Hunt A, Hanggi NV, Sejdii D, Scaff C, et al. COVID-19 Sequelae in adults aged less than 50 years: A Systematic Review. *Travel Med Infect Dis.* Feb 2021;40:101995.

