

## Relato de Caso

**Miocardite aguda associada a edema cerebral difuso em paciente com Covid-19: relato de caso\****Acute myocarditis associated with diffuse cerebral edema in a patient with Covid-19: case report***Isabella Cristina Mendes Rossa<sup>1</sup>, Gustavo Lenci Marques<sup>2</sup>, Carlos Alexandre Twardowschy<sup>3</sup>**

Rossa ICM, Marques GL, Twardowschy CA. Miocardite aguda associada a edema cerebral difuso em paciente com Covid-19: relato de caso / *Acute myocarditis associated with diffuse cerebral edema in a patient with Covid-19: case report*. Rev Med (São Paulo). 2024 jan.-fev.;103(1):e-189377.

**RESUMO:** A infecção pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), além de provocar danos graves ao sistema respiratório, pode desencadear lesões cardíacas e cerebrais. Estudos sugerem que tanto o parênquima cerebral quanto o miocárdio podem ser infectados diretamente pelo vírus. Ademais, o estado hiperinflamatório secundariamente desencadeado promove inflamação endotelial, vascular e miocárdica, instabilidade de placas, estado de hipercoagulabilidade e desbalanço eletrolítico. O presente trabalho tem como objetivo descrever o caso de uma paciente com COVID-19 com apresentação de miocardite aguda associada a edema cerebral. Tratava-se de uma paciente do sexo feminino, 44 anos, admitida com sintomas da COVID-19. Ao longo da internação, ela apresentou elevação de troponina cardíaca I, assim como hipocinesia difusa na ecocardiografia transtorácica, o que sugeriu o diagnóstico de miocardite. Em seguida, uma tomografia de crânio evidenciou edema cerebral difuso e herniação tonsilar, sendo que a paciente evoluiu com morte encefálica. O caso relatado mostra um provável impacto da miocardite sobre o sistema nervoso central, sendo possível inferir que o baixo débito pode reduzir a perfusão cerebral, provocando a piora do prognóstico, devido ao processo de resposta endógena do edema. Além disso, apresenta a possibilidade de dano direto do vírus ao miocárdio e ao parênquima cerebral, visto que esse fato poderia desencadear um desfecho de igual gravidade. Nesse sentido, existe a necessidade de outros estudos para investigação dos efeitos do SARS-CoV-2 nesses tecidos, pois não foi possível descartar a ação direta do vírus no tecido cardíaco e cerebral.

**PALAVRAS-CHAVE:** COVID-19; SARS-CoV-2; Miocardite; Edema cerebral.

**ABSTRACT:** Infection with severe acute respiratory syndrome virus 2 (SARS-CoV-2), in addition to causing serious damage to the respiratory system, can trigger heart and brain damage. Studies suggest that both the brain parenchyma and the myocardium can be directly infected by the virus. Furthermore, the secondarily triggered hyperinflammatory state promotes endothelial, vascular and myocardial inflammation, plaque instability, hypercoagulative state and electrolyte imbalance. This paper aims to describe the case of a patient with COVID-19 with acute myocarditis associated with cerebral edema. This was a 44-year-old female patient admitted with symptoms of COVID-19. During her hospital stay, she presented elevated cardiac troponin I, as well as diffuse hypokinesia on transthoracic echocardiography, which suggested the diagnosis of myocarditis. Then, a cranial tomography showed diffuse cerebral edema and tonsillar herniation, and the patient evolved with brain death. The case reported here shows a probable impact of myocarditis on the central nervous system, and it is even less possible that low output can reduce cerebral perfusion, causing a worsening of the prognosis, due to the endogenous response process of the edema. In addition, it presents the possibility of direct damage by the virus to the myocardium and brain parenchyma, since this fact could trigger an outcome of equal severity. In this sense, there is a need for further studies to investigate the effects of SARS-CoV-2 on these tissues, as it was not possible to rule out the direct action of the virus on heart and brain tissue.

**KEY WORDS:** COVID-19; SARS-CoV-2; Myocarditis; Brain edema.

\* Trabalho apresentado no 47º Congresso Paranaense de Cardiologia, o qual ocorreu entre os dias 05 e 07 de agosto de 2021, com transmissão online. Esse trabalho é integrante de um projeto denominado “COVID-19: Caracterização clínica e epidemiológica de pacientes atendidos em Curitiba-PR”

<sup>1</sup>. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. ORCID: 0000-0002-5885-7854. Email: [isabella.rossa@pucpr.edu.br](mailto:isabella.rossa@pucpr.edu.br).

<sup>2</sup>. Hospital Marcelino Champagnat, Departamento de Cardiologia. ORCID: 0000-0002-6057-0350. Email: [gustavolencimarques@gmail.com](mailto:gustavolencimarques@gmail.com)

<sup>3</sup>. Hospital Marcelino Champagnat, Departamento de Neurologia. ORCID: 0000-0003-3667-0412. Email: [carlos.twardowschy@pucpr.br](mailto:carlos.twardowschy@pucpr.br)

**Endereço para correspondência:** Isabella Cristina Mendes Rossa. Rua Capitão Amin Mosse, nº 11, Alto Boqueirão, Curitiba, Paraná, CEP: 81850-150. Email: [isabella.rossa@pucpr.edu.br](mailto:isabella.rossa@pucpr.edu.br).

## INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, uma série de casos de pneumonia de etiologia desconhecida, mas com características semelhantes a um quadro viral, surgiram em Wuhan, província de Hubei, China<sup>1</sup>. Os pesquisadores identificaram o vírus da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) como o causador desta infecção, que foi denominada COVID-19<sup>1</sup>. Pacientes infectados com SARS-CoV-2 geralmente apresentam febre, tosse e dispneia por um período de 2 a 14 dias e podem desenvolver pneumonia<sup>1</sup>. Como outros coronavírus, o SARS-CoV-2 utiliza a Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA2) como receptor de ligação ao ligante antes de entrar na célula por endocitose mediada por receptor<sup>2</sup>. O receptor ECA2 é uma proteína de membrana presente em cardiomiócitos, pneumócitos tipo 2, astrócitos e outras células<sup>3</sup>.

Além de causar danos ao sistema respiratório, o SARS-CoV-2 pode desencadear lesões cardíacas e cerebrais<sup>4</sup>. Os mecanismos de dano a esses dois sistemas não são totalmente compreendidos e são provavelmente multifatoriais<sup>3</sup>. Em alguns casos de lesão miocárdica, partículas de SARS-CoV-2 foram identificadas no miocárdio, reforçando a hipótese de cardiotoxicidade<sup>5</sup>. Em relação ao cérebro, estudos sugerem que o SARS-CoV-2 pode infectá-lo diretamente, atingindo o parênquima cerebral pelo sangue e através do sistema olfatório<sup>6</sup>. Além disso, o estado hiperinflamatório desencadeado pela COVID-19<sup>1</sup> promove inflamação vascular, instabilidade da placa, inflamação miocárdica, desequilíbrio eletrolítico e estado de hipercoagulação<sup>7</sup>, contribuindo para a ocorrência de lesão miocárdica e cerebral<sup>3</sup>.

Estudos recentes indicam que 7-14% dos pacientes com diagnóstico de COVID-19 apresentam lesão miocárdica<sup>21</sup>, e essa condição está relacionada a maiores taxas de mortalidade<sup>1,5,22</sup> e desfechos mais graves da doença<sup>5</sup>. Os casos de miocardite são raros em pacientes com diagnóstico de COVID-19, mas quando ocorre um caso de miocardite fulminante, está associada a desfechos fatais para esses pacientes<sup>6</sup>. Portanto, estudos adicionais de casos de miocardite em pacientes infectados com SARS-CoV-2 são necessários.

## OBJETIVO

Descrever curso clínico de paciente acometido por COVID-19 com apresentação de miocardite aguda associada a edema cerebral.

## MÉTODO

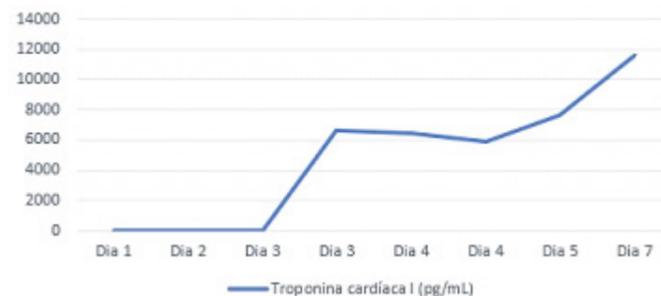
Estudo observacional descritivo. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Pontifícia Universidade do Paraná (PUCPR) com o número de parecer 3.944.734. Houve aprovação do projeto com dispensa de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## RESULTADOS

Mulher, 44 anos, procurou atendimento médico com

quadro de tosse seca, dispneia aos esforços moderados, odinofagia, prostração e mialgia. No momento da admissão, a paciente apresentava temperatura corporal de 37,1°C (afebril), pressão arterial de 128/79 mmHg, frequência cardíaca de 94 bpm e saturação de oxigênio (O<sub>2</sub>) de 96%, sendo a única alteração encontrada no exame físico estertores crepitantes em ambas as bases pulmonares. Ela tinha história de dislipidemia, para a qual estava em uso de estatina, e também apresentava sobrepeso (Índice de Massa Corporal: 27,68 kg/m<sup>2</sup>). A paciente havia sido diagnosticada com COVID-19 4 dias antes por meio do teste da reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa (RT-PCR). No primeiro dia de internação, uma tomografia computadorizada de tórax mostrou alterações pulmonares inflamatórias agudas afetando cerca de 50% do parênquima pulmonar. Os exames laboratoriais mostraram um nível de troponina I cardíaca de 4,8 pg / mL (valor de referência: menor que 11,6 pg / mL), proteína C reativa de 71,5 mg / L (valor de referência: menos que 5 mg / L) e contagens de células sanguíneas normais. No segundo dia, a paciente evoluiu com insuficiência respiratória aguda, sendo realizada intubação orotraqueal. Em seguida, o ecocardiograma transtorácico revelou fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 44%, hipocinesia difusa e aumento das dimensões do ventrículo esquerdo, sendo esses achados sugestivos de miocardite. No dia 6, a paciente apresentou melhora, com saturação de O<sub>2</sub> de 93%, acidose leve e hipercapnia permissiva na gasometria arterial. No entanto, evoluiu com instabilidade hemodinâmica por choque circulatório (pressão arterial média 55 mmHg e frequência cardíaca 125 bpm), levando à necessidade de aumento da dose de drogas vasoativas. Ela também apresentava pupilas midriáticas fixas e ausência de reflexo córneo-palpebral. No mesmo dia, o nível de troponina cardíaca I encontrado foi de 11.576,6pg / mL (valor de referência: menor que 11,6pg / mL), o maior desde o dia 1 (Figura 1). O eletrocardiograma mostrava taquicardia sinusal e ausência de sinais de isquemia miocárdica (Figura 2). A paciente foi submetida a uma tomografia computadorizada de crânio, que evidenciou redução da diferenciação entre a substância branca e a cinzenta nos hemisférios cerebrais, associada a efeito expansivo e herniação tonsilar, sendo sugestivo de edema cerebral difuso. O paciente estava sob suspeita de morte encefálica, sendo desligada a sedação e mantida a vigilância hemodinâmica, respiratória e cardiológica. A paciente não realizou os exames de Ressonância Magnética Cardiovascular e Cateterismo Cardíaco devido ao agravamento do seu quadro hemodinâmico. No sétimo dia, a paciente evoluiu a óbito.

Troponina cardíaca I (pg/mL)



\*valores de troponina não foram obtidos nos dias 6 e 8

Figura 1 - Elevação da troponina cardíaca durante a hospitalização

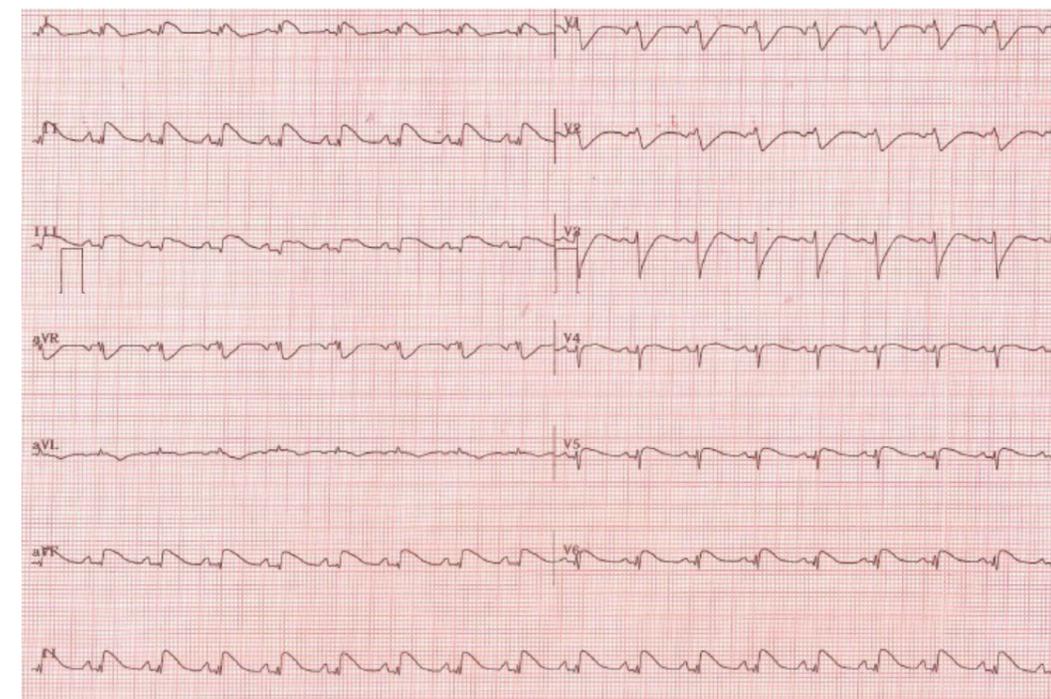


Figura 2 - Eletrocardiograma obtido no dia 6

## DISCUSSÃO

Além do envolvimento pulmonar, a infecção por SARS-CoV-2 pode comprometer a função miocárdica, desencadeando casos de miocardite aguda<sup>4,12-13</sup>. A miocardite, doença inflamatória do miocárdio, é uma das manifestações da lesão miocárdica. As infecções virais, como as infecções por enterovírus e adenovírus, são causas comuns dessa condição, que ocasiona inflamação miocárdica focal ou global, necrose e, em alguns casos, disfunção ventricular<sup>8</sup>. O diagnóstico de miocardite é baseado em vários parâmetros, visto que essa condição pode se manifestar desde uma doença subclínica até morte súbita. Os sintomas da miocardite geralmente se manifestam como dor no peito, palpitações, fadiga e síncope; entretanto, em muitos casos, testes adicionais são necessários. Aumento de marcadores de necrose miocárdica, alterações inespecíficas do segmento ST e da onda T no eletrocardiograma, hipocinesia global e derrame pericárdico no ecocardiograma, são como alterações histológicas na biópsia são utilizados como critérios para o diagnóstico de miocardite<sup>9</sup>. Além disso, na ausência de evidências de doença arterial coronariana, níveis elevados de troponina cardíaca I podem sugerir a ocorrência de miocardite, uma vez que esse marcador tem alta especificidade para esse diagnóstico<sup>9</sup>. A patogênese desse envolvimento pode refletir um processo de replicação e disseminação viral através do sistema sanguíneo ou linfático do trato respiratório. Além disso, pode estar associada ao processo infeccioso desencadeado pela SARS-CoV-2, que caracteristicamente induz uma resposta inflamatória exagerada capaz de causar lesão miocárdica<sup>10</sup>. Ademais, durante a infecção pulmonar, febre e taquicardia aumentam a demanda de oxigênio pelo tecido cardíaco. No entanto, a troca gasosa prejudicada

pelo fluxo sanguíneo contínuo para regiões pulmonares de baixa ventilação ocasiona um distúrbio ventilação-perfusão, resultando em hipoxemia sanguínea e, conseqüentemente, piora da oxigenação do tecido cardíaco<sup>11</sup>. Na paciente do caso, o diagnóstico de miocardite aguda foi obtido devido ao quadro clínico de choque circulatório, elevação de enzimas cardíacas, ausência de sinais de isquemia miocárdica no eletrocardiograma e achados sugestivos de miocardite no ecocardiograma transtorácico.

Yokoo et al.<sup>4</sup> descreveram o caso de uma paciente com diagnóstico de COVID-19, com idade superior a 80 anos, assim como história de hipertensão arterial sistêmica e acidente vascular cerebral isquêmico. Os exames laboratoriais mostraram níveis elevados de troponina T, o eletrocardiograma mostrou ausência de sinais de isquemia e o ecocardiograma mostrou fração de ejeção de 35%. Este paciente foi submetido a uma Ressonância Magnética Cardiovascular que revelou áreas de realce tardio com isquemia na parede septal da base do ventrículo esquerdo, assim como hipocinesia difusa e comprometimento da função sistólica global<sup>4</sup>. Casos de miocardite associada a COVID-19 foram relatados desde jovens até idosos. Paul et al.<sup>12</sup> descreveram o caso de um paciente de 35 anos que apresentava o sobrepeso como único risco cardiovascular. No eletrocardiograma deste paciente foram detectadas alterações na repolarização e os exames laboratoriais mostraram elevado nível de troponina cardíaca I de alta sensibilidade. A Ressonância Magnética Cardiovascular mostrou realce subepicárdico predominantemente na parede lateral e inferior, um achado típico de miocardite<sup>12</sup>. Os dois casos descritos apresentavam pacientes com risco cardiovascular pré-existente, porém a miocardite aguda associada ao COVID-19 também pode se manifestar

em pacientes sem fatores de risco cardiovascular. Inciardi et al.<sup>13</sup> publicaram caso de miocardite aguda em paciente sem risco cardiovascular, o qual apresentava elevação de troponina T, além de hipocinesia difusa e redução da ejeção ventricular ao ecocardiograma transtorácico. Nesse sentido, alterações de repolarização no eletrocardiograma, elevação da troponina cardíaca, bem como detecção de comprometimento diastólico do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma são indicativos de miocardite associada à COVID-19<sup>13,14</sup>.

Pacientes com lesão cardíaca associada à infecção por SARS-CoV-2 apresentam manifestação aguda de COVID-19 com maior gravidade, caracterizada por níveis elevados de proteína C reativa e creatinina, além de acometimento pulmonar mais intenso, quadro semelhante ao da paciente do caso<sup>13</sup>. A taxa de mortalidade também é influenciada pela lesão miocárdica associada à COVID-19, sendo superior a 50% entre os pacientes com lesão cardíaca comparada a 5% entre aqueles sem lesão<sup>14</sup>.

No presente relato de caso, além de miocardite, a paciente apresentava edema cerebral difuso. Vários mecanismos são propostos para as complicações neurológicas causadas pela COVID-19. A principal hipótese sobre a infecção direta do parênquima cerebral pelo SARS-CoV-2 baseia-se na via retrógrada hematogênica ou axonal com acúmulo viral em células endoteliais, pericitos, células inflamatórias, neurônios ou células da glia<sup>15</sup>. O dano cerebral também pode estar relacionado à pneumonia causada pelo SARS-CoV-2, pois quando o vírus passa pelo parênquima pulmonar, desencadeia acúmulo exagerado de neutrófilos, aumento da permeabilidade vascular e formação de exsudatos, levando à hipoxemia. No cérebro, a hipóxia promove aumento do metabolismo anaeróbico, causando vasodilatação e edema cerebral<sup>15</sup>. Nesse sentido, o envolvimento cerebral da paciente neste caso provavelmente ocorreu devido à hipóxia grave, que também esteve relacionada à ocorrência de choque circulatório. Além disso, a pneumonia causada pela infecção por SARS-CoV-2 causa uma resposta inflamatória exagerada conhecida como “tempestade de citocinas”<sup>1</sup>. Esse estado hiperinflamatório aparece em estágios avançados de COVID-19 grave, causando danos a vários órgãos<sup>16</sup>. O aumento

dos níveis de citocinas causa desestabilização de placas, o que pode causar a ruptura dessas, desencadeando lesões cardíacas e cerebrais<sup>16,17</sup>.

Outro ponto a ser analisado é a presença de dislipidemia como comorbidade na paciente caso. Uma metanálise de vários estudos destacou a existência de uma relação entre a presença de dislipidemia e desfechos graves do COVID-19<sup>18</sup>. Após a ocorrência de uma infecção viral, os macrófagos podem interagir com o colesterol em placas ateroscleróticas ou se envolver na ativação de um inflamassoma, aumentando a secreção de citocinas pró-inflamatórias<sup>19</sup>. Assim, a presença de dislipidemia pode causar disfunção endotelial e aumentar o risco de complicações cardiovasculares<sup>20</sup>.

## CONCLUSÃO

Além de causar complicações respiratórias, a infecção por SARS-CoV-2 pode prejudicar a função cardíaca e cerebral. A miocardite aguda, uma manifestação de lesão miocárdica, está associada a resultados mais graves de COVID-19, assim como pode levar a uma perfusão cerebral deficiente, culminando em edema e morte cerebral. Além disso, a dislipidemia tem grande influência na progressão do COVID-19 e sua presença está relacionada a desfechos mais graves da doença. O caso descrito representa o risco do acometimento cardíaco e cerebral em pacientes com COVID-19, visto que a paciente apresentou quadro de morte encefálica apenas 7 dias após a admissão hospitalar. Ademais, permanece incerto se o quadro de edema cerebral difuso esteve diretamente associado à miocardite aguda, se derivou de uma resposta inflamatória exacerbada, ou se foi ocasionado pelo dano viral direto ao parênquima cerebral. Tais constatações não puderam ser obtidas principalmente devido à ausência de realização de cateterismo cardíaco, ressonância magnética cardíaca e cerebral, assim como de análise anatomopatológica miocárdica e do parênquima cerebral. Nesse sentido, não é possível descartar a hipótese de ação direta do vírus no tecido cardíaco e cerebral, o que reforça a necessidade de novos estudos dos efeitos do SARS-CoV-2 sobre esses órgãos.

**Participação dos autores:** Isabella Cristina Mendes Rossa: escrita do artigo. Isabella Cristina Mendes Rossa: coleta de dados e revisão do artigo. Isabella Cristina Mendes Rossa, Gustavo Lenci Marques, Carlos Alexandre Twardowsky: revisão do artigo.

## REFERÊNCIAS

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen T., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80.e8. Doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Suri JS, Puvvula A, Biswas M, Majhail M, Saba L, Faa G., et al. COVID-19 pathways for brain and heart injury in comorbidity patients: A role of medical imaging and artificial intelligence-based COVID severity classification: A review. *Comput Biol Med*.

- 2020;124:103960. Doi: 10.1016/j.combiomed.2020.103960.
- Yokoo P, Fonseca EKUN, Sasdelli Neto R, Ishikawa WY, Silva MMA, Yanata E., et al. COVID-19 myocarditis: a case report. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eRC5876. Doi: 10.31744/einstein\_journal/2020RC5876.
- Hartmann C, Miggiolaro A, Motta Junior JS, Carstens LB, De Paula CBV, Grobe SF, et al. The Pathogenesis of COVID-19 Myocardial Injury: an Immunohistochemical Study of Postmortem Biopsies. [PREPRINT]. Doi: 10.21203/rs.3.rs-45192/v2.
- Garg R. Spectrum of Neurological Manifestations in Covid-19: A Review. *Neurol India*. 2020;68(3):560-72. Doi: 10.4103/0028-3886.289000.
- Prabhu SD. Cytokine-induced modulation of cardiac

- function. *Cir Res*. 2004;95(12):1140-53. Doi: 10.1161/01.RES.0000150734.79804.92.
- Esfandiarei M, McManus BM. Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis. *Annu Rev Pathol*. 2008;3(1):127-55. Doi: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151534.
- Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1526-38. Doi: 10.1056/NEJMra0800028.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420-2. Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis*. 2007;45(2):158-65. Doi: 10.1086/518849.
- Paul JF, Charles P, Richaud C, Caussin C, Diakov C. Myocarditis revealing COVID-19 infection in a young patient. *Eur Heart J Cardiovasc*. 2020;21(7):776. Doi: 10.1093/ehjci/jeaa107.
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-24. Doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
- Figueiredo Neto JA, Marcondes-Braga FG, Moura LZ, Figueiredo AM e S de, Figueiredo VM e S de, Mourilhe-Rocha R, et al. Coronavirus disease 2019 and the myocardium. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(6):1051-7. Doi: 10.36660/abc.20200373.
- Zhang H, Baker A. Recombinant human ACE2: acing out angiotensin II in ARDS therapy. *Crit Care*. 2017;21(1):305. Doi:

- 10.1186/s13054-017-1882-z.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Schoenhagen P, Tuzcu EM, Ellis SG. Plaque vulnerability, plaque rupture, and acute coronary syndromes: (Multi)-Focal manifestation of a Systemic disease process. *Circulation*. 2002;106(7):760-2. Doi: 10.1161/01.cir.0000025708.36290.05.
- Choi GJ, Kim HM, Kang H. The Potential Role of Dyslipidemia in COVID-19 Severity: an Umbrella Review of Systematic Reviews. *J Lipid Atheroscler*. 2020;9(3):435-48. Doi: 10.12997/jla.2020.9.3.435.
- Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(2):104-16. Doi: 10.1038/nri3793.
- Kim JA, Montagnani M, Chandrasekran S, Quon MJ. Role of lipotoxicity in endothelial dysfunction. *Heart Fail*. 2012;8(4):589-607. Doi: 10.1016/j.hfc.2012.06.012.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical Predictors of Mortality Due to COVID-19 Based on an Analysis of Data of 150 Patients From Wuhan, China. *Intensive Care Med* (2020) 46(5):846–8. Doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* (2020) 5:802–10. Doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.

Recebido: 10.08.2021

Aceito: 05.02.2024