



ARTICOL DE SINTEZĂ

Infecția COVID-19 și sistemul cardiovascular: conexiunea indisolubilă cu consecințe pregnante

Irina Cabac-Pogorevici^{1*}, Valeriu Revenco^{1†}

¹Disciplina de cardiologie, Departamentul medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 01.07.2020
Data acceptării spre publicare: 03.08.2020

Autor corespondent:

Irina Cabac-Pogorevici, asist. univ.

Disciplina de cardiologie

Departamentul medicină internă

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: irina.cabac@usmf.md

REVIEW ARTICLE

COVID-19 infection and the cardiovascular system: the indissoluble connection with significant consequences

Irina Cabac-Pogorevici^{1*}, Valeriu Revenco^{1†}

¹Discipline of cardiology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 01.07.2020
Accepted for publication on: 03.08.2020

Corresponding author:

Irina Cabac-Pogorevici, univ. assist.

Discipline of cardiology

Department of internal medicine

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt bd., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: irina.cabac@usmf.md

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Noul virus SARS-CoV-2, care provoacă infecția COVID-19, a atins niveluri de pandemie în luna martie 2020. În absența vaccinurilor sau a tratamentului medical curativ, COVID-19 manifestă un impact global fără precedent asupra sănătății populației, cu o afectare extinsă a multiplor organe și sisteme, implicarea sistemului cardiovascular fiind indiscutabilă, însă incomplet elucidată și necesitând o studiere minuțioasă.

Ipoteza de cercetare

Elucidarea impactului infecției cu noul virus SARS-CoV-2 asupra sistemului cardiovascular.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Identificarea implicării diferitor compartimente ale sistemului cardiovascular în cadrul COVID-19, aprecierea conexiunilor fiziopatologice și hemodinamice ale infecției virale cu factorii de risc cardiovascular, ar sugera corelația strânsă între viremie și modificările morfologice și hemodinamice la nivelul sistemului cardiovascular

What is not known yet, about the topic

The new SARS-CoV-2 virus, that causes COVID-19 infection, reached pandemic levels in March 2020. In the absence of vaccines or curative medical treatment, COVID-19 has an unprecedented global impact on the health of the population, with extensive damage of multiple organs and systems, the involvement of the cardiovascular system being undoubted, but incompletely elucidated and requiring a thorough study.

Research hypothesis

Elucidating the impact of infection with the new SARS-CoV-2 virus on the cardiovascular system.

Article's added novelty on this scientific topic

Identifying the implications of different compartments of the cardiovascular system in COVID-19, assessing the pathophysiological and hemodynamic connections of the viral infection with cardiovascular risk factors would suggest a strong correlation between viremia and morphological and hemodynamic changes in the cardiovascular system.

Rezumat

Introducere. COVID-19 este cauzat de un nou betacoronavirus numit oficial de OMS drept SARS-CoV-2. Coronavirurile sunt virusuri cu acid ribonucleic cu o singură catenă (ARN), cu proiecții de suprafață, care corespund proteinelor *spike* de suprafață. Virusul SARS-CoV-2, care provoacă infec-

Abstract

Introduction. COVID-19 is caused by a new beta-coronavirus, officially named by the WHO as SARS-CoV-2. Coronaviruses are single-stranded ribonucleic acid (RNA) viruses with surface projections that correspond to surface spike proteins. The SARS-CoV-2 virus that causes COVID-19 infec-

ția COVID-19, a atins niveluri de pandemie în luna martie 2020. În absența vaccinurilor sau a tratamentului medical curativ, COVID-19 manifestă un impact global fără precedent asupra sănătății publice și a serviciilor medicale. SARS-CoV-2 nu provoacă doar pneumonie virală, dar are implicații majore asupra sistemului cardiovascular.

Material și metode. A fost studiată literatura științifică referitoare la infecția cu noul virus SARS-CoV-2, care provoacă infecția COVID-19, și implicațiile cardiovasculare ale acesteia. Materialul a fost sintetizat în baza articolelor internaționale, în limba engleză – studii randomizate, de cohortă, cazuri clinice, publicate pe parcursul ultimului an și câteva articole mai vechi publicate în ultimii 3 ani. Articolele au fost selectate din bazele de date *PubMed* și *Springer Link* după cuvintele cheie: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „cardiovascular system”, „cardiac disease”, „myocarditis”, „arrhythmia”, „hypertension”, „acute coronary syndrome”, „chronic cardiac damage”. Informația este prezentată sub formă de sinteză narativă.

Rezultate. Pacienții cu factori de risc cardiovasculari, precum și pacienții cu boli cardiovasculare stabilite și boli cerebrovasculare au fost identificați ca fiind populații deosebit de vulnerabile, cu morbiditate și mortalitate crescută atunci când suferă de COVID-19. O proporție considerabilă a pacienților pot dezvolta leziuni cardiace în contextul COVID-19, care oferă un risc crescut de mortalitate intraspitalicească. Pe lângă complicațiile trombotice arteriale și venoase, ce se prezintă ca sindroame coronariene acute (SCA) și tromboembolisme venoase (TEV), miocardita joacă un rol important în dezvoltarea insuficienței cardiace (IC) acute. De asemenea, a fost raportată o gamă largă de aritmii care complică evoluția COVID-19, incluzând potențialele efecte pro-aritmice ale tratamentului COVID-19 și patologiile asociate.

Concluzii. Sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2), care provoacă boala coronavirus 2019 (COVID-19), a atins niveluri de pandemie. Pacienții cu factori de risc cardiovasculari și boli cardiovasculare stabilite, reprezintă o populație vulnerabilă atunci când suferă de COVID-19, prezentând un risc crescut de morbiditate și mortalitate.

Cuvinte cheie: infecția COVID-19, mecanisme patofiziologice, leziune cardiacă acută, patologie cardiovasculară cronică.

Introducere

Virusul SARS-CoV-2, care provoacă infecția COVID-19, a atins niveluri de pandemie în luna martie 2020. În absența vaccinurilor sau a tratamentului medical curativ, COVID-19 manifestă un impact global fără precedent asupra sănătății publice și a serviciilor medicale. Datorită creșterii neașteptate a necesității unei capacități mai mari de unități de terapie intensivă (UTI), cu posibilitatea de a oferi suport respirator și ventilație mecanică, redistribuirea temporară și reorganizarea resurselor din spitale, au devenit necesare cu consecințe semnificative pentru toate specialitățile medicale. În plus,

tion reached pandemic levels in March 2020. In the absence of vaccines or curative medical treatment, COVID-19 has an unprecedented global impact on public health and health services. SARS-CoV-2 not only causes viral pneumonia, but also has major implications for the cardiovascular system.

Material and methods. The scientific publications concerning the new SARS-CoV-2 virus, that causes the COVID-19 infection and its cardiovascular implications, has been studied. The material was synthesized based on international articles, in English – implying randomized trials, cohort studies, clinical cases, published during the last year and some older articles published in the last 3 years. The articles were selected from the *PubMed* and *Springer Link* databases by keywords: “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “cardiovascular system”, “cardiac disease”, “myocarditis”, “arrhythmia”, “hypertension”, “acute coronary syndrome”, “chronic cardiac injury”. The information is presented in the form of a narrative review.

Results. Patients with cardiovascular risk factors, as well as the patients with established cardiovascular disease and cerebrovascular disease, have been identified as particularly vulnerable populations, with increased morbidity and mortality when suffering from COVID-19. A considerable proportion of patients may develop heart damage in the context of COVID-19, which provides an increased risk of in-hospital mortality. In addition to arterial and venous thrombotic complications, which present as acute coronary syndromes (ACS) and venous thromboembolisms (VTE), myocarditis plays an important role in the development of acute heart failure (HF). A wide range of arrhythmias, which complicates the evolution of COVID-19, has also been reported, including the potential pro-arrhythmic effects of COVID-19 treatment and associated pathologies.

Conclusions. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causing coronavirus disease 2019 (COVID-19), has reached pandemic levels. Patients with established cardiovascular risk factors and cardiovascular disease are a vulnerable population when suffering from COVID-19, with an increased risk of morbidity and mortality.

Key words: COVID-19 infection, pathophysiological mechanisms, acute heart injury, chronic cardiovascular pathology.

Introduction

The SARS-CoV-2 virus, that causes COVID-19 infection, reached pandemic levels in March 2020. In the absence of vaccines or curative medical treatment, COVID-19 has an unprecedented global impact on public health and health services. Due to the unexpected increase in the need for a larger capacity of intensive care units (ICUs) with the possibility of providing respiratory support and mechanical ventilation, it had become imperative the temporary redistribution and reorganization of hospital resources with significant consequences for all medical specialties. Thus,

măsurile de protecție împotriva SARS-CoV-2 au o importanță deosebită pentru personalul din domeniul ocrotirii sănătății în contact direct cu pacienții care suferă de COVID-19, precum și pentru pacienții consultați în condiții de ambulator și cei spitalizați fără infecție. Având în vedere resursele limitate de asistență medicală, furnizorii de servicii medicale se confruntă cu considerente etice cu privire la modul în care se acordă prioritate accesului la îngrijiri pentru pacienții individuali, precum și acordarea de îngrijiri pentru COVID-19, fără a neglija alte situații de urgență cu risc vital. De remarcat faptul, că testele de detectare a virusului la pacienții asimptomatici și simptomatici au limitări importante în ceea ce privește sensibilitatea și specificitatea și vor fi completate de teste pentru anticorpi, pentru identificarea celor deja infectați. SARS-CoV-2 nu provoacă numai pneumonie virală, dar are implicații majore asupra sistemului cardiovascular (CV). Pacienții cu factori de risc CV, inclusiv sexul masculin, vârsta înaintată, diabetul, hipertensiunea arterială și obezitatea, precum și pacienții cu boli cardiovasculare (BCV) stabilite și boli cerebrovasculare au fost identificați, ca fiind populații deosebit de vulnerabile, cu morbiditate și mortalitate crescută atunci când suferă de COVID-19 [1]. O proporție considerabilă a pacienților pot dezvolta leziuni cardiace în contextul COVID-19, care oferă un risc crescut de mortalitate intraspitalicească. Pe lângă complicațiile trombotice arteriale și venoase, ce se prezintă ca sindroame coronariene acute (SCA) și tromboembolisme venoase (TEV), miocardita joacă un rol important în dezvoltarea insuficienței cardiace (IC) acute. De asemenea, a fost raportată o gamă largă de aritmii care complică evoluția COVID-19, incluzând potențialele efecte pro-aritmice ale tratamentului COVID-19 și patologii asociate. Datorită redistribuirii resurselor de asistență medicală, accesul la tratamentul de urgență, inclusiv terapia de reperfuție, poate fi afectat într-o oarecare măsură, în funcție de gravitatea epidemiei la nivel local. Acest lucru este agravat și de îngrijorarea crescândă cu privire la prezentarea întârziată a urgențelor CV, deoarece pacienții sunt mai rezervați în solicitarea asistenței medicale în timpul pandemiei.

Material și metode

A fost studiată literatura științifică referitoare la infecția cu noul virus SARS-CoV-2, care provoacă infecția COVID-19 și implicațiile cardiovasculare ale acestuia. Materialul a fost sintetizat în baza articolelor internaționale, în limba engleză – studii randomizate, de cohortă, cazuri clinice, publicate pe parcursul ultimului an și câteva articole mai vechi publicate în ultimii 3 ani. Articolele au fost selectate din bazele de date *PubMed* și *Springer Link* după cuvintele cheie: „SARS-CoV-2”, „COVID-19”, „cardiovascular system”, „cardiac disease”, „myocarditis”, „arrhythmia”, „hypertension”, „acute coronary syndrome”, „chronic cardiac damage”. Informația este prezentată sub formă de sinteză narativă.

După examinarea titlurilor articolelor obținute, au fost selectate doar lucrările ce conțineau informații relevante de infecția COVID-19 și interconexiunea acesteia cu patologii

protection measures against SARS-CoV-2 are of particular importance for healthcare professionals in direct contact with patients with COVID-19, as well as for outpatients and those hospitalized without infection. Given the limited resources of healthcare system, health care providers face ethical considerations about how to prioritize access to care for individual patients, as well as the provision of care for COVID-19, without neglecting other situations of care or life-threatening emergency. It should be noted that testing methods in asymptomatic and symptomatic patients have important limitations in terms of sensitivity and specificity and should be complemented by antibody tests to identify the infected subjects.

SARS-CoV-2 not only causes viral pneumonia, but has major implications for the cardiovascular system (CV). Patients with CV risk factors, including male gender, old age, diabetes, hypertension and obesity, as well as patients with established cardiovascular disease (CVD) and cerebrovascular disease were identified as particularly vulnerable populations, with increased morbidity and mortality then when suffering from COVID-19 [1]. A considerable proportion of patients may develop heart damage in the context of COVID-19, which provides an increased risk of in-hospital mortality. In addition to arterial and venous thrombotic complications, which present as acute coronary syndromes (ACS) and venous thromboembolisms (VTE), myocarditis plays an important role in the development of acute heart failure (HF). A wide range of arrhythmias complicating the evolution of COVID-19 has also been reported, including potential pro-arrhythmic effects of COVID-19 treatment and associated pathologies. Due to the redistribution of healthcare resources, access to emergency treatment, including reperfusion therapy, may be affected to some extent, depending on the severity of the epidemic at the local level. This is exacerbated by growing concern about the delayed presentation of CV emergencies, as patients are more reluctant to seek medical care during the pandemic period.

Material and methods

The scientific publications dedicated to the new SARS-CoV-2 virus, that causes COVID-19 infection and its cardiovascular implications, has been studied. The material was synthesized based on international articles, in English – randomized clinical trials, cohort studies, clinical cases, published during the last year and some older articles published in the last 3 years. The articles were selected from the *PubMed* and *Springer Link* databases by keywords: “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “cardiovascular system”, “cardiac disease”, “myocarditis”, “arrhythmia”, “hypertension”, “acute coronary syndrome”, “chronic cardiac injury”. The information is presented in the form of a narrative review.

After analysing the titles of the obtained articles, only the works containing relevant information about COVID-19 infection and its interconnections with cardiovascular pathologies, were selected. Duplicate publications, those that

cardiovasculare. Publicațiile duplicate, cele care nu au corespuns scopului lucrării și nu au prezentat date sau surse de date credibile, au fost excluse din lista publicațiilor generate de motorul de căutare.

Rezultate

Noul focar de coronavirus COVID-19, raportat pentru prima dată la 8 Decembrie 2019, în provincia Hubei din China, a fost desemnat pandemic de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) la 11 martie 2020. Această boală, recunoscută ca o infecție cu un nou betacoronavirus de Dr. Zhang Jixian de la Spitalul Provincial Hubei de medicină occidentală Chineză și Vestică Integrată, s-a răspândit exponențial în aproape toate țările din întreaga lume. Epicentrul s-a mutat din China în Europa în lunile februarie / martie 2020 și apoi în SUA în martie / aprilie 2020. Pandemia de COVID-19 are multiple consecințe medicale, psihologice și socio-economice. COVID-19 reprezintă, probabil, cea mai mare amenințare cu care se confruntă societățile în secolul XXI. Prin urmare, înțelegerea fiziopatologiei, implicațiilor sale clinice și dezvoltarea de noi strategii de prevenție și tactici terapeutice, au o importanță primară. Pe baza examinării datelor disponibile în bazele de date publice, riscul de infecție și mortalitate crește odată cu înaintarea vârstei și prezintă dimorfism sexual. Persoanele în vârstă, de sex masculine, reprezintă cel mai mare risc de infecție, precum și de deces. În ciuda tropismului pentru plămâni a virusului, unde provoacă pneumonită interstițială, în cele mai grave cazuri se dezvoltă insuficiență poliorganică majoră.

Sistemul cardiovascular pare să aibă interacțiuni complexe cu COVID-19. Multiple rapoarte publicate, evidențiază vătămarea miocardului în 20-40% din cazurile spitalizate care se manifestă ca dureri toracice cardiace, uneori fulminante, insuficiență cardiacă, aritmii cardiace și moarte cardiacă. Cu adevărat, simptomele de dureri toracice cardiace și palpitații fiind principalele acuze la prezentare la unele categorii de pacienți [1-4].

În timp ce COVID-19 este nediscriminatoriu, implicând atât persoane sănătoase, cât și pe cele cu comorbidități, aproximativ jumătate din cei internați în spitale din provincia Hubei cu COVID-19 au avut comorbidități cunoscute. Numărul de pacienți cu afecțiuni comorbide a constituit aproximativ două treimi dintre cei care au necesitat terapie intensivă sau care nu au supraviețuit. Pacienții cu afecțiuni CV preexistente (hipertensiune arterială în special) au avut cea mai mare morbiditate (10,5%) în urma infecției [5, 6]. Comorbiditățile non-CV, inclusiv diabetul zaharat, patologiile pulmonare și obezitatea sunt, de asemenea, predictorii majori ai prognosticului nefavorabil. În mod similar, în analiza recentă a 5700 de pacienți spitalizați cu COVID-19 în zona New York City, comorbidități comune au fost hipertensiunea arterială (57%), obezitatea (42%) și diabetul (34%) [7]. Aceste aspecte subliniază importanța și necesitatea evaluării și tratamentului multidisciplinar, inclusiv CV în evaluare și terapie, pentru a reduce mortalitatea pe parcursul pandemiei COVID-19 [8].

Un studiu chinez a analizat 72.314 fișe ale pacienților care,

did not correspond to the purpose of the paper and did not present credible data or data sources, were excluded from the list of publications generated by the search engine.

Results

The new outbreak of coronavirus COVID-19, first reported on December 8, 2019, in China's Hubei Province, was designated pandemic by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. This disease, recognized as an infection with a new betacoronavirus by Dr. Zhang Jixian in Hubei Provincial Hospital of Chinese and Western Integrated Medicine, has spread exponentially in almost all countries around the world. The epicenter moved from China to Europe in February / March 2020 and then to the USA in March / April 2020. The COVID-19 pandemic has multiple medical, psychological and socio-economic consequences. COVID-19 is probably the biggest threat facing societies in the 21st century. Therefore, understanding the pathophysiology, clinical implications and developing new prevention strategies and therapeutic tactics are of primary importance. Based on the examination of data available in public databases, the risk of infection and mortality increases with age and shows sexual dimorphism. Elderly men are at the highest risk of infection as well as of death. Despite the lung tropism of the virus, where it causes interstitial pneumonitis, in the most severe cases multiple organ failure develops.

The cardiovascular system appears to have complex interactions with COVID-19. Multiple published reports highlight myocardial injury in 20-40% of hospitalized cases that manifest as chest pain, sometimes fulminant, heart failure, heart arrhythmias and cardiac death. Indeed, the symptoms of chest tightness and palpitations being the main complaints at presentation in some categories of patients [1-4].

While COVID-19 is non-discriminatory, involving both healthy people and those with comorbidities, about half of those hospitalized in Hubei Province with COVID-19 had known comorbidities. The number of patients with comorbid conditions accounted for about two-thirds of those who required intensive care or did not survive. Patients with pre-existing CV conditions (especially hypertension) had the highest morbidity (10.5%) following the infection [5, 6]. Non-CV comorbidities, including diabetes, lung disease and obesity are also major predictors of the unfavorable prognosis. Similarly, in the recent analysis of 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area, the common comorbidities were hypertension (57%), obesity (42%) and diabetes (34%) [7]. These issues underline the importance and need for multidisciplinary assessment and treatment, including CV approach in assessment and therapy, to reduce mortality during the COVID-19 pandemic [8].

A Chinese study analysed 72.314 patient records, representing 44.672 (61.8%) confirmed cases, 16.186 (22.4%) suspected cases and 889 (1.2%) asymptomatic cases [5]. Of the cases confirmed in this study, 12.8% had hypertension, 5.3% diabetes and 4.2% CVD [5]. Strikingly, these numbers

au reprezentat 44.672 (61,8%) cazuri confirmate, 16.186 (22,4%) cazuri suspecte și 889 (1,2%) cazuri asimptomatice [5]. Dintre cazurile confirmate în acest studiu, 12,8% au avut hipertensiune arterială, 5,3% diabet și 4,2% BCV [5]. În mod izbitor, aceste cifre sunt mai mici decât prevalența factorilor de risc CV la populația tipică din China, dar este important de menționat, că acestea nu sunt ajustate pentru vârstă și în 53% din cazuri au lipsit datele despre comorbidități [9]. În analiza retrospectivă timpurie, bazată pe date de la 138 de pacienți din Wuhan, China, aproximativ 50% dintre pacienții cu infecție cu COVID-19 au avut una sau mai multe comorbidități [10]. La pacienții internați cu infecții severe COVID-19, proporția comorbidităților a fost de până la 72% [10]. Rămâne vag dacă diabetul, hipertensiunea arterială și BCV sunt legate cauzal sau asociate vârstei [11]. Cu toate acestea, un mesaj important este faptul că pacienții care dezvoltă boală severă sunt mai vulnerabili din cauza comorbidităților, inclusiv BCV.

Verity *et al.* [11] au estimat că raportul de fatalitate a cazurilor din China (ajustat pentru demografie) a fost de 1,38%, dar estimarea cazului de fatalitate depinde foarte mult de strategia de testare a cazurilor care nu sunt grave, deoarece multe cazuri rămân neverificate. Cazul-fatalitate este cel mai mare la grupele de vârstă mai mare: raportul de fatalitate a cazurilor a fost de 0,32 la pacienții cu vârsta <60 ani, comparativ cu 6,4% la pacienții cu vârsta peste >60 de ani [11]. În Italia, fatalitatea a variat de la 0% sub vârsta de 30 de ani la 3,5% pentru vârsta 60-69 ani și 20% peste 80 de ani [12]. Acest lucru subliniază faptul că creșterea vârstei este un factor important de risc pentru cursul sever al infecțiilor cu COVID-19. BCV subiacentă este, de asemenea, asociată cu un risc mai mare pentru o infecție severă cu COVID-19. Cu toate acestea, într-un studiu de cohortă retrospectivă a 72.314 cazuri în China pacienții cu comorbidități CV au avut un risc de mortalitate de cinci ori mai mare (10,5%), fără ajustarea pentru vârstă [13]. Analizele multinaționale de cohortă vor oferi mai multe informații cu privire la prevalența și riscul de comorbidități CV în infecția cu COVID-19. Există multiple mecanisme potențiale care explică motivul pentru care cursul bolii este mai sever la pacienții cu factori de risc CV subiacenți și BCV [14].

Manifestările cardiovasculare și evoluția clinică a infecției cu COVID-19

Focarele anterioare de coronavirus, cum ar fi sindromul respirator acut sever (SARS) și sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS) au fost asociate cu o povară semnificativă de comorbidități și complicații CV [14, 15]. Complicațiile cardiace frecvente în SARS au fost hipertensiunea, miocardita, aritmiile și moartea cardiacă subită (MCS) [16, 17]. Evaluările în pacienților cu SARS au evidențiat modificări electrocardiografice, afectare diastolică subclinică a ventriculului stâng (VS) și creșterea troponinelor cardiace, în timp ce MERS a fost asociat cu miocardită și IC [16].

Infecția cu COVID-19 pare să aibă manifestări cardiace comparabile. Autopsiile pacienților cu COVID-19 au eviden-

are lower than the prevalence of CV risk factors in the typical Chinese population, but it is important to note that they are not age-adjusted and in 53% of cases comorbidity data were missing [9]. In early retrospective analysis based on data from 138 patients in Wuhan, China, approximately 50% of patients with COVID-19 infection had one or more comorbidities [10]. In hospitalized patients with severe COVID-19 infections, the proportion of comorbidities was up to 72% [10]. It remains vague whether diabetes, hypertension and CVD are causally linked or associated with age [11]. However, an important message is that patients who develop severe disease are more vulnerable due to comorbidities, including CVD.

Verity *et al.* [11] estimated that the fatality ratio in China (adjusted for demographics) was 1.38%, but the estimation of the fatality case depends very much on the non-severe case testing strategy, as many cases remain unverified. The fatality case is the highest in the older age groups: the fatality ratio of the cases was 0.32 in patients aged <60 years, compared to 6.4% in patients over >60 years [11]. In Italy, fatality ranged from 0% under the age of 30 to 3.5% for the age of 60-69 years and 20% over the age of 80 [12]. This highlights the fact that increasing age is an important risk factor for the severe course of COVID-19 infections. The underlying CVD is also associated with an increased risk of severe COVID-19 infection. However, in a retrospective cohort study of 72.314 cases in China, patients with CV comorbidities had a five-fold higher risk of mortality (10.5%) without age adjustment [13]. Multinational cohort assay will provide more information on the prevalence and risk of CV comorbidities in COVID-19 infection. There are multiple potential mechanisms that explain why the course of the disease is more severe in patients with underlying CV and CV risk factors [14].

Cardiovascular manifestations and clinical presentation of the COVID-19 patient

Previous outbreaks of coronaviruses, such as severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS) have been associated with a significant burden of comorbidities and CV complications [14, 15]. Common cardiac complications in SARS were hypotension, myocarditis, arrhythmias, and sudden cardiac death (SCD) [16, 17]. Workup in patients with SARS revealed electrocardiographic changes, subclinical left ventricular (LV) diastolic impairment, and increased cardiac troponins, while MERS was associated with myocarditis and HF [16].

COVID-19 infection appears to have comparable cardiac manifestations. Autopsies of patients with COVID-19 revealed myocardial infiltration by interstitial mononuclear inflammatory cells [18]. COVID-19 infections are associated with elevated levels of cardiac biomarkers due to myocardial injury. Myocardial lesions and elevated levels of biomarkers are likely to be associated with myocarditis and infection-induced ischemia [19]. In a study by Shi *et al.* [20] in 416 patients of whom 57 died, heart damage was a common finding (19.7%).

țiat infiltrarea miocardului de către celulele inflamatorii mononucleare interstițiale [18]. Infecțiile cu COVID-19 sunt asociate cu niveluri crescute ale biomarkerilor cardiaci din cauza leziunii miocardice. Este probabil ca leziunile miocardice și nivelurile crescute de biomarkeri să fie asociate cu miocardită și ischemie indusă de infecție [19]. Într-un studiu realizat de Shi *et al.* [20] la 416 pacienți dintre care 57 au decedat, afectarea cardiacă a fost o constatare comună (19,7%). Din rândurile pacienților decedați 10,6% se prezentau cu boala arterelor coronare (BAC), 4,1% cu IC și 5,3% cu boli cerebrovasculare [20]. La analizele ajustate multivariabile, leziunea cardiacă a fost asociată în mod semnificativ și independent cu mortalitatea ([RR]: 4,26) [20]. În mod similar, într-un studiu realizat de Guo *et al.* [21], nivelurile crescute de troponină T din cauza leziunilor cardiace au fost asociate cu o mortalitate semnificativ mai mare. Acești pacienți aveau probabilitate mai înaltă să fie bărbați, să fie mai în vârstă și să aibă multiple comorbidități, cum ar fi hipertensiunea arterială și BAC [20]. Infecțiile severe cu COVID-19 sunt, de asemenea, potențial asociate cu aritmii cardiace, cel puțin parțial din cauza miocarditei coexistente infecției [10].

Pe lângă complicațiile acute, infecția cu COVID-19 poate fi, de asemenea, asociată cu un risc CV crescut pe termen lung. Este bine stabilit că, la pacienții cu pneumonie, hipercoagulabilitatea și activitatea inflamatorie sistemică pot persista o perioadă îndelungată [14]. Mai mult, studiile de urmărire a epidemiei SARS au demonstrat că pacienții cu istoric de infecție cu SARS-coronavirus au avut adesea hiperlipidemie, anomalii ale sistemului CV sau tulburări ale metabolismului glucidic [14, 16]. Cu toate acestea, SARS a fost tratat cu metilprednisolon, care ar putea fi explicația perturbărilor pe termen lung a metabolismului lipidic, mai probabil decât o consecință a infecției în sine [18]. Până în prezent nu sunt cunoscute efecte pe termen lung ale infecției cu COVID-19, însă aceste consecințe ale infecției SARS-coronavirus justifică supravegherea pacienților cu COVID-19 recuperați.

Mecanismele fiziopatologice ale afectării sistemului cardiovascular în contextul infecției COVID-19

COVID-19 este cauzat de un nou betacoronavirus, numit oficial de OMS drept SARS-CoV-2. Coronavirusurile sunt virusuri cu acid ribonucleic cu o singură catenă (ARN), cu proiecții de suprafață care corespund proteinelor *spike* de suprafață. SARS-CoV-2 este foarte virulentă, iar capacitatea de transmisie este mai mare decât virusul SARS anterior (focarul din 2003), cu abundență ridicată la persoanele infectate (până la un miliard de exemplare ARN per ml de spută) și stabilitate pe termen lung pe suprafețe contaminate [22]. SARS-CoV-2 este mai stabil pe plastic și oțel inoxidabil, decât pe cupru și carton, iar virusul viabil a fost detectat până la 72 de ore de la aplicarea pe aceste suprafețe [22]. În timp ce infecțiozitatea SARS-CoV-2 este mai mare decât cea a gripei sau a SARS-coronavirusului, sunt necesare mai multe date pentru evaluarea exactă [23]. Transmiterea are loc, în primul rând, printr-o combinație de răspândire prin picături și contact direct și indirect și poate fi, de asemenea, transmisă în aer. Perioada de incubație virală este de 2-14 zile, (mai frec-

Among the deceased patients, 10.6% presented with coronary artery disease (CAD), 4.1% with HF and 5.3% with cerebrovascular disease [20]. In adjusted multivariate analyses, cardiac injury was significantly and independently associated with mortality ([HR]: 4.26) [20]. Similarly, in a study by Guo *et al.* [21], elevated troponin T levels due to heart injury have been associated with significantly higher mortality. These patients were more likely to be male, older, and have multiple comorbidities, such as high blood pressure and CAD [20]. Severe COVID-19 infections are also potentially associated with cardiac arrhythmias, at least partially due to coexisting myocarditis infection [10].

In addition to acute complications, COVID-19 infection may also be associated with an increased long-term CV risk. It is well established that in patients with pneumonia, hypercoagulability and systemic inflammatory activity may persist for a long time [14]. Moreover, follow-up studies of the SARS epidemic have shown that patients with a history of SARS-coronavirus infection often had hyperlipidaemia, abnormal CV system or disorders of glucose metabolism [14, 16]. However, SARS has been treated with methylprednisolone, which could be the explanation for long-term dysregulation of lipid metabolism, more likely than a consequence of the infection itself [18]. The long-term effects of COVID-19 infection are not known yet, but these consequences of SARS-coronavirus infection justify the surveillance of recovered COVID-19 patients.

Pathophysiological mechanisms of cardiovascular damage in the context of COVID-19 infection

COVID-19 is caused by a new beta-coronavirus officially named by the WHO as SARS-CoV-2. Coronaviruses are single-stranded ribonucleic acid (RNA) viruses with surface projections that correspond to surface spike proteins. SARS-CoV-2 is highly virulent and has a higher transmission capacity than the previous SARS virus (2003 outbreak), with high abundance in infected individuals (up to one billion RNA specimens per ml of sputum) and long-term stability on contaminated surfaces [22]. SARS-CoV-2 is more stable on plastic and stainless steel than on copper and cardboard, and the viable virus was detected up to 72 hours after application on these surfaces [22]. While the infectivity of SARS-CoV-2 is higher than that of influenza or SARS-coronavirus, more data are needed for accurate assessment [23]. Transmission occurs primarily through a combination of droplet spreading and direct and indirect contact and can also be transmitted through the air. The viral incubation period is 2-14 days, (more often 3-7 days) [24]. Patients are contagious during the latency period. SARS-CoV-2 can be initially detected 1-2 days before the onset of upper respiratory tract symptoms. Mild cases were found to have early viral clearance, with 90% of these patients repeatedly testing the reverse transcriptase chain polymerization (RT-PCR) reaction until day 10 after onset. On the contrary, all severe cases were positive on the 10th day after onset and even afterwards [25]. The mean duration of viral spread was 20 days (range: 17-

vent 3-7 zile) [24]. Pacienții sunt contagioși în perioada de latență. SARS-CoV-2 poate fi inițial detectat cu 1-2 zile înainte de debutul simptomelor tractului respirator superior. S-a constatat că cazurile ușoare au un *clearance* viral precoce, 90% dintre acești pacienți, testând în mod repetat negativ reacția de polimerizare în lanț pentru revers transcriptază (RT-PCR) până la ziua a 10-a după debut. Dimpotrivă, toate cazurile severe au fost pozitive în ziua a 10-a de la debut și chiar după acest termen [25]. Durata medie răspândirii a virale a fost de 20 de zile (intervalul: 17–24 zile) la supraviețuitori [26]. Cea mai lungă durată observată a eliminării virusului la supraviețuitori a fost de 37 de zile [26].

Receptorul gazdă, prin care SARS-CoV-2 intră în celule pentru a declanșa infecția, este enzima de conversie a angiotensinei 2 (ECA2) [27, 28]. ECA2 este o proteină multifuncțională. Rolul său fiziologic primar este conversia enzimatică a angiotensinei (Ang) II în Ang-(1-7) și Ang I în Ang-(1-9), care sunt peptide protectoare pentru sistemul CV [29]. Cu toate acestea, în contextul COVID-19, ECA2 este, de asemenea, implicată în SARS prin funcția sa de receptor al coronavirusului [30]. Legarea proteinei *spike* SARS-CoV-2 la ECA2 facilitează intrarea virusului în celulele epiteliale din alveolele pulmonare, unde este exprimat puternic prin procese care implică proteina transmembranară serină 2 asociată suprafeței celulare (TMPRSS2) [31]. În cadrul citoplasmei celulelor gazdă, ARN-ul genomului viral este eliberat și se reproduce, ducând la un ARN genomic nou format, care este procesat în vezicule, conținând virioni ce se contopesc cu membrana celulară pentru a elibera virusul. SARS-CoV-2 este răspândit în principal prin tractul respirator prin picături, secreții respiratorii și contact direct. SRA / ECA2 pare să fie perturbat de infecția cu SARS-CoV-2, care probabil joacă un rol patogen în leziunile pulmonare severe și insuficiența respiratorie în COVID-19 [32]. În plus, pe lângă plămâni, ECA2 este foarte exprimată în țesutul cardiac, vasele sanguine și tractul gastro-intestinal [33, 34]. COVID-19 este în primul rând o boală respiratorie, dar mulți pacienți prezintă și BCV, inclusiv hipertensiune arterială, leziuni cardiace acute și miocardită [15, 35]. Aceste fenomene pot fi secundare afectării pulmonare, deoarece leziunea pulmonară acută în sine duce la creșterea sarcinii cardiace și poate fi problematică în special la pacienții cu IC preexistentă. BCV pot fi, de asemenea, un fenomen primar, având în vedere rolul patofiziologic important al SRA / ECA2 în sistemul CV și faptul că ECA2 este exprimată la nivel de cord, celulele vasculare și pericite [36].

Dereglarea activității sistemului imun și patologia cardiovasculară în COVID-19

Mecanismele inflamatorii și activarea răspunsurilor imune, stau la baza unei game largi de BCV, inclusiv ateroscleroză, IC și hipertensiune arterială [37, 38]. Aceste perturbări pot avea diferite grade de exprimare în infecția COVID-19. În primul rând, un receptor prin care SARS-CoV-2 poate intra în celule este un grup de diferențiere 209 (CD209) [39]. CD209 este exprimat în macrofage care promovează invazia virusului în celulele imune din țesuturile cardiace și vascula-

24 days) in survivors [26]. The longest observed duration of virus clearance in survivors was 37 days [26].

The host receptor through which SARS-CoV-2 enters cells to trigger infection is the angiotensin 2 converting enzyme (ACE2) [27, 28]. ACE2 is a multifunctional protein. Its primary physiological role is the enzymatic conversion of angiotensin (Ang) II to Ang-(1-7) and Ang I to Ang-(1-9), which are protective peptides for the CV system [29]. However, in the context of COVID-19, ACE2 is also involved in SARS through its coronavirus receptor function [30]. Binding of the SARS-CoV-2 spike protein to ACE2 facilitates the entry of the virus into epithelial cells in the lung alveoli, where it is strongly expressed, through processes involving cell surface-associated serum transmembrane protein 2 (TMPRSS2) [31]. Within the cytoplasm of host cells, the RNA of the viral genome is released and reproduces leading to a newly formed genomic RNA, which is processed into vesicles containing virions that fuse with the cell membrane to release the virus. SARS-CoV-2 is spread mainly through the respiratory tract through drops, respiratory secretions and direct contact. RAS / ACE2 appears to be dysregulated by SARS-CoV-2 infection, which probably plays a pathogenic role in severe lung injury and respiratory failure in COVID-19 [32]. In addition to the lungs, ACE2 is highly expressed in cardiac tissue, blood vessels and the gastrointestinal tract [33, 34]. COVID-19 is primarily a respiratory disease, but many patients also have CVD, including high blood pressure, acute heart failure, and myocarditis [15, 35]. These phenomena may be secondary to lung damage, as acute lung injury itself leads to increased cardiac load and may be problematic especially in patients with pre-existing HF. CVD may also be a primary phenomenon, given the important pathophysiological role of RAS/ACE2 in the CV system and the fact that ACE2 is expressed in the heart, vascular cells and pericytes [36].

Disorders of the immune system and cardiovascular pathology in COVID-19

Inflammatory mechanisms and activation of immune responses underlie a wide range of CVD, including atherosclerosis, HF, and hypertension [37, 38]. These disorders may have varying degrees of expression in COVID-19 infection. First, a receptor through which SARS-CoV-2 can enter cells is a 209 (CD209) differentiation group [39]. CD209 is expressed in macrophages that promote virus invasion into immune cells in cardiac and vascular tissues. More importantly, in severe cases of COVID-19, systemic growth of numerous cytokines including IL-6 IL-2, IL-7, granulocyte colony stimulating factor, CXC chemokine 10 (CXCL10), chemokine (CC-motif) ligand 2, and tumour necrosis factor α were all observed in subjects with COVID-19 [40], which corresponds to the characteristics of cytokine release syndrome (CRS). Modified vascular permeability can lead to non-cardiogenic pulmonary oedema and promote ARDS, as well as dysfunction of several organs. Elevated serum IL-6 levels are a common feature in CRS. IL-6 is a clinical predictor of mortality in COVID-19 [41]. Therefore, IL-6 dosing would be an option

re. Mai important, în cazurile severe de COVID-19, creșterea sistemică a numeroase citokine incluzând IL-6, IL-2, IL-7, factorul de stimulare a coloniilor granulocitelor, CXCL10, chemokine 10 (CXCL10), chemokine (motif-CC) ligand 2, și factorul α de necroză tumorală au fost toate observate la subiecții cu COVID-19 [40], care corespunde caracteristicilor sindromului de eliberare de citokine (SEC). Permeabilitatea vasculară modificată, poate duce la edem pulmonar non-cardiogen și promovează SDRA, precum și disfuncția mai multor organe. Nivelurile ridicate de IL-6 serice sunt o caracteristică comună în SEC. IL-6 este un predictor clinic al mortalității în COVID-19 [41]. Prin urmare, dozarea IL-6 ar fi o opțiune pentru identificarea SEC în cadrul infecției COVID-19. În cele din urmă, s-a demonstrat că hipertensiunea arterială este asociată cu limfocitele circulante la pacienți [42], iar disfuncția celulelor T CD8 cu dezvoltarea BCV [43]. CD8 T reprezintă un pilon al imunității antivirale, astfel disfuncția lor poate face ca organismul să vizeze ineficient celulele infectate viral.

Potențialele leziuni cardiace în COVID-19

La fel ca în cazul SARS, pacienții cu COVID-19 au prezentat potențiale leziuni cardiace. Chen *et al.* au raportat că dintre cei 99 de pacienți confirmați cu COVID-19 internați la spitalul Wuhan Jinyintan, 13 (13%) au prezentat creșterea creatinekinazei și 75 (76%) au prezentat creșterea lactat dehidrogenazei [44]. Wang *et al.* au descris caracteristicile clinice a 138 pacienți spitalizați cu COVID-19 la spitalul Zhongnan de la Universitatea Wuhan și au identificat troponină I *high-sensitive* crescută la 10 (7,2%), în timp ce 23 (16,7%) aveau aritmie [10]. În plus, Guan *et al.* au extras datele de la 1099 pacienți COVID-19 de la 552 de spitale din 31 de provincii / municipalități provinciale și au descoperit că 90 din 675 (13,7%) erau cu un nivel crescut de creatininkinază și 277 din 675 (37,2%) au prezentat un nivel crescut de lactat dehidrogenază [45]. Disfuncția miocardică poate fi indirectă, cauzată de reducerea aportului de oxigen, insuficiență pulmonară severă și furtuna citokinică după infecția SARS-CoV-2. Cu toate acestea, există și posibilitatea ca aceasta să fie atribuibilă scăderii activității ECA2 la nivel de cord, la fel ca în cazul SARS. Oudit *et al.* [46] au detectat prezența SARS-CoV și o expresie marcat redusă a ECA2 în inima șoarecilor infectați intranasal cu SARS-CoV. Ei au raportat, de asemenea, că SARS-CoV a fost izolat la 7 din 20, dintre inimile umane supuse autopsiei, iar afectarea miocardului a fost însoțită și de scăderea expresiei proteice a ECA2 miocardice. Recent, un caz de autopsie de COVID-19 a fost raportat în limba chineză [47]. Liu *et al.* [47] au observat o cantitate moderată de lichid transparent de culoare galben deschis în cavitatea pericardică și edem epicardic ușor, la un bărbat de 85 de ani, care a decedat din cauza COVID-19. Ei au raportat, de asemenea, că secțiunea miocardului era asemănătoare cu carnea de pește de culoare roșu-gri. Având în vedere că acest pacient în vârstă a prezentat un istoric de boală coronariană, iar faptul dacă leziunea miocardică a fost asociată cu infecția cu SARS-CoV-2 nu este încă clar. Cu toate acestea, dovezi directe care demonstrează că SARS-CoV-2 infectează inima și scade expresia ECA2 la moment lipsesc.

for the identification of CRS in COVID-19 infection. Finally, hypertension has been shown to be associated with circulating lymphocytes in patients [42], and CD8 T cell dysfunction with the development of CVD [43]. CD8 T is the pillar of antiviral immunity, so their dysfunction can cause the body to ineffectively target virally infected cells.

Potential heart damage in COVID-19

As with SARS, patients with COVID-19 have potential heart damage. Chen *et al.* [44] reported that of the 99 confirmed COVID-19 patients admitted to Wuhan Jinyintan Hospital, 13 (13%) had increased creatine kinase and 75 (76%) had increased lactate dehydrogenase. Wang *et al.* [10] described the clinical characteristics of 138 patients hospitalized with COVID-19 at Zhongnan Hospital of Wuhan University and identified high-sensitive troponin I increased to 10 (7.2%), while 23 (16.7%) had arrhythmia. In addition, Guan *et al.* [45] extracted data from 1099 COVID-19 patients from 552 hospitals in 31 provinces / provincial municipalities and found that 90 of 675 (13.7%) had elevated creatinine kinase and 277 of 675 (37.2%) showed an increased level of lactate dehydrogenase [45]. Myocardial dysfunction may be indirect, caused by reduced oxygen supply, severe respiratory failure, and cytokine storm after SARS-CoV-2 infection. However, it is also possible that this is attributable to decreased ACE2 activity in the heart, as in the case of SARS. Oudit *et al.* [46] detected the presence of SARS-CoV and a markedly reduced expression of ACE2 in the hearts of mice infected intranasally with SARS-CoV. They also reported that SARS-CoV was isolated from 7 of 20 of the autopsied human hearts, and myocardial damage was accompanied by decreased myocardial ACE2 protein expression. Recently, an autopsy of a COVID-19 patient has been reported in China [47]. Liu *et al.* [47] observed a moderate amount of light-yellow clear fluid in the pericardial cavity and mild epicardial oedema in an 85-year-old man who died from COVID-19. They also reported that the myocardial section was similar to red-grey fish meat. Given that this elderly patient had a history of coronary heart disease, and whether myocardial injury has been associated with SARS-CoV-2 infection is not clear yet. However, direct evidence showing that SARS-CoV-2 infects the heart and decreases ACE2 expression is currently lacking.

The relationship between hypertension, angiotensin 2 conversion enzyme and COVID-19

The prevalence of pre-existing hypertension appears to be higher in patients with COVID-19 who develop severe disease than in those who do not [26, 36]. This also seems to be true for ARDS or death. These previous studies have not been adjusted for age and the impact of age still needs to be assessed. The mechanisms underlying the potential relationships between hypertension and COVID-19 are unknown but given the important role of RAS / ACE2 in the pathophysiology of hypertension, it is possible that dysregulation of the system is important. Given this, it has been suggested that the treatment of hypertension with RAS inhibitors may

Relațiile dintre hipertensiunea arterială, enzima de conversie a angiotensinei 2 și COVID-19

Prevalența hipertensiunii arteriale preexistente pare a fi mai mare la pacienții cu COVID-19, care dezvoltă boală severă față de cei care nu [26, 36]. Acest lucru pare să fie valabil și pentru sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) sau deces. Aceste studii anterioare nu au fost ajustate pentru vârstă și impactul vârstei trebuie, totuși, abordat. Mecanismele care stau la baza relațiilor potențiale dintre hipertensiune arterială și COVID-19 sunt necunoscute, dar luând în considerare rolul important al SRA / ECA2 în fiziopatologia hipertensiunii arteriale, este posibil ca dereglarea sistemului să fie importantă. Având în vedere acest lucru, s-a presupus că tratamentul hipertensiunii arteriale cu inhibitorii SRA poate influența legarea SARS-CoV-2 de ECA2, determinând dezvoltarea bolii [48]. Aceasta se bazează pe unele descoperiri experimentale, conform cărora inhibitorii SRA provoacă o creștere compensatorie a nivelului de ECA2 tisulară [49], și că inhibitorii ECA pot fi dăunători la pacienții expuși la SARS-CoV-2 [50]. Este totuși important de subliniat că nu există dovezi clare că utilizarea inhibitorilor enzimelor de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocanților receptorilor de angiotensină (BRA) conduc la „up-reglarea” ECA2 în țesuturile umane. Datele disponibile din probele de sânge sugerează că nu există o asociere între nivelurile circulante ale ECA2 și utilizarea antagoniștilor SRA [51]. De asemenea, se pare că, în modelele experimentale, BRA pot avea o influență potențial protectoare [52, 53]. Până în prezent, nu există dovezi clinice care să susțină efectele adverse sau benefice ale inhibitorilor SRA la pacienții cu COVID-19 și în conformitate cu recomandările principalelor societăți CV, pacienții aflați pe IECA sau BRA nu ar trebui să întrerupă tratamentul [51, 54].

COVID-19 și anomaliile de coagulare

Criteriile coagulării intravasculare diseminate (CID) și emboliei pulmonare, caracterizate prin creșterea nivelului D-dimeri și produșilor de degradare a fibrinei sunt foarte răspândite în cazul pacienților cu COVID-19. Sindromul CID a fost observat la 71,4% dintre cei care nu au supraviețuit [55]. Embolia pulmonară masivă a fost de asemenea raportată. Acest lucru nu poate fi surprinzător, având în vedere starea critică a acestor subiecți, deși aspectul timpuriu al caracteristicilor CID este adesea evident. În special, experiența din China indică creșterea D-dimerilor fiind foarte predictivă pentru evenimentele adverse în COVID-19. Într-un studiu de cohortă retrospectiv, nivelurile crescute ale D-dimerilor (>1 g / L) au fost puternic asociate cu mortalitatea intraspitalicească și această relație a fost menținută în analize multivariate [56]. Mai mult decât atât, experiența chineză și italiană subliniază faptul, că modificări discrete ale nivelurilor de D-dimeri pot fi observate precoce în evoluția bolii până la dezvoltarea stadiului de progresie rapidă.

Leziunile cardiace acute în infecția COVID-19

Datele disponibile sugerează că MERS-CoV poate provoca miocardită acută și insuficiență cardiacă [57]. SARS-CoV-2 și MERS-CoV au o patogenitate similară și leziunile miocardice cauzate de infecția cu acești viruși, fără îndoială, crește di-

influence the binding of SARS-CoV-2 to ACE2, leading to the development of the disease [48]. This is based on some experimental findings showing that RAS inhibitors can cause a compensatory increase in tissue ACE2 levels [49], and that ACE inhibitors may be harmful in patients exposed to SARS-CoV-2 [50]. However, it is important to note, that there is no clear evidence that the use of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) or angiotensin receptor blockers (ARBs) leads to the “up-regulation” of ACE2 in human tissues. Available data from blood samples suggest that there is no association between circulating ACE2 levels and the use of RAS antagonists [51]. It also appears that, in experimental models, ARB may have a potentially protective influence [52, 53]. Currently, there is no clinical evidence to support the adverse or beneficial effects of RAS inhibitors in patients with COVID-19 and in accordance with the recommendations of major CV guidelines, patients on ACE inhibitors or ARBs should not discontinue treatment [51, 54].

COVID-19 and coagulation abnormalities

Criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC) syndrome and pulmonary embolism, characterized by increased levels of D-dimers and fibrin degradation products, are widespread in patients with COVID-19. DIC syndrome was observed in 71.4% of those who did not survive [55]. Massive pulmonary embolism has also been reported. This may not be surprising given the critical condition of these subjects, although the early appearance of DIC characteristics is often obvious. In particular, the Chinese experience indicates the increase in D-dimers being highly predictive of adverse events in COVID-19. In a retrospective cohort study, elevated levels of D-dimers (>1 g/L) were strongly associated with in-hospital mortality and this relationship was maintained in multivariate analyses [56]. Moreover, Chinese and Italian experience points out that discrete changes in D-dimer levels can be observed early in the course of the disease before the development of the rapid progression stage.

Acute heart injury in COVID-19 infection

Available data suggest that MERS-CoV may cause acute myocarditis and heart failure [57]. SARS-CoV-2 and MERS-CoV have a similar pathogenicity and myocardial lesions caused by infection with these viruses undoubtedly increase the difficulty and complexity of treatment of patients. Myocardial injury associated with SARS-CoV-2 occurred in 5 of the first 41 patients diagnosed with COVID-19 in Wuhan, whose main manifestation was increased levels of high sensitive troponin I (hs-cTnI) (>28 pg/ml) [40]. In this study, four out of five patients with myocardial injury were hospitalized in the ICU, which suggests the serious nature of myocardial injury in patients with COVID-19. Blood pressure levels were significantly higher in patients treated in the ICU than in those who did not require intensive treatment [40]. In another report of 138 COVID-19 patients in Wuhan, 36 patients with severe symptoms were treated in the ICU. Myocardial injury biomarker levels were significantly higher in patients treated in the ICU than in those not treated in the

ficultatea și complexitatea tratamentului pacienților. Leziunea miocardică asociată cu SARS-CoV-2 a apărut la 5 dintre primii 41 de pacienți diagnosticați cu COVID-19 în Wuhan, care a avut drept manifestare principală creșterea nivelurilor de troponină I *high sensitive* (hs-cTnI) (>28 pg / ml) [40]. În acest studiu, patru din cinci pacienți cu leziune miocardică au fost internați UTI, fapt ce sugerează natura gravă a leziunii miocardice la pacienții cu COVID-19. Nivelurile tensiunii arteriale au fost semnificativ mai înalte la pacienții tratați în UTI decât la cei care nu au necesitat tratament intensiv [40]. Într-un alt raport a 138 de pacienți cu COVID-19 la Wuhan, 36 de pacienți cu simptome severe au fost tratați în cadrul UTI. Nivelurile biomarkerilor de leziune miocardică au fost semnificativ mai înalte la pacienții tratați în UTI decât la cei care nu sunt tratați în UTI, sugerând că pacienții cu simptome severe au adesea complicații implicând leziuni miocardice acute [10]. În plus, printre cazurile confirmate de infecție cu SARS-CoV-2 raportate de Comisia Națională de Sănătate din China (NHC), unii dintre pacienți au mers mai întâi la medic din cauza simptomelor cardiovasculare. În prezentarea pacienților au predominat simptomele cardiovasculare cum ar fi palpitațiile cardiace și senzația de presiune toracică față de simptomele respiratorii, cum ar fi febra și tusea, pentru ca ulterior pacienților să li se stabilească diagnosticul de COVID-19. Printre persoanele decedate din cauza COVID-19 raportate de NHC, 11,8% dintre pacienții fără BCV subiacente au avut leziuni cardiace substanțiale, cu niveluri crescute de cTnI sau stop cardiac în timpul spitalizării. Astfel monitorizarea pacienților ar trebui să includă un număr de teste de laborator, bazate pe experiența deja acumulată în ceea ce ține de managementul acestui grup heterogen de pacienți (Tabelul 1).

Leziunile cardiovasculare cronice în infecția COVID-19

Un registru cu o perioadă de urmărire de 12 ani, a 25 de pacienți care și-au revenit după infecția cu SARS - CoV a constatat că 68% aveau hiperlipidemie, 44% au avut anomalii ale sistemului cardiovascular, iar 60% au avut tulburări ale metabolismului glucozei [58]. Analiza metabolomicii a relevat faptul că metabolismul lipidelor a fost dereglat la pacienții cu antecedente de infecție SARS-CoV. La acești pacienți, concentrațiile serice de acizi grași liberi, lisofosfatidilcolină, lisofosfatidiletanolamină și fosfatidilglicerol, au fost crescute semnificativ în comparație cu persoanele fără istoric de infecție cu SARS- CoV [58]. Însă, mecanismele prin care infecția SARS-CoV duce la tulburări în metabolizarea lipidelor și a glucozei, sunt încă incerte. Dat fiind faptul că SARS-CoV-2 are o structură similară cu SARS-CoV, acest virus de tip nou poate provoca, de asemenea, deteriorarea sistemului cardiovascular și este imperativă acordarea unei atenții deosebite protecției sistemului cardiovascular pe parcursul tratamentului infecției COVID-19.

Prin urmare, la pacienții cu COVID-19, incidența simptomelor cardiovasculare este ridicată, datorită răspunsului inflamator sistemic și tulburărilor sistemului imun pe parcursul evoluției bolii. Mecanismul leziunii miocardice acute, cauzate de infecția SARS CoV-2, ar putea fi condiționat de

ICU, suggesting that patients with severe symptoms often have complications involving acute myocardial injury [10]. In addition, among the confirmed cases of SARS-CoV-2 infection reported by the Chinese National Health Commission (NHC), some of the patients went to the doctor first because of cardiovascular symptoms. The presentation of patients was dominated by cardiovascular symptoms such as palpitations and chest tightness compared to respiratory symptoms such as fever and cough, so that patients can be diagnosed with COVID-19. Among people who died from COVID-19 reported by the NHC, 11.8% of patients without underlying CVD had substantial heart damage, with elevated levels of cTnI or cardiac arrest during hospitalization. Thus, patient monitoring should include a series of laboratory tests, based on the experience already gained in the management of this heterogeneous group of patients (Table 1).

Chronic cardiovascular disease and COVID-19 infection

A 12-year follow-up registry of 25 patients who recovered from SARS-CoV infection found that 68% had hyperlipidaemia, 44% cardiovascular abnormalities, and 60% had glucose metabolism disorders [58]. Metabolomics analysis revealed that lipid metabolism was impaired in patients with a history of SARS-CoV infection. In these patients, serum concentrations of free fatty acids, lysophosphatidylcholine, lysophosphatidylethanolamine and phosphatidylglycerol were significantly increased compared to people without a history of SARS-CoV infection [58]. However, the mechanisms by which SARS-CoV infection leads to disorders in lipid and glucose metabolism are still uncertain. Given that SARS-CoV-2 has a structure similar to SARS-CoV, this new type of virus can also cause damage to the cardiovascular system and it is imperative to pay special attention to the protection of the cardiovascular system during the treatment of COVID-19 infection.

Therefore, in patients with COVID-19, the incidence of cardiovascular symptoms is high due to the systemic inflammatory response and immune system disorders in the course of the disease. The mechanism of acute myocardial injury caused by SARS CoV-2 infection could be conditioned by ACE2. ACE2 is widely expressed not only in the lungs but also in the cardiovascular system and therefore the signaling pathways associated with ACE2 could also play a role in the development of heart damage. Other proposed mechanisms for myocardial injury include cytokine storm triggered by an unbalanced response of type 1 and type 2 T helpers, respiratory dysfunction and hypoxemia caused by COVID-19, which lead to myocardial cells damage [40]. Myocarditis occurs in patients with COVID-19 a few days after the onset of fever. This indicates the presence of myocardial damage caused by viral infection. The mechanisms of SARS-CoV-2 induced myocardial injury may be related to the regulation of ACE2 in the heart and coronary vessels [34, 54]. Respiratory failure and hypoxia in COVID-19 may also cause myocardial damage, and the immune mechanisms of myocardial inflam-

ECA2. ECA2 este exprimată pe scară largă nu numai în plămâni, ci și în sistemul cardiovascular și, prin urmare, căile de semnalizare asociate ECA2 ar putea avea, de asemenea, un rol în dezvoltarea leziunilor cardiace. Alte mecanisme propuse pentru leziunea miocardică, includ furtuna citokinică declanșată de un răspuns dezechilibrat al celulelor T helper de tip 1 și tip 2, disfuncția respiratorie și hipoxemia cauzate de COVID-19, care duc la deteriorarea celulelor miocardului [40]. Miocardita apare la pacienții cu COVID-19 la câteva zile după inițierea febrei. Aceasta indică prezența leziunilor miocardice cauzate de infecția virală. Mecanismele leziunii miocardice induse de SARS-CoV-2 pot fi legate de reglarea ECA2 în inimă și vasele coronariene [34, 54]. Insuficiența respiratorie și hipoxia în COVID-19 pot provoca, de asemenea, deteriorarea miocardului, iar mecanismele imune ale inflamației miocardice pot fi deosebit de importante [19, 34, 54]. De exemplu, leziunea miocardică, duce la activarea răspunsului imun nativ cu eliberarea de citokine proinflamatorii, precum și la activarea mecanismelor de adaptare de tip autoimun prin mimicrie moleculară.

Infecția COVID-19 la pacienții cu boli cardiovasculare preexistente

O metaanaliză a arătat că infecția cu MERS-CoV a fost mai probabilă la pacienții cu boli cardiovasculare preexistente. La pacienții cu infecție MERS-CoV și simptome seve-

ration may be particularly important [19, 34, 54]. For example, myocardial injury leads to the activation of the native immune response with the release of proinflammatory cytokines, as well as to the activation of autoimmune adaptation mechanisms through molecular mimicry.

COVID-19 infection in patients with pre-existing cardiovascular disease

A meta-analysis showed that MERS-CoV infection was more likely in patients with pre-existing cardiovascular disease. In patients with MERS-CoV infection and severe symptoms, 50% had high blood pressure and diabetes, and up to 30% had heart disease. Similarly, according to the Diagnosis and Treatment Program for Patients with Pneumonia for New-type Coronavirus Infection (*Trial Version 4*), the elderly with comorbidities, especially those with high blood pressure, CAD, or diabetes, are more likely to contract SARS-CoV-2 infection. Patients with CVD are more likely to develop severe symptoms following SARS-CoV-2 infection. Therefore, patients with CVD represent a high proportion of deaths in the COVID-19 pandemic. In one study, which included COVID-19 patients with severe symptoms, 58% had high blood pressure, 25% heart disease and 44% arrhythmias [10]. According to NHC mortality data, 35% of patients with SARS-CoV-2 infection had a history of hypertension and a 17% history of CAD. Moreover, data show that pa-

Table 1. Testele de evaluare la pacienții cu COVID-19 și afectare cardiovasculară.

Table 1. Diagnostic tests in patients with COVID-19 and cardiovascular involvement.

Metoda de evaluare	Considerații diagnostice la pacienții cu COVID-19
NT-proBNP / BNP <i>NT-proBNP / BNP</i>	Date controversate despre NT-proBNP. În cohorta MERS-CoV, NT-pro-BNP a fost crescut, dar acesta ar putea fi un fenomen normal pentru pacienții afectați de COVID-19. Nivele mai înalte ale NT-proBNP în cohorta chineză au fost asociate cu o necesitate mai înaltă de internare în UTI. <i>Conflicting data on NT-proBNP. In a MERS-CoV cohort, NT-proBNP was increased but it may be normal in COVID-19-affected patients. Higher NT-proBNP levels in the Chinese cohort are associated with a greater need for ICU care.</i>
Troponina <i>Troponin</i>	Troponina înalt sensibilă, ar putea fi utilă pentru evaluarea riscului la pacienții ce necesită îngrijiri în UTI și pentru identificarea pacienților cu leziune miocardică silențioasă. <i>High-sensitivity troponin assay may be helpful for risk assessment in patients requiring ICU care and to identify individuals with silent myocardial injury.</i>
D-dimeri <i>D-dimer</i>	Date din focarul inițial din Wuhan demonstrează o conexiune semnificativă cu necesitatea internării în UTI și mortalitatea. <i>Reports from the initial outbreak in Wuhan show a key relationship with a requirement for ICU care and mortality.</i>
Procalcitonina <i>Procalcitonin</i>	Marker al infecției bacteriene, este mai probabilă creșterea la pacienții ce vor necesita îngrijiri în UTI. <i>A marker of bacterial infection; it is more likely to be raised in patients who will require ICU care.</i>
Analiza generală a sângelui <i>Full blood count</i>	Frecvent demonstrează leucopenie/limfopenie. Trombocitele reduse sunt asociate cu un prognostic nefavorabil. <i>Often shows leukopenia/lymphocytopenia. Low platelets associated with adverse outcome.</i>
IL-6 <i>IL-6</i>	Unde este disponibilă; concentrațiile înalte sunt asociate cu un prognostic nefavorabil. <i>Where available; high concentrations are associated with adverse outcome.</i>
Feritina <i>Ferritin</i>	Marker al prognosticului nefavorabil; modificări semnificative sunt raportate la pacienții cu COVID-19. <i>A marker of poor outcome; very significant changes reported in COVID-19 patients.</i>
CT cardiac <i>Cardiac CT</i>	De a fi luat în considerare în cazurile incerte la pacienții cu troponine crescute cu sau fără leziuni obstructive pe arterele coronare. <i>To be considered in uncertain cases of patients with elevated troponins with and without signs of obstructive coronary artery disease.</i>
ECG <i>ECG</i>	La pacienții cu MERS-CoV, ECG cu 12 derivații de obicei demonstrează inversia difuză a undelor T în cazul implicării miocardice; aceasta ar putea fi dinamică. Modificări la pacienții cu COVID-19 au fost, de asemenea, descrise. <i>In MERS-CoV, the 12-lead ECG generally shows diffuse T wave inversion where there is myocardial involvement; this can be dynamic. Changes in COVID-19 were also described.</i>
Ecocardiografie <i>Ecocardiography</i>	Ar putea demonstra disfuncție sistolică globală sau regională cu sau fără efuzie pericardică sau vice-versa. <i>May show global or regional myocardial systolic dysfunction with or without a pericardial effusion and vice versa.</i>

re, 50% au avut hipertensiune arterială și diabet, iar până la 30% s-au prezentat cu boli cardiace. În mod similar, conform Programului de diagnostic și tratament a pacienților cu pneumonită pentru Infecția cu Coronavirus de tip nou (*Trial Version 4*), vârstnicii cu comorbidități în special cei cu hipertensiune arterială, BAC sau diabet au o probabilitate mai înaltă de a contacta infecția SARS-CoV-2. Pacienții cu BCV au mai multe șanse de a dezvolta simptome severe în urma infecției cu SARS-CoV-2. Prin urmare, pacienții cu BCV reprezintă o proporție mare de decese în cadrul pandemiei COVID-19. Într-un studiu, ce a inclus pacienți COVID-19 cu simptome severe, 58% au avut hipertensiune arterială, 25% boli cardiace și 44% aritmii [10]. Conform datelor cu privire la mortalitate prezentate de NHC, 35% din pacienții cu infecție cu SARS-CoV-2 au prezentat antecedente de hipertensiune arterială, iar 17% antecedente de BAC. Mai mult decât atât, datele arată că pacienții cu vârstă >60 de ani care au fost infectați cu SARS-CoV-2 au avut simptome sistemice și pneumonie mai severă decât pacienții cu vârsta ≤60 de ani [12]. Prin urmare, la pacienții cu infecția SARS-CoV-2, BCV subiacente pot agrava pneumonia și crește severitatea simptomelor. Pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) care sunt infectați cu SARS-CoV-2 au adesea un prognostic nefavorabil. La acești pacienți, rezerva funcțională cardiacă poate fi redusă datorită ischemiei miocardice sau necrozei. În cazul contaminării cu SARS-CoV-2, insuficiența cardiacă este mai probabilă, ceea ce duce la o deteriorare bruscă a stării acestor pacienți. Unii dintre pacienții cu COVID-19 din Wuhan au prezentat SCA în anamneză ceea ce a fost asociat cu o severitate mai semnificativă a patologiei și cu o mortalitate ridicată. Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă și boli cardiovasculare preexistente, infecția cu SARS-CoV-2 poate acționa ca factor precipitant pentru agravarea stării generale și eventual deces. Afectarea cardiacă condiționată de preparatele medicamentoase utilizate pe parcursul tratamentului infecției COVID-19 este o preocupare [59]. O atenție deosebită ar trebui acordată monitorizării utilizării preparatelor antivirale. Într-un studiu ce a inclus pacienți cu COVID-19, în 89,9% cazuri au fost administrate preparate antivirale [10]. Cu toate acestea, multe medicamente antivirale pot cauza insuficiență cardiacă, aritmii sau alte tulburări cardiovasculare (Tabelul 2) [8].

Infecția cu COVID-19 și aritmiile cardiace

Infecțiile virale sunt asociate cu disfuncție metabolică, inflamație miocardică și activarea sistemului nervos simpatic, care la un loc predispon la aritmii cardiace. Într-un raport recent axat pe pacienți spitalizați cu COVID-19, 16,7% dintre pacienți au prezentat aritmii, care s-au clasat pe locul doi în rândul complicațiilor grave după SDRA. Aritmia a fost observată la 7% dintre pacienții care nu au necesitat tratament în UTI și la 44% dintre subiecții care au fost internați într-o UTI [26]. Detaliile despre aceste manifestări rămân evazive, dar includ fibrilația atrială, dereglările de conducere intraventriculară, tahicardia ventriculară și fibrilația ventriculară. Aceste aritmii sunt observate și în miocardita virală. Intere-

tients >60 years of age who were infected with SARS-CoV-2 had more severe systemic symptoms and pneumonia than patients ≤60 years of age [12]. Therefore, in patients with SARS-CoV-2 infection, the underlying CVD may aggravate pneumonia and increase the severity of symptoms. Patients with acute coronary syndrome (ACS) who are infected with SARS-CoV-2 often have an unfavorable prognosis. In these patients, cardiac function may be reduced due to myocardial ischemia or necrosis. In case of SARS-CoV-2 contamination, heart failure is more likely, leading to a sudden deterioration of the condition of these patients. Some of the patients with COVID-19 in Wuhan had a history of ACS, which was associated with a more significant severity of the disease and a high mortality. For patients with heart failure and pre-existing cardiovascular disease, SARS-CoV-2 infection may act as a precipitating factor for the worsening of the general condition and possibly death. Heart damage caused by drugs used during treatment of COVID-19 infection is a concern [59]. Particular attention should be paid to monitoring the use of antiviral medication. In a study that included patients with COVID-19, antiviral preparations were administered in 89.9% of cases [10]. However, many antiviral drugs can cause heart failure, arrhythmias, or other cardiovascular disorders (Table 2) [8].

COVID-19 infection and cardiac arrhythmias

Viral infections are associated with metabolic dysfunction, myocardial inflammation, and activation of the sympathetic nervous system, which together predispose to cardiac arrhythmias. In a recent report focusing on patients hospitalized with COVID-19, 16.7% of patients had arrhythmias, which ranked second among serious complications after ARDS. Arrhythmia was observed in 7% of patients who did not require treatment in an ICU and in 44% of subjects who were admitted to an ICU [26]. Details of these manifestations remain elusive, but include atrial fibrillation, intraventricular conduction disorders, ventricular tachycardia, and ventricular fibrillation. These arrhythmias are also seen in viral myocarditis. Interestingly, the report of the Chinese National Health Commission estimates that during the initial outbreak, some patients reported primarily CV symptoms, such as heart palpitations and chest pressure at the expense of respiratory symptoms [15].

Conclusions

- 1) Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causing coronavirus disease 2019 (COVID-19) has reached pandemic levels.
- 2) Patients with established cardiovascular risk factors and cardiovascular disease are a vulnerable population when suffering from COVID-19.
- 3) Patients with heart damage in the context of COVID-19 have an increased risk of morbidity and mortality.
- 4) The pathobiology of coronavirus infection involves SARS-CoV-2 that binds to the host receptor's ACE2 to mediate cell entry.

Table 2. Preparatele medicamentoase utilizate în tratamentul COVID-19 și efectele cardiovasculare ale acestora.**Table 2.** *Drugs used in the treatment of COVID-19 and their cardiovascular effects.*

Preparatele <i>Drugs</i>	Efecte adverse CV <i>CV side effects</i>	Toxicitate / alerte CV <i>CV warnings / toxicities</i>	Utilizare cu precauție / evitare în caz de <i>Use with caution or avoid in presence of</i>
<i>Antimalarice</i>	Prelungirea QT	Cardiomiopatie / IC	Cardiomiopatie
Antimalarial	Trombocitopenie	Dereglări de conductibilitate (bloc de ram, bloc AV)	Aritmii ventriculare
Clorochina / hidroxiclorochina <i>Chloroquine / hydroxychloroquine</i>	Anemie <i>QT interval prolongation</i> <i>Thrombocytopenia</i> <i>Anaemia</i>	Torsada vârfurilor Aritmii ventriculare. <i>Cardiomyopathy / heart failure</i> <i>Conduction disorders (bundle branch block / AV block)</i> <i>Torsade's de pointes;</i> <i>Ventricular arrhythmias</i>	Hipokaliemie sau hipomagneziemie necorectate Bradycardie ≤ 50 bpm Administrarea concomitentă a agenților ce prelungesc QT Patologia hepatică sau administrarea cu alte preparate hepatotoxice <i>Cardiomyopathy;</i> <i>Ventricular arrhythmias</i> <i>Uncorrected hypokalaemia or hypomagnesaemia</i> <i>Bradycardia <50 bpm</i> <i>Concomitant administration of QT-prolonging agents</i> <i>Hepatic disease and co-administration with other hepatotoxic drugs</i>
<i>Antivirale</i>	Trombocitopenie	Anemia ar putea rezulta în agravarea BAC și posibil infarct	Cardiopatie ischemică <i>Ischaemic heart disease</i>
<i>Antivirales</i>	Anemie hemolitică <i>Thrombocytopenia</i> <i>Haemolytic anaemia</i>	<i>Anaemia may result in worsening of CAD leading to MI</i>	
▪ Ribavirină			
▪ Riavirin			
▪ Lopinavir / ritonavir	Hiperlipidemie	Hepatotoxicitate	Patologia sistemului de conducere a cordului
▪ Lopinavir / ritonavir	Hipertrigliceridemie <i>Hyperlipidaemia</i> <i>Hypertriglyceridaemia</i>	Prelungire QT și PQ Torsada vârfurilor Bloc AV gr II și III <i>Hepatotoxicity</i> <i>QT and PR interval prolongation</i> <i>Torsade's de pointes</i> <i>Second- and third-degree AV block</i>	Cardiopatia ischemică Cardiomiopatie sau patologie cardiacă structurală Hipokaliemie sau hipomagneziemie necontrolate Administrarea concomitentă a agenților ce prelungesc QT <i>Conduction system disease</i> <i>Ischaemic heart disease</i> <i>Cardiomyopathy or structural heart disease</i> <i>Uncorrected hypokalaemia or hypomagnesaemia</i> <i>Concomitant administration of QT prolonging agents</i>
▪ Remdesivir	Necunoscut	Necunoscut	Necunoscut
▪ Remdesivir	<i>Unknown</i>	<i>Unknown</i>	<i>Unknown</i>
Preparate biologice <i>Biologics</i>	Hipertensiune arterială Trombocitopenie Transaminaze înalte Hiperlipidemie <i>Hypertension</i> <i>Thrombocytopenia</i> <i>Elevated liver transaminases</i> <i>Hyperlipidaemia</i>	Hepatotoxicitate <i>Hepatotoxicity</i>	Transaminaze înalte <i>Elevated liver transaminases</i>
▪ Tocilizumab			
▪ Tocilizumab			
▪ Interferon alfa 2B	Hipertensiune arterială	Hepatotoxicitate	Patologie hepatică decompensată
▪ Interferon alpha 2B	Trombocitopenie Anemie Transaminaze înalte Hipertrigliceridemie <i>Hypertension</i> <i>Thrombocytopenia</i> <i>Anaemia</i> <i>Elevated liver transaminases</i> <i>Hypertriglyceridaemia</i>	Disfuncție tiroidiană Pericardită Evenimente cerebrovasculare ischemice sau hemoragice Aritmii Ischemie / infarct miocardic Cardiomiopatie <i>Hepatotoxicity</i> <i>Thyroid dysfunction</i> <i>Pericarditis</i> <i>Ischaemic and haemorrhagic cerebrovascular events</i> <i>Arrhythmias</i> <i>Myocardial ischaemia / infarction</i> <i>Cardiomyopathy</i>	Anomalii cardiace <i>Decompensated liver disease</i> <i>Cardiac abnormalitie</i>

sant este raportul Comisiei Naționale de Sănătate din China care estimează că în timpul focarului inițial, unii pacienți au raportat în primul rând simptome CV, cum ar fi palpitațiile cardiace și presiunea toracică în detrimentul simptomelor respiratorii [15].

Concluzii

- 1) Sindromul respirator acut sever Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), care provoacă boala coronavirus 2019 (COVID-19), a atins niveluri de pandemie.
- 2) Pacienții cu factori de risc cardiovasculari și boli cardiovasculare stabilite reprezintă o populație vulnerabilă atunci când suferă de COVID-19.
- 3) Pacienții cu leziuni cardiace în contextul COVID-19 au un risc crescut de morbiditate și mortalitate.
- 4) Patobiologia infecției cu coronavirus implică SARS-CoV-2, care se leagă la ECA2 a receptorului gazdă pentru a media intrarea în celule.
- 5) ECA2, care este exprimată în plămâni, inimă și vase, este un element cheie al SRA cu un rol important în fiziopatologia bolilor cardiovasculare.
- 6) Bolile cardiovasculare asociate cu COVID-19, implică probabil dereglarea activității sistemului SRA / ECA2 din cauza infecției SARS-CoV-2 și din cauza comorbidităților, cum ar fi hipertensiunea arterială.
- 7) Patologia cardiovasculară poate fi un fenomen primar în cadrul COVID-19, dar poate fi secundară unei leziuni pulmonare acute, ceea ce duce la creșterea performanței cardiace, potențial problematică la pacienții cu IC preexistentă;
- 8) Furtuna citokinică, care provine din dezechilibrul activării celulelor T cu eliberarea dezregulată a interleukinei IL-6, IL-7 și a altor citokine, poate contribui la dezvoltarea bolilor cardiovasculare în COVID-19. Dozarea IL-6 este realizată cu scop terapeutic;
- 9) Cele mai frecvente complicații cardiace includ aritmiile (fibrilația atrială, tahicardia ventriculară și fibrilația ventriculară), leziunea cardiacă, miocardită fulminantă și insuficiență cardiacă;
- 10) Activarea sistemului imun împreună cu modificările imunometabolismului, pot duce la instabilitatea plăcii contribuind la dezvoltarea evenimentelor coronariene acute, aceasta reprezintă o cauză comună de deces la pacienții COVID-19, cu toate acestea, dovada eficienței PCI primar pentru infarctul miocardic de tip 2 în timpul patologiei virale acute este limitată.

Contribuția autorilor

Toți autorii au contribuit în mod egal la elaborarea și scrierea manuscrisului. Versiunea finală a fost citită și acceptată de toți autorii.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictelor de interese.

- 5) ACE2, which is expressed in the lungs, heart and vessels, is a key element of ARDS with an important role in the pathophysiology of cardiovascular disease.
- 6) Cardiovascular diseases associated with COVID-19, probably involve the disorder of the activity of the RAS / ACE2 system due to SARS-cov-2 infection and due to comorbidities, such as hypertension;
- 7) Cardiovascular pathology may be a primary phenomenon in COVID-19, but may be secondary to acute lung injury, leading to increased cardiac performance, potentially problematic in patients with pre-existing HF.
- 8) Cytokine storm, which results from the imbalance of T cell activation with the unregulated release of interleukin IL-6, IL-7 and other cytokines, may contribute to the development of cardiovascular disease in COVID-19. IL-6 dosing is performed for therapeutic purposes.
- 9) The most common heart complications include arrhythmias (atrial fibrillation, ventricular tachycardia and ventricular fibrillation), heart injury, fulminant myocarditis and HF.
- 10) Activation of the immune system along with changes in immunometabolism can lead to plaque instability contributing to the development of acute coronary events, which is a common cause of death in COVID-19 patients, however, the evidence of the efficacy of primary PCI for type 2 myocardial infarction during acute viral pathology is limited.

Authors' contribution

All authors contributed equally to the elaboration and writing of the manuscript. The final version was read and accepted by all authors.

Declaration of conflicting interests

The authors declare the absence of conflicts of interest.

Referințe / references

- Ruan Q., Yang K., Wang W. *et al.* Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, 2020; doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- Xu Z., Shi L., Wang Y. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 2020; 8: 420-422.
- Shi S., Qin M., Shen B. *et al.* Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*, 2020; doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Huang C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395: 497-506.
- Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2020; 41: 145-151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>.
- Driggin E. *et al.* Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*, 2020; doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
- Richardson S., Hirsch J., Narasimhan M., Crawford D., McGinn T., Davidson K., and the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, Comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized With COVID-19 in the New York City area. *JAMA*, 2020; doi:10.1001/jama.2020.6775.
- Tomasz J., Guzik. *et al.* COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*, 2020; doi:10.1093/cvr/cvaa106
- Zhao D., Liu J., Wang M. *et al.* Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications. *Nat Rev Cardiol*, 2019; 16(4): 203-212. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0119-4>
- Wang D., Hu B., Hu C. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Verity R. *et al.* Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
- Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
- Wu Z., McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Driggin E. *et al.* Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.
- Zheng Y., Ma Y., Zhang J. *et al.* COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
- Xiong T., Redwood S., Prendergast B. *et al.* Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*, 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>.
- Yu C. *et al.* Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J*, 2018; 82 (964): 140-4. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.037515>.
- Xu Z. *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
- Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D. *et al.* Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>.
- Shi S. *et al.* Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
- Guo T. *et al.* Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
- van Doremalen N., Bushmaker T. *et al.* Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>.
- Zhao S., Lin Q. *et al.* Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: a data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis*, 2020; 92: 214-217. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050>.
- Guo Y., Cao Q. *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res*, 2020; 7 (1): 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
- Liu Y., Yang Y., Zhang C. *et al.* Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*, 2020; 63 (3): 364-374. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>.
- Zhou F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Walls A., Park Y., Tortorici M. *et al.* Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>.
- Yan R., Zhang Y., Li Y. *et al.* Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*, 2020; 367 (6485): 1444-1448. <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>.
- Li W., Moore M., Vasilieva N. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 2017; 426 (6965): 450-4. <https://doi.org/10.1038/nature02145>.
- Hoffmann M. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- Wu Y. Compensation of ACE2 Function for Possible Clinical Management of 2019-nCoV-Induced Acute Lung Injury. *Virology*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00205-6>.
- Hamming I., Timens W., Bulthuis M. *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*, 2004; 203(2): 631-7. <https://doi.org/10.1002/path.1570>.
- Zou X., Chen K., Zou J. *et al.* Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.
- Chen C., Zhou Y., Wang D. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04909-z>.
- Chen L., Li X., Chen M. *et al.* The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovascular Research* 2020. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>.

36. Fang L, Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
37. Drummond G., Vinh A., Guzik T. *et al.* Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol*, 2019; 19 (8): 517-532. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0160-5>.
38. Maffia P, Guzik T. When, where, and how to target vascular inflammation in the post-CANTOS era? *Eur Heart J*, 2019; 40 (30): 2492-2494. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz133>.
39. Li Z., Guo X., Hao W. *et al.* The relationship between serum interleukins and T-lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *Chinese medical journal*, 2003; 116: 981-4.
40. Huang C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 2020; 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
41. Ruan Q., Yang K., Wang W. *et al.* Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
42. Siedlinski M. *et al.* White blood cells and blood pressure: a mendelian randomization study. *Circulation*, 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045102>.
43. Youn J. *et al.* Immunosenescent CD8+ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension*, 2013; 62 (1): 126-33. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00689>.
44. Chen N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 2020; 395: 507-513.
45. Guan W., Ni Z., Hu Y. *et al.* China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, 2020. [Epub ahead of print].
46. Oudit G., Kassiri Z., Jiang C. *et al.* SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*, 2009; 39: 618-625.
47. Liu X. *et al.* Histological findings of COVID-19 based on autopsy: a case report. *J Forensic Med*, 2020; 36: 1-3.
48. Kuster G. *et al.* SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19. *Eur Heart J*, 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>.
49. Ferrario CM. *et al.* Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*, 2005; 111 (20): 2605-10. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>.
50. Deshotels M., Xia H. *et al.* Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension*, 2014; 64 (6): 1368-1375. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03743>.
51. Vaduganathan M., Vardeny O. *et al.* Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005760>.
52. Sun M., Yang J., Sun Y. *et al.* Inhibitors of RAS might be a good choice for the therapy of COVID-19 pneumonia. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi*, 2020; 43 (3): 219-222. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016>.
53. Danser A., Epstein M., Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension*, 2020. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>.
54. Inciardi R. *et al.* Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>.
55. Tang N., Li D., Wang X. *et al.* Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*, 2020; 18: 844-847.
56. Danzi G., Loffi M., Galeazzi G. *et al.* Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association. *Eur Heart J*, 2020; doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
57. Alhoghani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann. Saudi Med*, 2016; 36: 78-80.
58. Wu Q. *et al.* Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci. Rep*, 2017; 7: 9110.
59. European Society of Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. April 2020. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.