

# *Infectia Covid-19 si afectiunea cardiovasculara*

*Prof. Valeriu Revenco*



## ***Infectia Covid-19. Informatii generale.***

# *Infectia Covid-19*

- **COVID-19 este cauzat de un nou betacoronavirus numit oficial de OMS drept SARS-CoV-2**
- **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. 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 frecvent 3–7 zile)<sup>1</sup>**
- **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. Durata medie răspândirii a virale a fost de 20 de zile (intervalul: 17–24 zile) la supraviețuitori. Cea mai lungă durată observată a eliminării virusului la supraviețuitori a fost de 37 de zile<sup>2</sup>.**

1. Guo YR, Cao QD. et al. *Mil Med Res*, 2020;7(1):11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>

2. Zhou F. et al. *Lancet*, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

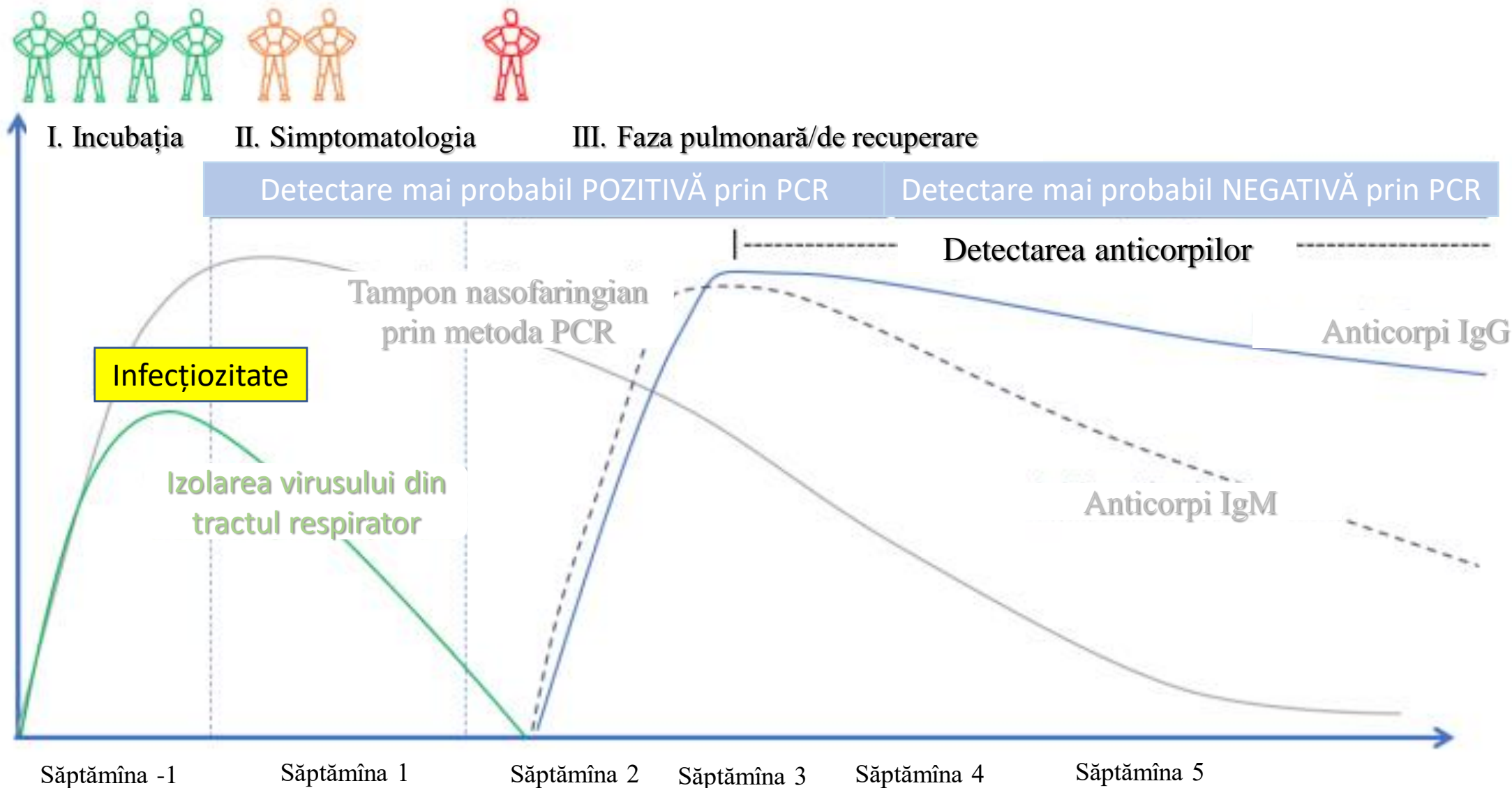


Figura 3. Evoluția în timp a rezultatelor testelor de laborator pentru COVID-19

*COVID-19 este o afecțiune glucosteroid sensibilă (!):  
însă timpul inițierii tratamentului este esențial (!)*

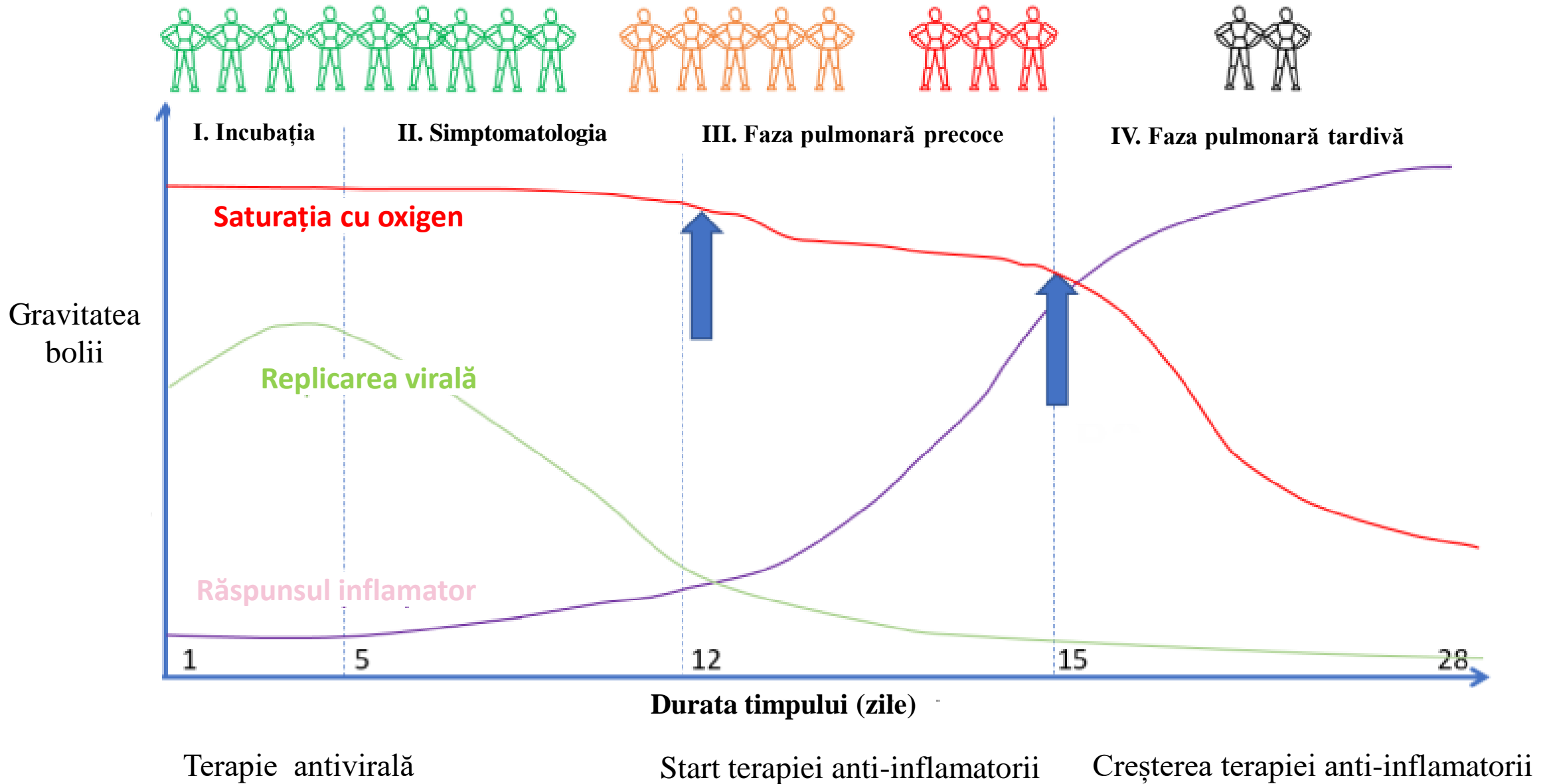


Figura 2. Timpul inițierii terapiei antiinflamatorii

## *Covid-19: controverses in luarea deciziilor*

- Luarea unei decizii luand in considerare raportul de risc / beneficiu în anumite momente a fost ( este se in present) dificil.
- Actualmente, deja putem analiza datele disponibile din peste 20 de studii controlate care arată eficacitatea, siguranța unor tratamente si beneficiu in reducerea mortalitatii.
- Actualizarile in ghidurile pt medicina practica vin cu intarziere (WHO, NIH).
- De aceia, unele societati medicale vin cu recomandari/mesaje curente imediat dupa ce au aparut **rezultatele unor studii bazate pe evidenta** (Front Line COVID-19 Critical Care Alliance: Prophylaxis & Treatment Protocols for COVID-19 = 03.12.2020; 17.01.2021).



## *Terapia farmacologică pentru COVID în dependență de faza bolii: Ce s-a dovedit a fi efectiv și ce a eșuat?*

	Perioada de pre-expunere/Post expunere/Incubație	Faza simptomatică	Faza pulmonară/inflamatorie
Hidroxiclorochina (Plaquenil)	Beneficiu neclar	Fără beneficiu	? Tendință de a dăuna
Remdesivir	nct	?? Reduce timpul pînă la însănătoșire Fără beneficiu asupra mortalității	Fără beneficiu
Lopivinar-Ritonavir	nct	Fără beneficiu	Fără beneficiu
Interferonul $\alpha/\beta$	Inhalator? Beneficiu	Fără beneficiu	? Tendință de a dăuna
Tocilizumab	nct	nct	Fără beneficiu
Ser convalescent	nct	Puțin probabil	Fără beneficiu
Corticosteroizi	nct	? Tendință de a dăuna	BENEFIC
Ivermectin	BENEFIC	BENEFIC	BENEFIC

## *Profilaxia Infectiei Covid-19 (coctailul magic).*

- **magic-bullet/cocktail=glontul majic/coctail:**
- **Vitamin D3 1000-3000** iu/day. Note RDA (Recommended Daily Allowance) is 800-1000 iu/day. The safe upper-dose daily limit is likely < 4000 iu/day.
- **Vitamin C 500 mg BID** (twice daily)
- **Quercetin 250 mg daily** (supliment, flavonoid). Note that prolonged high dose quercetin has very rarely been associated with hypothyroidism. Quercetin should be used with caution in patients with hypothyroidism and TSH levels should be monitored.
- **Melatonin** /supliment tab 1,3 si 5 mg, probabil nu slow-release/ (slow release): Begin with 0.3mg and increase as tolerated to 2 mg at night/ for its antioxidant properties and stabilization of the circadian rhythms.
- **Zinc** (tab 15, 30, 50 mg) **30-50 mg/day** (elemental zinc).
- **Famotidine 20-40 mg/day.**
- **B complex vitamins.**
- **Ivermectin** ( for postexposure prophylaxis)= 150-200 ug/kg orally (repeat on day 2). Alternative strategy is a dose of 12 mg within 24 hours of symptom onset and then repeated 24 hours later.
- Optional/Experimental: **Interferon- $\alpha$  nasal** spray for health care workers

## *Tratamentul Covid-19, evolutie moderata.*

- **Enoxaparin 60 mg** daily. Consider increasing the dose to 1mg/kg q 12 hourly in those with a high D-Dimer or an increasing D-Dimer (see Xa monitoring below).
- **Methylprednisolone** (fiole 40,125 si 250 mg) **40 mg q 12 hourly**; increase to 80 mg and then 125mg q 12 hourly in patients with progressive symptoms and increasing *CRP*. There is now overwhelming and irrefutable evidence that corticosteroids *reduce the risk of death in patients with the pulmonary phase of COVID-19 i.e those requiring supplemental oxygen or higher levels of support*. The role of inhaled corticosteroids (budesonide) is unclear and appears to be rather limited. Studii: Metilprednizolonul este mai benefic in reducerea mortalitatii vs dexametazona, hidrocortizona.
- **Optional (not recommended): Remdesivir**, 200 mg IV loading dose D1, followed by 100mg day IV for 9 days. This agent has been reported to reduce time to recovery (based on an ordinal scale) in patients requiring low levels of supplemental oxygen. [135,136] The recently published SOLIDARITY trial demonstrated no mortality benefit of this agent in the entire treatment cohort or any subgroup. Considering the high cost of this agent and the lack of benefit on patient centered outcomes the role of this drug seems very limited.
- **N/C (nasal cateter) 2L /min** (if required (max 4 L/min; consider early t/f to ICU for escalation of care

## *Tratamentul Covid-19, evolutie cu progresia simptomelor respiratoria (hypoxia, care necesita inh O<sub>2</sub> > 4 l/min).*

- **Methylprednisolone** 80 mg loading dose then 40 mg q 12 hourly for at least 7 days and until transferred out of ICU. In patients with an increasing CRP or worsening clinical status increase the dose to 80 mg q 12 hourly (then 125mg q 12 hourly), then titrate down as appropriate. *Pulse methylprednisolone 250 -500 mg mg/day may be required. Methylprednisolone is the corticosteroid of choice.*
- **Ascorbic acid (Vitamin C) 3g IV q 6 hourly** for at least 7 days and/or until transferred out of ICU. Note caution with POC glucose testing (see below). Oral absorption is limited by saturable transport and it is difficult to achieve adequate levels with PO administration. However, if IV Vitamin C is not available, attempts should be made to administer PO vitamin C at a dose of *1g every 4-6 hours.*
- **Full anticoagulation:** Unless contraindicated we suggest FULL anticoagulation (on admission to the ICU) with enoxaparin, i.e *1 mg kg s/c q 12 hourly (dose adjust with Cr Cl < 30mls/min).* There is now good evidence that high intensity anticoagulation *reduces mortality of hospitalized patients with COVID-19. Heparin is suggested with CrCl < 15 ml/min.* Due to augmented renal clearance patients may have reduced anti-Xa activity despite standard dosages of LMWH. We therefore recommend monitoring anti-Xa activity in underweight and obese patients, those with chronic renal failure and in those patients with an increasing D-dimer, aiming for an anti-Xa activity of 0.6-1.1 IU.ml.
- **Note:** A falling SaO<sub>2</sub> and the requirement for supplemental oxygen should be a trigger to start antiinflammatory treatment.
- **Note:** Early termination of ascorbic acid and corticosteroids will likely result in a rebound effect with clinical deterioration.



# *Infectia Covid-19 si afectarea sistemului cardiovascular*

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

- **Receptorul gazdă prin care SARS-CoV-2 intră în celule pentru a declanșa infecția este enzima de conversie a angiotensinei 2<sup>1</sup>.**
- **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.**
- **Cu toate acestea, în contextul COVID-19, ECA2 este de asemenea implicată în SARS prin funcția sa de receptor al coronavirusului. Legarea proteinei spike SARS-CoV-2 la ECA2 facilitează intrarea virusului în celulele epiteliale din alveolele pulmonare, unde este exprimat puternic,**
- **Iata de ce COVID-19 este în primul rând o boală respiratorie**
- **În plus, pe lângă plămâni, ECA2 este foarte exprimată în țesutul cardiac, vasele sanguine și tractul gastrointestinal<sup>2</sup>.**
- **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<sup>3</sup>.**

1. Walls AC et al., *Cell*, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>

2. Chen Cet al., *Herz*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04909-z>

3. Fang L. et al., *Lancet Respir Med*, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)

## Mortalitatea in Covid-19

- **In China 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 vârstă <60 ani, comparativ cu 6,4% la pacienții cu vârstă peste 60 de ani<sup>1</sup>.**
- **În Italia, fatalitatea a variat de la 0% sub vârstă de 30 de ani la 3,5% pentru vârstă 60–69 ani și 20% peste 80 de ani. Acest lucru subliniază faptul că creșterea vârstei este un factor important de risc pentru cursul sever al infecției<sup>2</sup>.**
- **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, pacienții cu comorbidități CV au avut un risc de mortalitate de cinci ori mai mare (10,5%), fără ajustarea pentru vârstă<sup>3</sup>.**
- **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.**

1. Verity R. et al., *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)

2. Onder G. et al., *JAMA*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>

3. Wu Z. et al., *JAMA*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>



## *Autopsiile pacientilor cu infectia Covid-19*

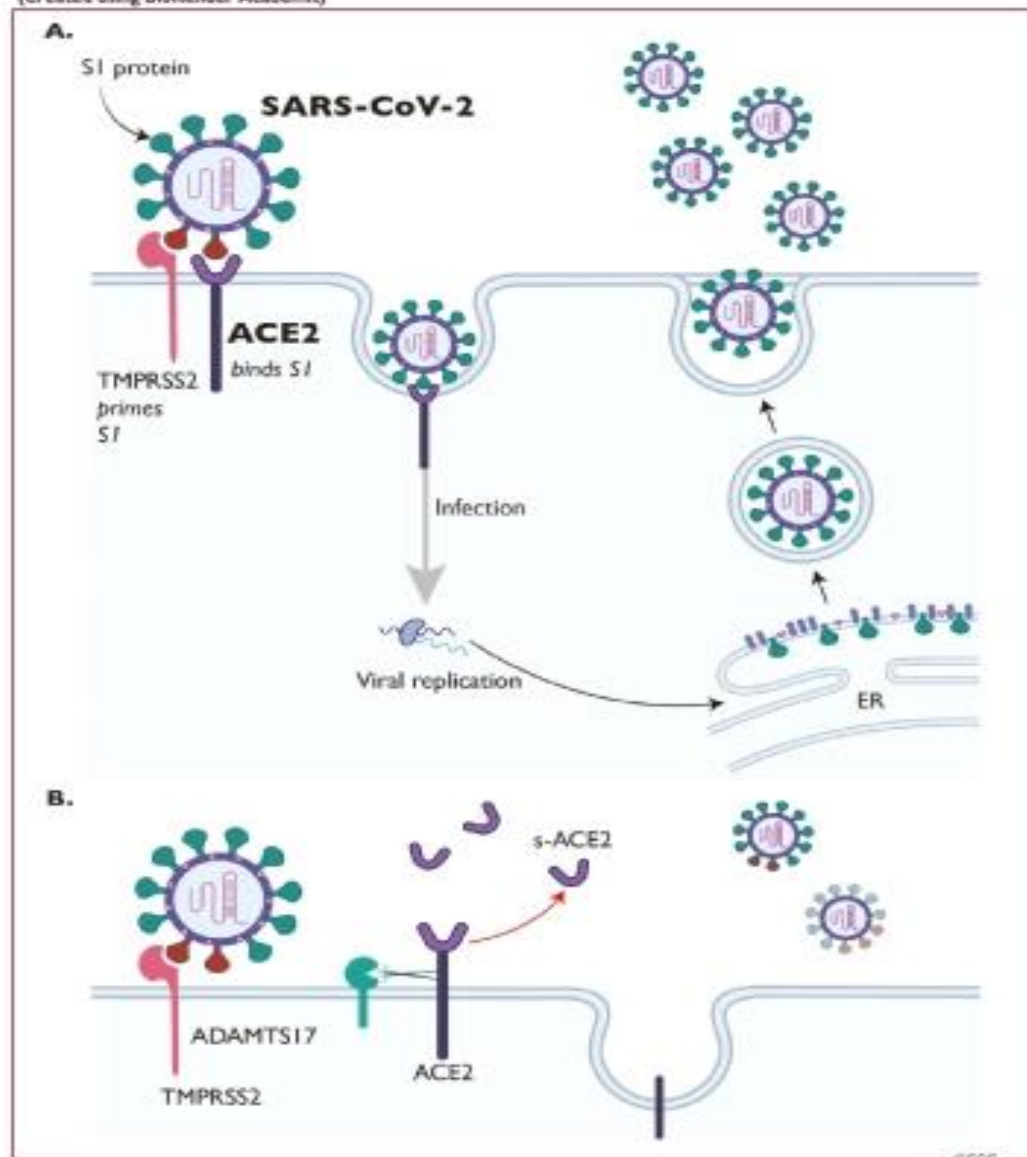
- **A fost evidențiată infiltrarea miocardului de către celulele inflamatorii mononucleare interstițiale<sup>1</sup>.**
- **Infecțiile cu COVID-19 sunt asociate cu niveluri crescute ale biomarkerilor cardiaci din cauza leziunii miocardice. Este probabil ca leziunile miocardice și nivelurile crescute de biomarkeri să fie asociate cu miocardită și ischemie indusă de infecție<sup>2</sup>.**
- **Într-un studiu realizat 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 BAC; 4,1% cu IC și 5,3% cu boli cerebrovasculare. La analizele ajustate multivariabile, leziunea cardiacă a fost asociată în mod semnificativ și independent cu mortalitatea<sup>3</sup>.**

1. Xu Z. et al., *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)

2. Madjid M, *JAMA Cardiol*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>

3. Shi S. et al., *JAMA Cardiology*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

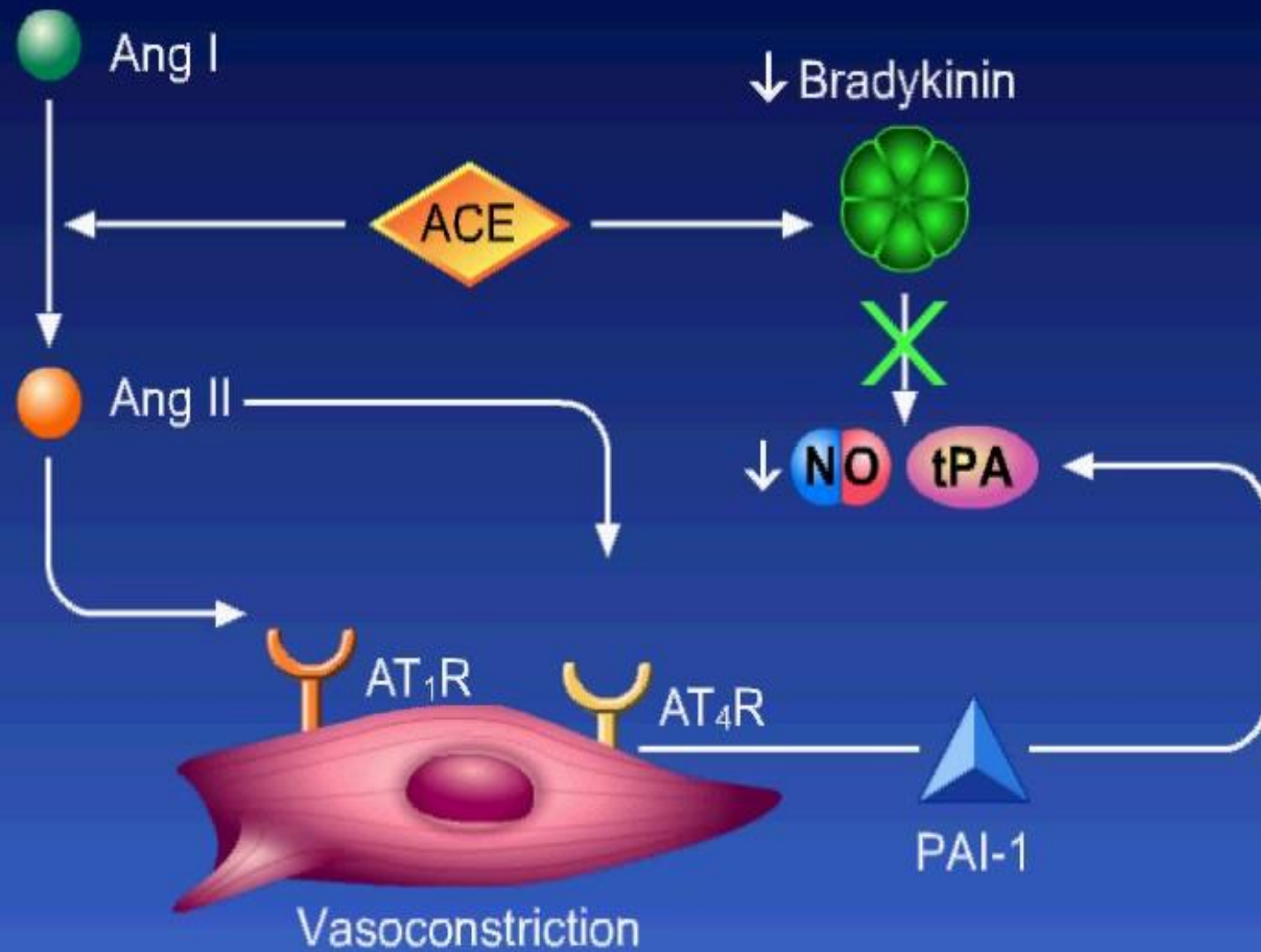
Figure 2 Critical role of ACE2 in the regulation of viral invasion in ACE2 expressing cells  
(Created using BioRender Academic)



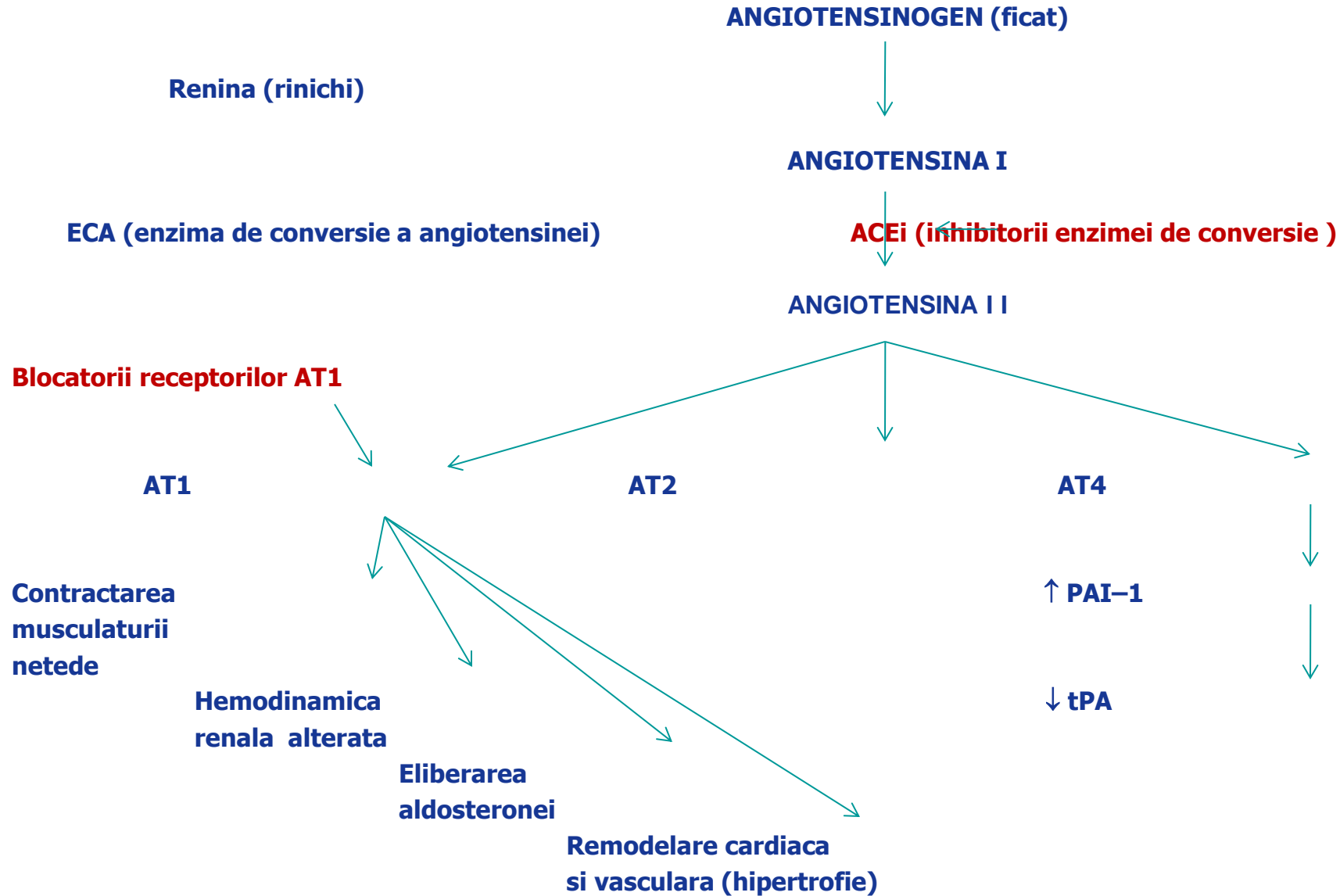
This includes type 2 pneumocytes, keratinocytes, pericytes, endothelial and possibly other cell types.

Panel A. SARS-CoV-2 spike protein (S1) is primed by the serine protease TMPRSS2 (transmembrane protease serine 1) which enables its interaction with the membrane bound form of ACE2. This is required for virus internalization and subsequent replication.

Panel B. Membrane bound ACE2 may be shed from the cell membrane by ADAMTS17 (disintegrin and metalloprotease 17) producing soluble ACE2. This mechanism may limit viral invasion.



# Mecanismele de actiune a inhibitorilor ECA si inhibitorilor angiotensinei II

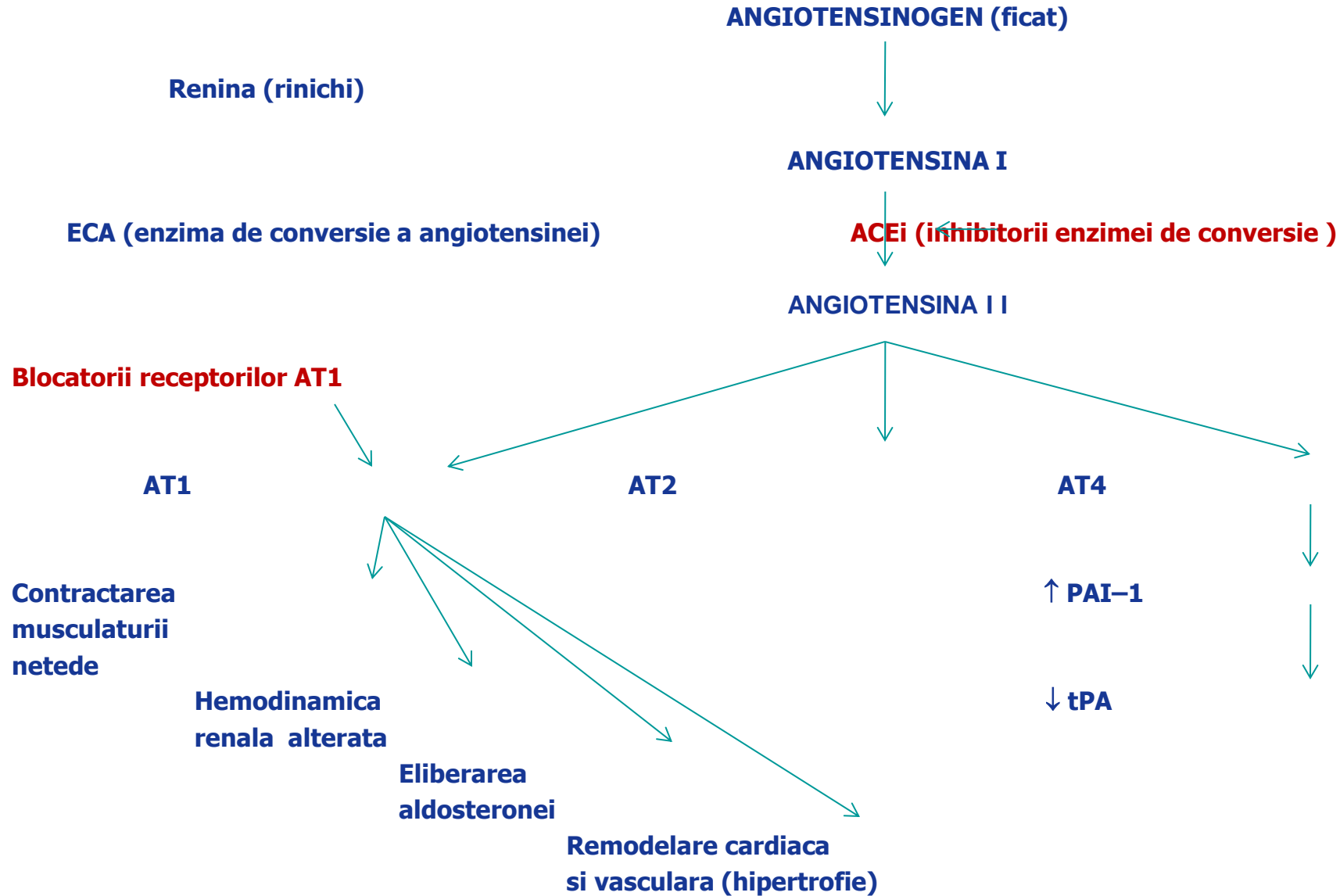


## ***Inhibitorii ECA si antagonistii receptorilor de angiotenzinaII/sartrane***

<b><i>Antagonistii receptorilor angiotensinei II</i></b>	
Losartan	50-100 (1) *
Valsartan	80-320 (1)
Irbesartan	150-300 (1)
Telmisartan	40-80 (1)
Candesartan	16-32 (1)
<b><i>Inhibitorii ECA</i></b>	
Benazepril	20-40 (1) *
Captopril	25-150 (2-3)
Enalapril	10-40 (1) *
Fosinopril	20-40 (1) *
Lisinopril	20-40 (1)
Moexipril	7,5-30 (1) *
Perindopril	4-8 (1) *
Quinapril	20-80 (1) *
Ramipril	2,5-20 (1) *
Trandolapril	2-4 (1)

\* In doze mari aceste preparate pot fi administrate in 2 prize

# Mecanismele de actiune a inhibitorilor ECA si inhibitorilor angiotensinei II



## ***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.
- 
- Având în vedere rolul important al sistemului renină-angiotensină-aldosteronă (RAAS) / ACE<sub>2</sub> în fiziopatologia hipertensiunii arteriale, este posibil ca disregularea acestui sistem să fie importantă.
- S-a propus că tratamentul hipertensiunii arteriale cu inhibitori RAS poate influența legarea SARS-CoV-2 la ACE<sub>2</sub>, promovând boala.
- Aceasta se bazează pe unele descoperiri experimentale conform cărora *inhibitorii RAS ar putea provoca o creștere compensatorie a nivelului de ACE<sub>2</sub>, și că inhibitorii ACE pot fi dăunători la pacienții expuși la SARS-CoV-2.*
- Cu toate acestea, este important să subliniem că nu există dovezi clare că utilizarea unor inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACEI) sau blocanții receptorilor de angiotensină (ARB) conduc la îmbunătățirea reglării ACE<sub>2</sub> în țesuturile umane. Datele disponibile din probele de sânge sugerează că *nu există o asociere între nivelurile circulante ale ACE<sub>2</sub> și utilizarea antagoniștilor RAAS.*
- se pare că în modelele experimentale BRA *pot avea o influență potențial protectoare.* Până în prezent, nu există dovezi clinice care să susțină efectele adverse sau benefice ale inhibitorilor RAS la pacienții cu COVID-19
- Pacienții aflați pe inhibitorii ECA sau BRA *nu ar trebui să-și oprească tratamentul.*

# ***COVID-19 și anomaliile de coagulare***

- **Nivelurile crescute ale D- dimerilor (> 1 g/L) au fost puternic asociate cu mortalitatea intraspitalicească și această relație a fost menținută în analize multivariate<sup>1</sup>.**
- **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.**
- **In special, experiența din China indică creșterea D-dimerilor fiind foarte predictivă pentru evenimentele adverse în COVID-19.**

1. Danzi GB., *Eur Heart J*, 2020;doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.



## ***Infecția cu COVID-19 și aritmiile cardiace***

- **Infecțiile virale sunt asociate cu disfuncție metabolică, inflamație miocardică, și activarea sistemului nervos simpatic, efectul aritmogen al unor medicamente, care la un loc predispon la aritmii cardiace<sup>1</sup>.**
- **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<sup>2</sup>.**
- **De luat in considerare: fibrilația atrială, dereglările de conducere intraventriculară, tahicardia ventriculară și fibrilația ventriculară.**

1. FLCCC Alliance – COVID-19 Management Protocol, 2021 01-17; [www.flccc.net](http://www.flccc.net)

2. Zhou F. et al., *Lancet*, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

## ***Potențialele leziuni cardiace în COVID-19***

- **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<sup>1</sup>.**
- **In alt studiu – 13,0% din pts au prezentat creșterea creatinekinazei și troponina I high-sensitive crescută - la 7,2 % din cazuri<sup>2</sup>.**
- **Disfuncția miocardică poate fi și 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-CoV-2.**

1. Guan WJ et al., *N Engl J Med.*, 2020. Epub ahead of print]  
2. Chen N. et al., *N Engl J Med.*, 2020. Epub ahead of print]

## ***Leziunile cardiace în infecția COVID-19***

- **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 hs-cTnI (> 28 pg/ml)<sup>1</sup>.**
- **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<sup>2</sup>.**
- **Incidența simptomelor cardiovasculare este ridicată, datorită răspunsului inflamator sistemic cu eliberarea de citokine proinflamatorii. Insuficiența respiratorie și hipoxia în COVID-19 pot provoca deteriorarea miocardului; medicația administrată la fel ar putea declanșa unele afecțiuni CV<sup>3</sup>.**

1. Huang C. et al., *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)

2. Alhogbani T., *Ann. Saudi Med.*, 2016;36, 78–80.

3. Inciardi RM. et al., *JAMA Cardiol*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>

## Testele de evaluare la pacienții cu COVID-19 și afectare cardiovasculară

Metoda de evaluare	Considerații diagnostice la pacienții cu COVID-19
NT-proBNP/BNP	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
Troponina	Troponina high-sensitive ar putea fi utilă pentru evaluarea riscului la pacienții ce necesită îngrijiri în UTI și pentru identificarea pacienților cu leziune miocardică silențioasă
D-dimeri	Date din focarul inițial din Wuhan demonstrează o conexiune semnificativă cu necesitatea internării în UTI și mortalitate
Procalcitonina	Marker al infecției bacteriene, este mai probabilă creșterea la pacienții ce vor necesita îngrijiri în UTI
Analiza generală a sângelui	Frecvent demonstrează leucopenie/limfopenie Trombocitele reduse sunt asociate cu prognostic nefavorabil
IL-6	Unde este disponibilă; concentrațiile înalte sunt asociate cu prognostic nefavorabil
Feritina	Marker al prognosticului nefavorabil; modificări semnificative sunt raportate la pacienții cu COVID-19
CT cardiac	De a fi luat în considerare în cazurile incerte la pacienții cu troponine crescute cu sau fără leziuni obstructive pe arterele coronare
ECG	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
Ecocardiografie	Ar putea demonstra disfuncție sistolică globală sau regională cu sau fără efuzie pericardică sau vice-versa.

# ***Infecția COVID-19 la pacienții cu boli cardiovasculare preexistente***

- 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.
- Într-un studiu, ce a inclus pacienți COVID-19 cu simptome severe, 58% au avut hipertensiune arterială, 25% boli cardiace și 44% aritmii<sup>1</sup>.
- Vârstnicii cu comorbidități în special cei cu hipertensiune arterială, BAC sau diabet au o probabilitate mai înaltă de a contacta infecția SARS-CoV-2. 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<sup>2</sup>.
- Persoanele cu BCV au o probabilitate mai înaltă de a contacta infecția Covid-19 și, în timp ce s-au infectat, BCV subiacente pot agrava pneumonia, crește severitatea simptomelor și au adesea favoriza un prognostic mai nefavorabil.
- Afectarea cardiacă poate fi condiționată și de preparatele medicamentoase utilizate pe parcursul tratamentului infecției COVID-19. Glucocorticoizii – unul din elementele cheie în tratamentul Covid-19, la rândul său poate perturba metabolismul lipidic și indeosebi, cel glucidic. Se presupune că pe termen lung aceste modificări pot contribui la complicații post Covid-19 mai probabil decât o consecință a infecției în sine<sup>3</sup>.
- În unele studii ce au inclus pacienți cu COVID-19, în 89,9% cazuri au fost administrate preparate antivirale<sup>1</sup>. O atenție deosebită ar trebui acordată și monitorizării utilizării preparatelor antivirale.

1. Wang D et al., *JAMA*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

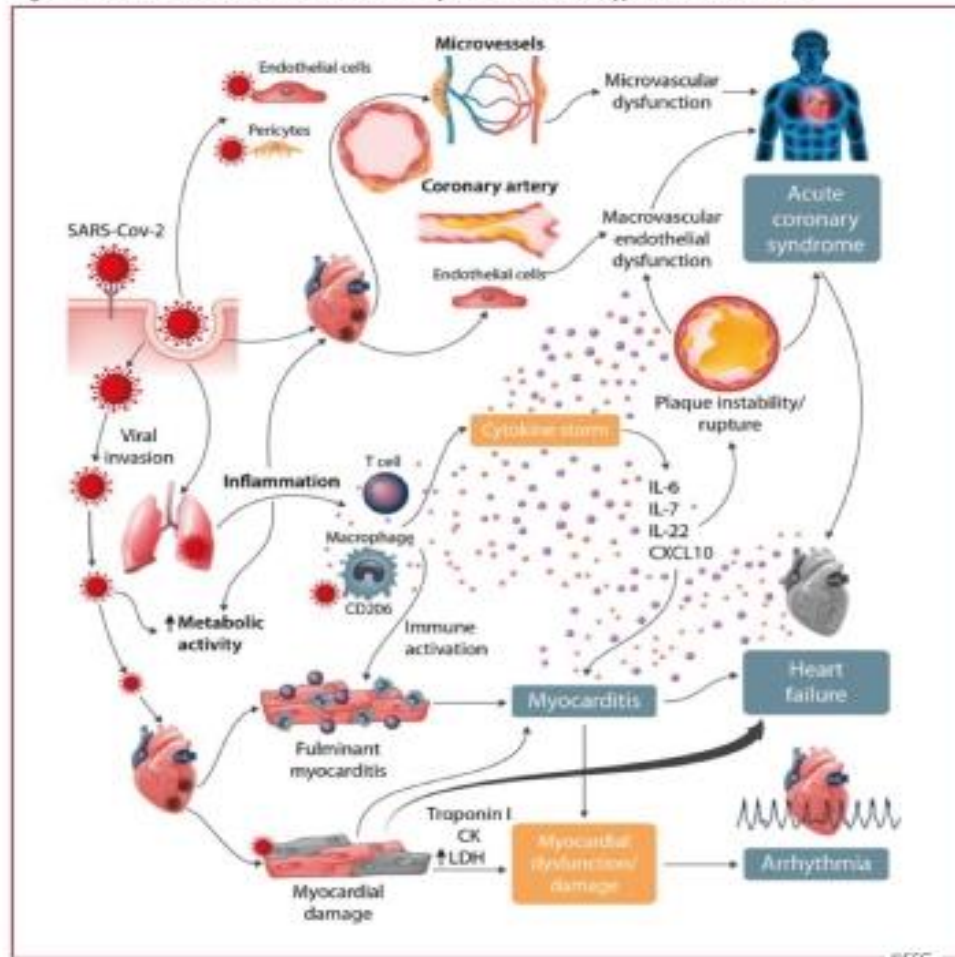
2. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>

3. 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>

## *Preparatele medicamentoase utilizate în tratamentul COVID-19 și efectele cardiovasculare ale acestora*

Preparatul	Efecte adverse CV	Toxicitate CV	Utilizare cu precauție/evitare
<b>Antimalarice</b> Clorochina/hidroxiclorochina	Prolungirea QT Trombocitopenie Anemie	Cardiomiopatie/IC Dereglări de conductibilitate (bloc de ram, bloc AV) Torsada vârfurilor Aritmii ventriculare	Cardiomiopatie Aritmii ventriculare Hipokaliemie sau hipomagneziemie necorectate Bradicardie < 50 c/min Administrarea concomitentă a agenților ce prelungesc QT Patologia hepatică sau administrarea cu alte preparate hepatotoxice
<b>Antivirale</b> • Ribavirină	Trombocitopenie Anemie hemolitică	Anemia ar putea rezulta în agravarea BAC și posibil infarct	Cardiopatie ischemică
• Lopinavir/ritonavir	Hiperlipidemie Hipertrigliceridemie	Hepatotoxicitate Prolungire QT și PQ Torsada vârfurilor Bloc AV gr II și III	Patologia sistemului de conducere a cordului Cardiopatia ischemică Cardiomiopatie sau patologie cardiacă structurală Hipokaliemie sau hipomagneziemie necontrolate Administrarea concomitentă a agenților ce prelungesc QT
• Remdesivir	Necunoscut	Necunoscut	Necunoscut
<b>Preparate biologice</b> • Tocilizumab	Hipertensiune arterială Trombocitopenie Transaminaze înalte Hiperlipidemie	Hepatotoxicitate	Transaminaze înalte
• Interferon alfa 2B	Hipertensiune arterială Trombocitopenie Anemie Transaminaze înalte Hipertrigliceridemie	Hepatotoxicitate Disfuncție tiroidiană Pericardită Evenimente cerebrovasculare ischemice sau hemoragice Aritmii Ischemie/infarct miocardic Cardiomiopatie	Patologie hepatică decompensată Anomalii cardiace

Figure 3 Cardiovascular involvement in COVID-19 – key manifestations and hypothetical mechanisms



SARS-CoV-2 infection on transmembrane ACE2 to enter the host cells including type2 pneumocytes, macrophages, endothelial cells, pericytes and cardiac myocytes leading to inflammation and multi-organ failure. Infection of endothelial cells or pericytes of particular importance because this could lead to severe microvascular and macrovascular dysfunction. In addition, immune over reactivity can potentially destabilise atherosclerotic plaques and impact the development of acute coronary syndromes. Infection of the respiratory tract, particularly type2 pneumocytes, by SARS-CoV-2 is manifested by the progression of systemic inflammation and immune cell over-activation leading to 'cytokine storm', resulting in increased levels of cytokines such as IL-6, IL-7, IL-22 and CXCL10. Subsequently, it is possible that activated T cell and macrophage may infiltrate infected myocardium resulting in the development of fulminant myocarditis and severe cardiac damage. This process may be further intensified by a cytokine storm. Similarly, the viral invasion may cause cardiac myocyte damage directly leading to myocardial dysfunction and contribute to the development of arrhythmias. From Guzik et al, COVID-19 and the cardiovascular system - implications for risk assessment, diagnosis and treatment options. *Circulation*. Feb. 2020. doi: 10.1161/circ.000000









# Take home messages

- **Persoanele cu BCV au o probabilitate mai înaltă de a contacta infecția Covid-19 și, în timp ce s-au infectat, BCV subiacente pot agrava pneumonia, crește severitatea simptomelor și adesea a favoriza un prognostic mai nefavorabil (circulus vitiosus).**
- **BCV asociate cu COVID-19, ar putea probabil implica dereglarea activității sistemului SRA/ECA2 atât din cauza infecției SARS-CoV-2, cât și din cauza comorbidităților, cum ar fi hipertensiunea arterială. Nu există o confirmare despre o asocieră între nivelurile circulante ale ACE<sub>2</sub> și utilizarea antagoniștilor RAAS. Deci, nu ar trebui să fie oprit tratamentul cu ECA sau BRA.**
- **Modificările sistemului imun manifestate prin dezechilibrul activării celulelor T cu eliberarea dezregulată de citokine proinflamatorii, furtuna citokinică – momente patogenetice cheie incidente BCV în infecția respectivă. Monitorizarea răspunsului imun este crucială atât în diagnostic, cât și pentru evoluția bolii și a tratamentului adecvat.**
- **Patologia cardiovasculară poate fi un fenomen primar în cadrul COVID-19, dar poate fi secundară unei leziuni pulmonare acute (insuficiența respiratorie, hipoxia).**
- **Afectarea cardiacă poate fi condiționată și de diverse preparate medicamentoase utilizate în tratamentul pacienților cu COVID-19, care la rândul său pot influența manifestările tabloului clinic în faza acută, dar și perturba metabolismul lipidic și, în special, cel glucidic. Se presupune că pe termen lung aceste modificări pot contribui la complicații post-Covid-19 mai mult decât însăși infecția.**

***Vă multumesc pentru atenție!***







- Question: **Is ivermectin safe and can it be used in patients with liver disease?**
- **Answer:** The discovery of Ivermectin in 1975 was awarded the *2015 Nobel Prize in Medicine* given its global impact in reducing onchocerciasis (river blindness), lymphatic filariasis, and scabies in endemic areas of central Africa, Latin America, India, and Southeast Asia. It has since been included on the WHO's "List of Essential Medicines with now over 4 billion doses administered. Numerous studies report low rates of adverse events, with the majority mild, transient, and largely attributed to the body's inflammatory response to the death of parasites and include itching, rash, swollen lymph nodes, joint pains, fever, and headache. In a study which combined results from trials including over 50,000 patients, serious events occurred in less than 1% and largely associated with administration in Loa Loa infected patients. Further, according to the pharmaceutical reference standard Lexicomp, the only medications contraindicated for use with ivermectin are the concurrent administration of *anti-tuberculosis and cholera vaccines* while the *anticoagulant warfarin would require dose monitoring*. Similarly, we suggest therapeutic monitoring of drug levels such as calcineurin inhibitors such as *tacrolimus and cyclosporin* and the *immunosuppressant sirolimus* as potential interactions exist. A longer list of drug interactions can be found on the drugs.com database, with nearly all interactions leading to a possibility of either increased or decreased blood levels of ivermectin. Given studies showing tolerance and lack of adverse effects in human subjects given escalating high doses of ivermectin, toxicity is unlikely although a reduced efficacy due to decreased levels may be a concern.



## *Covid-19: controverse in luarea deciziilor*

- Luarea unei decizii luand in considerare raportul de risc / beneficiu în anumite momente a fost ( este se in present) dificil.
- 
- Actualmente, deja putem analiza datele disponibile din peste 20 de studii controlate care arată eficacitatea, siguranța unor tratamente si beneficiu in reducerea mortalitatii.
- Actualizarile in ghidurile pt medicina practica vin cu intarziere (WHO, NIH).

## *Nu ar trebui să așteptăm mai multe date înainte de a adopta pe scară largă un alt medicament care poate să nu funcționeze? "*

- 1. Impacturi clinice slabe măsurate ( anticorpi monoclonali, remdesivir, plasmă convalescentă).**
- 2. Costuri ridicate (remdesivir, anticorpi monoclonali, plasmă convalescentă, vaccinuri).**
- 3. Efecte adverse semnificative (remdesivir, vaccinuri).**
- 4. Baze de dovezi slabe, conflictuale sau inexistente pentru susținerea utilizării (remdesivir, anticorpi monoclonali, plasmă convalescentă).**
- 5. Ghiduri de tratament conflictuale (remdesivir - conflictul recomandărilor OMS și NIH).**
- 6. Studii fără evaluare lotului de control (remdesivir, anticorpi monoclonali, plasmă convalescentă).**
- 7. Absența chiar și a datelor de studiu preimprimare disponibile pentru o analiză științifică mai largă (vaccinuri)**

- **Question: Shouldn't we wait for more data before widely adopting another medicine that may not work?"**
- **Answer:** Making a risk/benefit decision at this time, with the currently available data showing consistent high efficacy and safety with mortality benefits from 24 controlled trials, would far exceed the strength and validity of the rationales used to adopt the entirety of currently employed therapeutics in COVID-19 given all were adopted in the setting of either: I. Weak clinical impacts measured (Remdesivir, monoclonal antibodies, convalescent plasma), II. High costs (Remdesivir, monoclonal antibodies, convalescent plasma, vaccines) III. Significant adverse effects (Remdesivir, vaccines), IV. Weak, conflicting, or non-existing evidence bases to support use (Remdesivir, monoclonal antibodies, convalescent plasma), V. Conflicting treatment guidelines (Remdesivir – WHO and NIH recommendations conflict) VI. Non-peer reviewed studies (Remdesivir, monoclonal antibodies, convalescent plasma) VII. Absence of even pre-print study data available for wider scientific review (vaccines)

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

- **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 disregularea sistemului să fie important.**
- **S-a presupus că tratamentul hipertensiunii arteriale cu inhibitorii SRA poate influența legarea SARS-CoV-2 de ECA2, determinând dezvoltarea bolii și că inhibitorii ECA pot fi dăunători la pacienții expuși la SARS-CoV-2<sup>1</sup>.**
- **Totuși, nu există dovezi clare că utilizarea inhibitorilor EC sau BRA conduc la „up-reglarea” ECA2 în țesuturile umane**
- **Se pare că, în modelele experimentale, BRA pot avea o influență potențial protectoare<sup>2</sup>.**

1. Kuster GM et al., *Eur Heart J*, 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>

1. Danser AHJ et al., *Hypertension*, 2020: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>

# Take home messages

- Pacienții cu factori de risc cardiovasculari și boli cardiovasculare stabilite reprezintă o populație vulnerabilă atunci când suferă de COVID-19;
- Pacienții cu leziuni cardiace în contextul COVID-19 au un risc crescut de morbiditate și mortalitate;
- Patobiologia infecției cu coronavirus implică SARS-CoV-2 care se leagă la ECA2 a receptorului gazdă pentru a media intrarea în celule;
- ECA2, care este exprimată în plămâni, inimă și vase, este un element cheie al SRA cu un rol important în fiziopatologia bolilor cardiovasculare;
- 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;
- 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;
- Furtuna citokinică, care provine din dezechilibrul activării celulelor T cu eliberarea dezregulată a interleukinei IL-6, IL-17 și a altor citokine, poate contribui la dezvoltarea bolilor cardiovasculare în COVID-19. Dozarea IL-6 este realizată cu scop terapeutic;
- Cele mai frecvente complicații cardiace includ aritmile (fibrilația atrială, tahicardia ventriculară și fibrilația ventriculară), leziunea cardiacă, miocardită fulminantă și insuficiență cardiacă;
- Activarea sistemului imun împreună cu modificările imunometabolismului pot duce la instabilitatea plăcii contribuind la dezvoltarea evenimentelor coronariene acute. Care 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;