

**Implicações Cardiovasculares na Covid-19: Uma Revisão Sistemática****Cardiovascular Implications in Covid-19: A Systematic Review**

DOI:10.34117/bjdv6n10-588

Recebimento dos originais: 08/09/2020

Aceitação para publicação: 27/10/2020

**Arthur Neves Egidio**Acadêmico em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora  
Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Bairro Salvaterra - Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP:

36033003

E-mail: egidioart@gmail.com

**Bárbara Neto Campos**Acadêmica em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -  
FCMS/JFEndereço: Alameda Salvaterra, 200, Bairro Salvaterra - Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP:  
36033003

E-mail: barbaranetocampos@outlook.com

**Camila Fonseca Silva Junqueira**Acadêmica em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -  
FCMS/JFEndereço: Alameda Salvaterra, 200, Bairro Salvaterra - Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP:  
36033003

E-mail: camilajunqueira18@hotmail.com

**Fernanda Rodrigues Martins**Acadêmica em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -  
FCMS/JFEndereço: Alameda Salvaterra, 200, Bairro Salvaterra - Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP:  
36033003

E-mail: nanda95rm@gmail.com

**José Fabri Júnior**Médico cardiologista docente da Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -  
FCMS/JF

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Bairro Salvaterra - Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP: 3633003

E-mail: jfabrijr@gmail.com

**Julia Freitas Rodrigues**Acadêmica em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -  
FCMS/JF

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Bairro Salvaterra - Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP: 3633003

E-mail: juliafreitasr98@gmail.com

**Leonardo Gasparoni Gazolla de Siqueira**

Acadêmico em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -  
FCMS/JF

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Bairro Salvaterra - Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP: 3633003  
E-mail: leonardogaspa1@icloud.com

**Ludymilla Ribeiro Bordoni de Oliveira**

Acadêmica em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -  
FCMS/JF

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Bairro Salvaterra - Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP:  
36033003  
E-mail: ludymilla15@icloud.com

**Maria Beatriz Silva Ferreira**

Acadêmica em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -  
FCMS/JF

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Bairro Salvaterra - Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP:  
36033003  
E-mail: mariabeatrizsuprema@gmail.com

**Victor Rocha Moreira Antunes**

Acadêmico em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -  
FCMS/JF

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Bairro Salvaterra - Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP:  
36033003  
E-mail: victorrocha.ma@gmail.com

**Vinícius Penna Torres**

Acadêmico em medicina pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora -  
FCMS/JF

Endereço: Alameda Salvaterra, 200, Bairro Salvaterra - Juiz de Fora, Minas Gerais, CEP: 3633003  
E-mail: steveharrys64@hotmail.com

**RESUMO**

**INTRODUÇÃO:** A infecção pelo SARS-CoV-2 tem sido associada à múltiplas repercussões clínicas, descritas em diversos órgãos e sistemas. A associação entre a COVID-19 e o acometimento do sistema cardiovascular ainda é pouco documentada, bem como as suas possíveis consequências. **METODOLOGIA:** Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura. As buscas foram realizadas no mês de agosto de 2020, na base de dados National Library of Medicine (MEDLINE). Os descritores utilizados foram: "COVID-19" [Supplementary Concept] e "Cardiovascular Diseases"[Mesh]. Inicialmente foram encontrados 70 artigos e, após a análise dos resumos e a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 25 artigos foram selecionados. Foi realizada a busca continuada nas referências dos artigos encontrados, resultando em um escopo final de 27 artigos. Por fim, os estudos foram submetidos à análise quantitativa e qualitativa, resultando em 20 artigos que estão incluídos nesta revisão sistemática. A escala de sistematização PRISMA foi utilizada a fim de aprimorar os resultados desta revisão. **RESULTADOS:** Os estudos demonstraram que a ocorrência de manifestações cardiovasculares inclui complicações tromboembólicas, elevação dos marcadores cardíacos e afecção miocárdica. Entretanto, diversos estudos apresentam limitações como dificuldade na obtenção de dados, escassez de recursos e curto tempo de acompanhamento.

**CONCLUSÃO:** Apesar dos resultados encontrados e das evidências disponíveis, a condução de novos estudos ainda é necessária para esclarecer o envolvimento cardiovascular na COVID-19.

**Palavras-chave:** “COVID-19”, “Fisiopatologia”, “Clínica”, “Cardiovascular”, “Cardiopatias”.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** SARS-CoV-2 infection has been associated with multiple clinical repercussions, described in different organs and systems. The association between COVID-19 and the involvement of the cardiovascular system is still poorly documented, as well as its possible consequences. **METHODOLOGY:** A systematic literature review was conducted. The searches were carried out in August 2020, in the National Library of Medicine (MEDLINE) database. The descriptors used were: "COVID-19" [Supplementary Concept] and "Cardiovascular Diseases" [Mesh]. Initially, 70 articles were found and, after analyzing the abstracts and applying the inclusion and exclusion criteria, 25 articles were selected. A continued search was performed on the references of the articles found, resulting in a final scope of 27 articles. Finally, the studies were submitted to quantitative and qualitative analysis, resulting in 20 articles that are included in this systematic review. The PRISMA systematization scale was used to improve the results of this review. **RESULTS:** Studies have shown that the occurrence of cardiovascular manifestations includes thromboembolic complications, elevated cardiac markers and myocardial disease. However, several studies have limitations such as difficulty in obtaining data, lack of resources and short follow-up time. **CONCLUSION:** Despite the results found and the available evidence, further studies are still needed to clarify cardiovascular involvement in COVID-19.

**Keywords:** "COVID-19", "Pathophysiology", "Clinic", "Cardiovascular", "Heart diseases".

## **1 INTRODUÇÃO**

Em dezembro de 2019, foram identificados na região central da China os primeiros casos da pneumonia causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). A doença ocasionada pelo vírus de RNA encapsulado, COVID-19, rapidamente se alastrou para os demais continentes, se tornando uma emergência de saúde pública internacional (SONG J, et al., 2020; GAO C, et al., 2020).

A apresentação clínica da COVID-19 é variável, indo desde indivíduos assintomáticos a indivíduos que desenvolvem formas graves da doença. O curso clínico da infecção é caracterizado por sintomas do trato respiratório, febre, tosse seca e dispneia; mas os pacientes também podem apresentar cefaleia, alterações de olfato e paladar, diarreia, fadiga e complicações associadas à pneumonia (SONG J, et al., 2020; SHI S, et al., 2020).

Inicialmente, o vírus adentra o epitélio pulmonar através da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), causando pneumonia viral. Seguido dessa fase inicial, há a fase de inflamação sistêmica, caracterizada por falência respiratória e disfunção de órgãos. As formas mais graves de SARS-CoV-2 são associadas à coagulopatia e a níveis elevados de D-dímero; o que aumenta as complicações microvasculares e o risco de eventos trombóticos, contribuindo para um pior prognóstico (GOSHUA G, et al., 2020; ARTIFONI M, et al., 2020).

Os fatores de risco mais associados a desfechos graves e à mortalidade são idade avançada ( $\geq 60$ ), sexo masculino, presença de comorbidades como hipertensão, diabetes mellitus, doença cerebrovascular e doença cardiovascular (SONG J, et al., 2020; GAO C, et al., 2020).

Apesar da manifestação de maior virulência da COVID-19 ser a síndrome da angústia respiratória do adulto, inúmeros casos de injúria cardiovascular têm sido relatados. Níveis elevados de troponina e proteína C reativa, bem como alterações no eletrocardiograma (ECG) e declínio da fração de ejeção, são alguns dos sinais observados (LALA A, et al., 2020; MCCULLOUGH SA, et al., 2020; SHI S, et al., 2020).

O objetivo desta revisão é compilar as principais manifestações cardiovasculares causadas pela COVID-19 evidenciadas até o presente momento, correlacionadas aos fatores de risco prévios e aos possíveis prognósticos.

## **2 METODOLOGIA**

### **2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA**

Uma busca na literatura foi realizada na base de dados do PubMed indentificando artigos que discutiam as manifestações cardiovasculares, desfechos e evolução do quadro em pacientes acometidos pela Covid-19 de acordo com a sistematização PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis).

Os descritores "COVID-19" e "Cardiovascular Diseases" foram utilizados como palavras-chave e em combinação com o MeSH a fim de maximizar a obtenção de resultados para pesquisa. Uma busca sistematizada foi realizada e os artigos relevantes foram identificados. Uma análise detalhada foi feita a seguir e uma busca continuada nas referências dos artigos selecionados foi conduzida. Os resultados estão resumidos em uma maneira narrativa nos respectivos espaços reservados neste artigo de revisão.

### **2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Os critérios de inclusão do presente estudo contemplaram artigos que avaliavam as manifestações, desfechos e evoluções de quadros cardiovasculares em pacientes acometidos pela Covid-19.

Foram eliminados pelos critérios de exclusão artigos que não avaliavam repercussões cardiovasculares, avaliavam outros desfechos ou estudos conduzidos em populações específicas. Além de artigos de editoriais, documentos de consensos, guidelines, comentários e estudos sem ligação direta com a pesquisa que foi conduzida.

### 2.3 OBTENÇÃO DE DADOS

Todos os artigos foram analisados por dois autores independentes (Egídio, AN e Oliveira, LRB) a fim de evitar vieses de seleção. Qualquer desacordo atingiu um consenso ou foi submetido à análise individual por um terceiro autor (Antunes, VRM). As informações foram extraídas por dois outros autores (Junqueira, CFS e Torres, VP) e validadas por um terceiro autor independente (Fabri Junior, J).

### 2.4 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE

A qualidade de cada artigo foi validada pela sistematização PRISMA (Figura 1). Esta revisão sistemática abordou domínios-chave: manifestação cardiovascular, manifestações cardíacas, correlação com a gravidade da doença cardiovascular, desfechos e resultados.

### 2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Não foi possível conduzir uma meta-análise devido ao pequeno número de evidências relacionadas à pesquisa deste artigo de revisão sistemática.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Pesquisas em base de dados identificaram 1.673 citações. Após a remoção de duplicatas e triagem de títulos/resumos e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram recuperados 70 artigos de texto completo, dos quais 20 eram elegíveis para inclusão nesta revisão (Figura 1).

Os artigos analisados foram publicados em periódicos internacionais. Treze estudos são de natureza observacional, cinco são estudos multicêntricos e dois são ensaios clínicos. Todos os estudos incluídos nesta revisão sistemática de literatura foram publicados no ano de 2020. Os trabalhos foram separados por título, autoria, ano de publicação, método empregado no estudo e desfecho analisado, conforme as Tabelas 1 e 2.

Figura 1. Fluxograma da sistematização PRISMA.

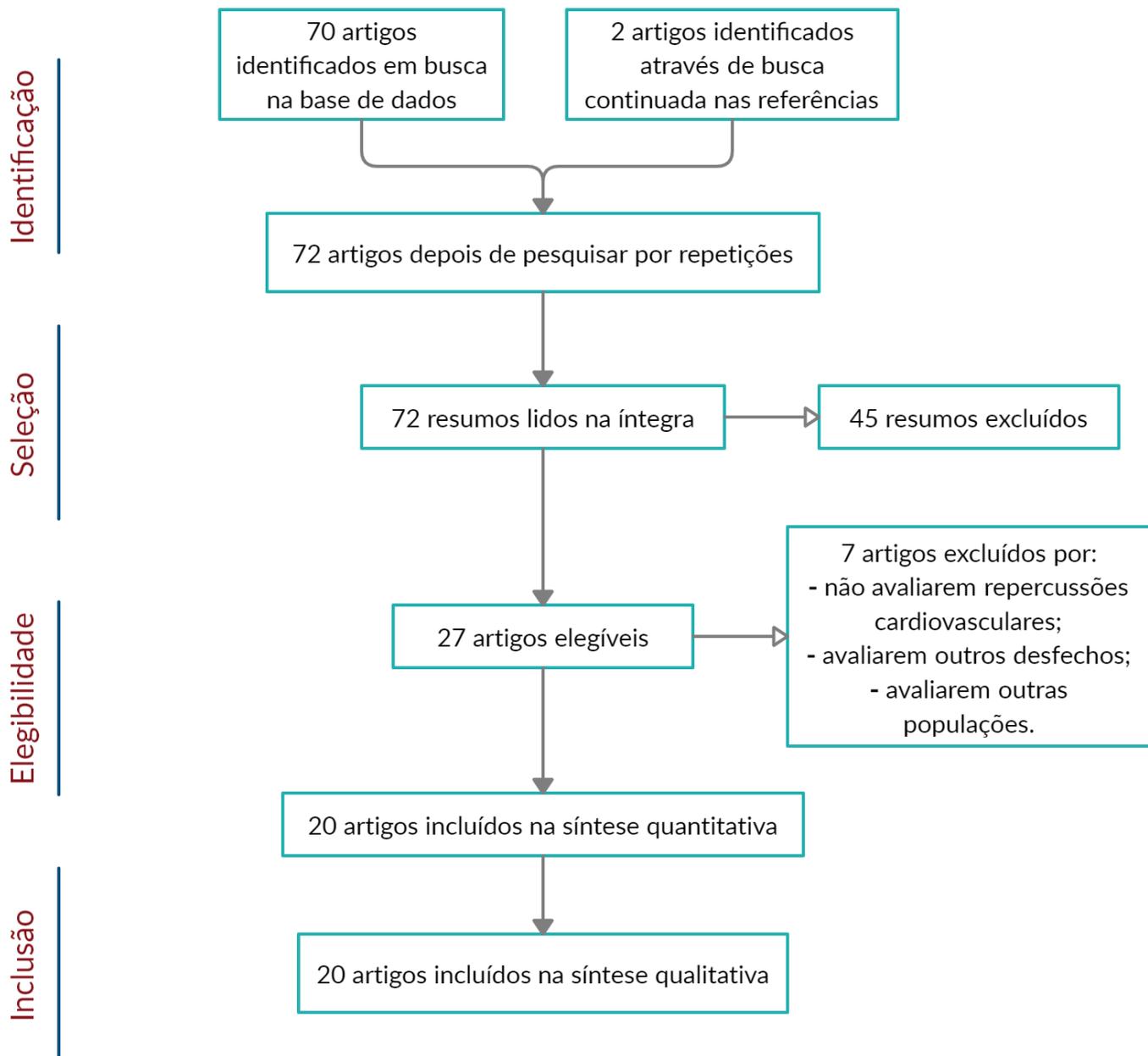


Tabela 1: Resultados obtidos na pesquisa, separados por título, autoria, ano de publicação, método empregado no estudo e desfecho analisado.

TÍTULO	AUTORES	ANO	METODOLOGIA	DESFECHO
FREQUENCY AND CLINICAL CORRELATES OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES ARISING IN PATIENTS WITH SARS-COV-2 INFECTION: FINDINGS FROM A MULTICENTRE STUDY ON 122 CASES	GATTO M, PERRICONE C, TONELLO M, ET AL.	2020	ESTUDO MULTICÊNTRICO	A TROMBOSE É UMA MANIFESTAÇÃO FREQUENTE DURANTE A INFECÇÃO POR COVID-19.
A COMPARISON OF CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES IN ELDERLY AND YOUNGER PATIENTS WITH COVID-19	SONG J, HU W, YU Y, ET AL.	2020	ESTUDO OBSERVACIONAL	PACIENTES IDOSOS COM COVID-19 CONFIRMADO ERAM MAIS PROPENSOS A DESENVOLVER SÍNDROME RESPIRATÓRIA AGUDA GRAVE E LESÃO CARDÍACA DO QUE PACIENTES MAIS JOVENS.
ANALYSIS OF CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH COVID-19 BASED ON A SERIES OF 1000 PATIENTS TREATED IN SPANISH EMERGENCY DEPARTMENTS	GIL-RODRIGO A, MIRÓ Ò, PIÑERA P, ET AL.	2020	ESTUDO OBSERVACIONAL	AS CONDIÇÕES CONCOMITANTES MAIS COMUNS FORAM AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES, SEGUIDAS POR DOENÇAS RESPIRATÓRIAS E CÂNCER.
ENDOTHELIOPATHY IN COVID-19-ASSOCIATED COAGULOPATHY: EVIDENCE FROM A SINGLE-CENTRE, CROSS-SECTIONAL STUDY	GOSHUA G, PINE AB, MEIZLISH ML, ET AL.	2020	ENSAIO CLÍNICO	A ENDOTELIOPATIA ESTÁ PRESENTE NO COVID-19 E PROVAVELMENTE ESTÁ ASSOCIADA A DOENÇA CRÍTICA E MORTE. A IDENTIFICAÇÃO PRECOCE DA ENDOTELIOPATIA E ESTRATÉGIAS PARA MITIGAR SUA PROGRESSÃO PODEM MELHORAR OS RESULTADOS NO COVID-19.
ELECTROCARDIOGRAPHIC FINDINGS IN CORONAVIRUS DISEASE-19: INSIGHTS ON MORTALITY AND UNDERLYING MYOCARDIAL PROCESSES	MCCULLOUGH S, GOYAL P, KRISHNAN U, ET AL.	2020	ESTUDO OBSERVACIONAL	O ECG PODE SER UMA FERRAMENTA PROGNÓSTICA ÚTIL NO COVID-19. PACIENTES COM ACHADOS DE ECG DE DOENÇA CARDÍACA ESQUERDA E DOENÇA DIREITA TÊM MAIOR CHANCE DE MORTE. A ELEVÇÃO LOCALIZADA DO SEGMENTO ST FOI RARA.
ASSOCIATION OF HYPERTENSION AND ANTIHYPERTENSIVE TREATMENT WITH COVID-19 MORTALITY: A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY	GAO C, CAI Y, ZHANG K, ET AL.	2020	ESTUDO OBSERVACIONAL	EMBORA A HIPERTENSÃO ESTEJA INDEPENDENTEMENTE ASSOCIADA À MORTALIDADE POR COVID-19, A DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO É SUSPEITA DE ESTAR ASSOCIADA A UM RISCO AUMENTADO DE MORTALIDADE.
COVID-19 AND COAGULATION: BLEEDING AND THROMBOTIC MANIFESTATIONS OF SARS-COV-2 INFECTION	AL-SAMKARI H, KARP LEAF RS, DZIK WH, ET AL.	2020	ENSAIO CLÍNICO	O COVID-19 FOI ASSOCIADO A TAXAS SEMELHANTES DE TROMBOSE E SANGRAMENTO OBSERVADAS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM GRAUS SEMELHANTES DE DOENÇA CRÍTICA.
HIGH PREVALENCE OF DEEP VEIN THROMBOSIS IN MECHANICALLY VENTILATED COVID-19 PATIENTS	VOICU S, BONNIN P, STÉPANIEN A, ET AL.	2020	ESTUDO OBSERVACIONAL	FOI DEMONSTRADA UMA PREVALÊNCIA DE TVP MUITO ALTA, INCLUINDO UMA ALTA PROPORÇÃO DE TVP PROXIMAL COM POTENCIAL RISCO DE VIDA EM PACIENTES COM SARS-COV-2 VENTILADOS MECANICAMENTE, APESAR DO TRATAMENTO ANTICOAGULANTE PROFILÁTICO PADRÃO.
SYSTEMATIC ASSESSMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM IN COVID-19 PATIENTS RECEIVING THROMBOPROPHYLAXIS: INCIDENCE AND ROLE OF D-DIMER AS PREDICTIVE FACTORS	ARTIFONI M, DANIC G, GAUTIER G, ET AL.	2020	ESTUDO MULTICÊNTRICO	O TROMBOEMBOLISMO VENOSO É UMA PREOCUPAÇÃO FUNDAMENTAL EM PACIENTES COM COVID-19 HOSPITALIZADOS EM ENFERMIARIAS MÉDICAS, MESMO SOB TROMBOPROFILAXIA.
STROKE IN PATIENTS WITH SARS-COV-2 INFECTION: CASE SERIES	MORASSI M, BAGATTO D, COBELLI M, ET AL.	2020	ESTUDO OBSERVACIONAL	O AVC SE DESENVOLVEU PRINCIPALMENTE EM PACIENTES COM PNEUMONIA GRAVE E FALÊNCIA DE MÚLTIPLOS ÓRGÃOS, AS ENZIMAS HEPÁTICAS E A LDH ESTAVAM MARCADAMENTE AUMENTADAS EM TODOS OS CASOS, E O RESULTADO FOI RUIM
THE LIAISON BETWEEN RESPIRATORY FAILURE AND HIGH BLOOD PRESSURE: EVIDENCE FROM COVID-19 PATIENTS	VICENZI M, DI COSOLA R, RUSCICA M, ET AL.	2020	ESTUDO OBSERVACIONAL	NA COVID-19, UMA DEGRADAÇÃO DA FUNÇÃO PULMONAR PODE ESTAR ASSOCIADA A UM AUMENTO DA PA. EMBORA A COVID-19 SEJA CONHECIDA PRINCIPALMENTE COMO UMA DOENÇA RESPIRATÓRIA, ELA PARECE EVOLUIR PROGRESSIVAMENTE PARA UMA DOENÇA VASCULAR, RESULTANDO EM INSTABILIDADE HEMODINÂMICA.

Fonte: Autoria própria.

Tabela 2: Resultados obtidos na pesquisa, separados por título, autoria, ano de publicação, método empregado no estudo e desfecho analisado.

TÍTULO	AUTORES	ANO	METODOLOGIA	DESFECHO
AN OUTBREAK OF SEVERE KAWASAKI-LIKE DISEASE AT THE ITALIAN EPICENTRE OF THE SARS-COV-2 EPIDEMIC: AN OBSERVATIONAL COHORT STUDY	VERDONI L, MAZZA A, GERVASONI A, ET AL.	2020	ESTUDO OBSERVACIONAL	A EPIDEMIA DE SARS-COV-2 FOI ASSOCIADA À ALTA INCIDÊNCIA DE UMA FORMA GRAVE DA DOENÇA DE KAWASAKI. UM SURTO SEMELHANTE DE DOENÇA KAWASAKI-LIKE É ESPERADO EM PAÍSES ENVOLVIDOS NA EPIDEMIA DE SARS-COV-2.
EVALUATION OF COAGULATION FUNCTION BY ROTATION THROMBOELASTOMETRY IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH SEVERE COVID-19 PNEUMONIA	PAVONI V, GIANESELO L, PAZZI M, STERA C, MECONI T, FRIGIERI FC.	2020	ESTUDO OBSERVACIONAL	A TROMBOELASTOMETRIA ROTACIONAL MOSTROU QUE UM ESTADO INFLAMATÓRIO PELO COVID-19 ESTAVA ASSOCIADO À HIPERCOAGULABILIDADE GRAVE, E NÃO A UMA COAGULOPATIA DE CONSUMO; DE FATO, SEIS PACIENTES APRESENTARAM TVP.
HIGH RISK OF THROMBOSIS IN PATIENTS WITH SEVERE SARS-COV-2 INFECTION: A MULTICENTER PROSPECTIVE COHORT STUDY	HELMS J, TACQUARD C, SEVERAC F, ET AL.	2020	ESTUDO MULTICÊNTRICO	APESAR DA ANTICOAGULAÇÃO, UM GRANDE NÚMERO DE PACIENTES COM SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO SECUNDÁRIA À COVID-19 DESENVOLVEU COMPLICAÇÕES TROMBÓTICAS COM RISCO DE VIDA.
EFFECT OF CHLOROQUINE, HYDROXYCHLOROQUINE, AND AZITHROMYCIN ON THE CORRECTED QT INTERVAL IN PATIENTS WITH SARS-COV-2 INFECTION	SALEH M, GABRIELS J, CHANG D, ET AL.	2020	ESTUDO OBSERVACIONAL	DOS PACIENTES TRATADOS COM CLOROQUINA / HIDROXICLOROQUINA ± AZITROMICINA, NENHUM CASO DE TORSÃO DE PONTES OU MORTE ARRITMÓGÊNICA FOI OBSERVADO. EMBORA O USO DESSES MEDICAMENTOS RESULTEM EM PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT.
HIGH INCIDENCE OF VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS IN ANTICOAGULATED SEVERE COVID-19 PATIENTS	LLITJOS JF, LECLERC M, CHOCHOIS C, ET AL.	2020	ESTUDO MULTICÊNTRICO	OS RESULTADOS SUGEREM CONSIDERAR A TRIAGEM SISTEMÁTICA DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO E ANTICOAGULAÇÃO TERAPÊUTICA PRECOZE EM PACIENTES COM COVID - 19 DE UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA GRAVES.
ASSOCIATION OF INPATIENT USE OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS AND ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS WITH MORTALITY AMONG PATIENTS WITH HYPERTENSION HOSPITALIZED WITH COVID-19	ZHANG P, ZHU L, CAI J, ET AL.	2020	ESTUDO MULTICÊNTRICO	O USO DE IECA / BRA FOI ASSOCIADO A MENOR RISCO DE MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS EM COMPARAÇÃO COM NÃO USUÁRIOS DE IECA / ARB. É IMPROVÁVEL QUE O USO HOSPITALAR DE IECA / BRA ESTEJA ASSOCIADO A UM RISCO AUMENTADO DE MORTALIDADE.
SUSPECTED MYOCARDIAL INJURY IN PATIENTS WITH COVID-19: EVIDENCE FROM FRONT-LINE CLINICAL OBSERVATION IN WUHAN, CHINA	DENG Q, HU B, ZHANG Y, ET AL.	2020	ESTUDO OBSERVACIONAL	A LESÃO MIOCÁRDICA ESTÁ MAIS PROVAVELMENTE RELACIONADA ÀS CONSEQUÊNCIAS SISTÊMICAS DO QUE AO DANO DIRETO PELO COVID-19. A ELEVÇÃO DOS MARCADORES CARDÍACOS PODE SER CONSIDERADA UM SINAL DE ALERTA PARA DESFECHOS CLÍNICOS ADVERSOS.
ASSOCIATION OF CARDIAC INJURY WITH MORTALITY IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19 IN WUHAN, CHINA	SHI S, QIN M, SHEN B, ET AL.	2020	ESTUDO OBSERVACIONAL	A LESÃO CARDÍACA É UMA CONDIÇÃO COMUM ENTRE PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19 E ESTÁ ASSOCIADA A UM MAIOR RISCO DE MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR.
PREVALENCE AND IMPACT OF MYOCARDIAL INJURY IN PATIENTS HOSPITALIZED WITH COVID-19 INFECTION	LALA A, JOHNSON K, JANUZZI J, ET AL.	2020	ESTUDO OBSERVACIONAL	A LESÃO MIOCÁRDICA É PREVALENTE, GERALMENTE EM NÍVEIS BAIXOS, ENTRE PACIENTES COM COVID-19 AGUDA E ESTÁ ASSOCIADA A DOENÇAS CARDIOVASCULARES E PIORES DESFECHOS.

Fonte: Autoria própria.

### 3.1 COAGULOPATIA NA COVID-19

Além do quadro de insuficiência respiratória apresentado pelos pacientes com COVID-19, a coagulopatia se mostrou uma anormalidade comum (HELMS J et al. 2020; LLITJOS JF et al.,2020; ARTIFONI M et al., 2020; PAVONI V et al., 2020). Estudos recentes a partir da autópsia de pacientes com a síndrome demonstraram a presença de trombos de fibrina dentro de pequenos vasos e capilares distendidos, além de uma extensa deposição de fibrina extracelular, levantando a hipótese que a infecção por COVID-19 pode desencadear “tempestades de citocinas”, causando distúrbios de coagulação, podendo aumentar o risco de tromboembolismo, fator de risco para sepse, trombose venosa profunda (TVP) de membros superiores e inferiores e embolia pulmonar (EP) (AL-SAMKARI H et al., 2020; PAVONI V et al., 2020).

A inflamação grave representa o quarto fator para complicações tromboembólicas, além dos fatores de risco descritos originalmente por Virchow (estase, lesão endotelial e hipercoagulabilidade), sendo observada em pacientes com sepse e/ou choque séptico. Ademais, o processo inflamatório iniciado pelo choque séptico pode ser agravado pela simultaneidade de hipóxia tecidual e inflamação sistêmica, podendo evoluir para coagulação intravascular disseminada (CIVD) (PAVONI V et al., 2020).

Em uma série retrospectiva, Tang et al. relatou que 71,4% dos não sobreviventes preencheram os critérios de CIVD, associando a pior prognóstico em casos de COVID-19. (HELMS J et al. 2020; PAVONI V et al., 2020). Laboratorialmente, casos mais graves cursam com aumento de D-dímero, trombocitopenia, alargamento de TAP e PTT (HELMS J et al. 2020; LLITJOS JF et al.,2020).

Os elevados níveis de D-dímero previram complicações hemorrágicas, complicações trombóticas, doença crítica e morte, sendo um fator significativo de mau prognóstico. (AL-SAMKARI H et al., 2020; ARTIFONI M et al., 2020; PAVONI V et al., 2020). Segundo um estudo de coorte retrospectivo, 65 dos 71 pacientes obtiveram o nível de D-dímero na admissão hospitalar significativamente maior naqueles que desenvolveram tromboembolismo venoso durante a hospitalização, evidenciando que o risco de eventos tromboembólicos é consideravelmente alto em pacientes com nível de D-dímero  $\geq 3,0 \mu\text{g} / \text{ml}$ . (ARTIFONI M et al., 2020).

Segundo a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH), foi recomendado a trombopprofilaxia farmacológica sistemática em todos os pacientes com a infecção por COVID-19, uma vez que doses profiláticas de heparina de baixo peso molecular foram associados à redução da mortalidade. Além disso, o tratamento da coagulopatia, com base no acompanhamento de marcadores de coagulação padrão (dímeros D, tempo de protrombina, fibrinogênio e contagem de

plaquetas) é fundamental, sendo evidenciado pela ISTH e reforçado nos estudos (HELMS J et al. 2020; LLITJOS JF et al.,2020; ARTIFONI M et al., 2020).

### 3.2 TROMBOSE NA COVID-19

Estudos têm relatado as complicações tromboembólicas associadas à elevada taxa de coagulopatia e trombogenicidade devido à infecção pelo SARS-CoV-2. Embora os mecanismos envolvidos na trombogênese permaneçam sem completo entendimento, alguns fatores que podem contribuir para esse desfecho clínico são: inflamação endotelial com níveis muito elevados de fator de von Willebrand (FvW): Ag e FVIII; presença de anticoagulante lúpico e hipoxemia profunda nos capilares pulmonares, podendo resultar em vasoconstrição, reduzindo o fluxo sanguíneo e promovendo a oclusão vascular. A hipoxemia também induz a ativação de fatores indutíveis por hipóxia (HIFs) que cursam com o comprometimento da função fibrinolítica durante a inflamação pulmonar, resultando em acúmulos anormais de fibrina nos espaços alveolares devido ao aumento da atividade pró-coagulante. Trombose microvascular da vasculatura pulmonar é frequentemente encontrada em autópsias de pacientes infectados (HELMS J et al. 2020; GOSHUA G et al. 2020). Evidências mostram que “tempestades de citocinas” com aumento significativo da citocina pró-inflamatória IL-6 podem causar distúrbios de coagulação com risco de tromboembolismo. A inflamação desencadeada pela infecção por COVID-19, associada a fatores de risco preexistentes e tensionada pela coexistência das, já citadas, inflamação sistêmica e hipóxia tecidual, aumenta os fatores pró-coagulantes e inibe as vias anticoagulantes e a atividade fibrinolítica normais, levando a danos endoteliais e, eventualmente, TVP e EP (PAVONI V et al. 2020).

O estudo de Goshua et al. (2020) indica que a coagulopatia subsequente à infecção por COVID-19 leva a um estado protrombótico, com prevalência de tromboembolismo venoso de até 69% em pacientes graves, independentemente do uso de trombopprofilaxia farmacológica. Tal distúrbio é caracterizado por altas concentrações de D-dímero e fibrinogênio com pequenas alterações no tempo de protrombina e contagem de plaquetas (GOSHUA G et al. 2020).

Resultados semelhantes foram obtidos nos estudos de Artifoni et al. (2020) e Al-Samkari et al. (2020), nos quais os níveis de D-dímero, elevado tempo de protrombina (PT), elevado número de plaquetas, proteína C-reativa (CRP) e velocidade de hemossedimentação (ESR) na apresentação inicial do paciente foram maiores em paciente que desenvolveram tromboembolismo venoso durante a hospitalização e, também, preditivos de sangramento, complicações trombóticas, apresentação crítica, necessidade de cuidado intensivo e maior mortalidade. De tal forma, a monitoração de marcadores inflamatórios poderia melhorar a estimativa de risco e guiar a regimes

de tromboprolifaxia mais agressivos, melhorando eventuais desfechos clínicos (ARTIFONI M et al. 2020; AL-SAMKARI H et al. 2020).

Comparando-se ao grupo de pacientes sem complicações trombóticas, o grupo que possuía tais complicações apresentou consistentemente maiores níveis de D-dímero, fibrinogênio, proteína C-reativa, ferritina e procalcitonina (AL-SAMKARI H et al. 2020).

Cabe ressaltar que, segundo o estudo retrospectivo de Pavoni et al. (2020), os testes convencionais de coagulação e fibrinolíticos, como o tempo de protrombina (PT), o tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) e o valor do D-dímero, refletem apenas partes limitadas do sistema de coagulação. De tal forma, tal estudo forneceu dados detalhados sobre os padrões de coagulação de pacientes criticamente enfermos pela infecção por COVID-19, ao analisar alterações viscoelásticas e cinética de coagulação dos mesmos através da tromboelastometria rotacional (ROTEM). Os padrões de análise ROTEM, avaliados ao momento da admissão, cinco e dez dias após a admissão, foram consistentes com estados de hipercoagulabilidade caracterizados pela aceleração da formação de coágulos sanguíneos e da velocidade de propagação de coágulos (PAVONI V et al. 2020).

Estudos analisados estabeleceram que complicações trombóticas com potencial risco de vida ocorreram apesar da anticoagulação profilática ou terapêutica, como é o caso da coorte prospectiva de Helms et al. (2020). Resultado semelhante foi encontrado no estudo de Llitjos et al. (2020), no qual 69% dos pacientes anticoagulados (com heparina de baixo peso molecular ou não fracionada) em unidades de cuidado intensivo apresentaram tromboembolismo venoso. O estudo prospectivo observacional realizado no departamento médico e cirúrgico de cuidado intensivo do hospital da Universidade Lariboisière, Paris, mostra uma prevalência de 46% de trombose venosa profunda e revelou rapidez na formação de trombos nos pacientes analisados, apesar do tratamento padrão de anticoagulação profilática. Tal estudo afirma que a intensidade do tratamento padrão deve ser reconsiderada baseada em investigações aprofundadas para garantir maior efetividade (VOICU S et al. 2020). Já o estudo de Artifoni et al. (2020) sugere que o padrão de tromboprolifaxia é insuficiente em pacientes de COVID-19 devido aos mesmos apresentarem alto risco de tromboembolismo venoso, incluindo tromboembolismo pulmonar. Baseado nos estudos analisados, a intensificação do tratamento de anticoagulação deve ser analisada cuidadosamente e avaliada em estudos randomizados (HELMS J et al. 2020; VOICU S et al. 2020; LLITJOS J et al. 2020; ARTIFONI M et al. 2020; AL-SAMKARI H et al. 2020).

### 3.3 INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NA COVID-19

Apesar da escassez de dados referentes à insuficiência cardíaca como complicação nos pacientes de COVID-19, três estudos analisados destacam a elevação dos marcadores cardíacos: Pró-peptídeo natriurético cerebral N-terminal (NT-pro BNP), pró-peptídeo natriurético cerebral (pro BNP) e troponina cardíaca I. Tais marcadores foram analisados por indicarem possibilidade de lesão miocárdica, miocardite e disfunção ou falência cardíaca (DENG Q et al. 2020; VERDONI L et al. 2020; ZHANG P et al. 2020).

O estudo de Deng et al. (2020) evidenciou que maioria dos pacientes não demonstrou níveis elevados dos marcadores cardíacos durante o período de admissão, nem pela maior parte do tempo de hospitalização, mesmo em condições de acometimento pulmonar grave. Apesar disso, cabe ressaltar que os níveis de troponina cardíaca I e NT-pro BNP aumentaram significativamente durante o período de internação naqueles pacientes que morreram, apresentando pico na semana precedente à morte e indicando que a agressão cardíaca não é causa direta da COVID-19 mas, sim, atribuída a outras manifestações que causariam repercussões sistêmicas nos pacientes infectados pelo coronavírus, como, também, sinal de mal prognóstico (DENG Q et al. 2020).

Evidências da elevação dos marcadores também foram consistentes em outros dois estudos analisados, dentre os quais, um estudo retrospectivo, multicêntrico, que compreendeu 400 pacientes admitidos em hospitais por COVID-19, atestou que a elevação nos níveis de D-dímero, CRP, ESR, procalcitonina, e troponina cardíaca, ao momento da apresentação clínica, foi preditiva de pacientes em estado crítico (AL-SAMKAR et al. 2020). Já o outro estudo de coorte observacional que analisou um surto de doença semelhante à Kawasaki no epicentro italiano da pandemia, afirmou que a troponina I estava elevada em cinco (55%) dos nove pacientes testados e pro BNP em todos os pacientes (VERDONI L et al. 2020).

Cabe destacar que os eletrocardiogramas (ECG) dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 portadores de condições cardiovasculares subjacentes foram de grande valor prognóstico no estudo de Saleh et al. (2020), no qual incidências de morte cardíaca súbita ocorrendo na ausência de prolongamento do segmento QT no traçado do ECG foram reportadas. A evidência foi corroborada no estudo de McCullough et al. (2020) que aponta que achados em ambos os lados do coração, evidenciados pelo ECG, são condições predisponentes a maiores riscos de morte (SALEH M et al. 2020; MCCULLOUGH AS et al. 2020).

### 3.4 – HIPERTENSÃO E USO DE ANTI-HIPERTENSIVO

A hipertensão é uma das comorbidades, que em pacientes com COVID-19, possuem risco aumentado de resultados adversos (SONG J, et al., 2020; GAO C, et al., 2020). Foi postulado que os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os bloqueadores do receptor da angiotensina poderiam aumentar ou diminuir a mortalidade em pacientes com COVID-19 devido a entrada viral do SARS-CoV-2 por meio da enzima conversora de angiotensina 2 (VICENZI M, et al., 2020; GAO C, et al., 2020; ZHANG P et al., 2020).

De acordo com um estudo realizado com 2.877 pacientes internados no Hospital Huo Shen Shan, Wuhan, China, pacientes com hipertensão sem tratamento anti-hipertensivo tiveram uma taxa de mortalidade significativamente maior em comparação com aqueles com tratamentos anti-hipertensivos, corroborando assim, com nenhum risco adicional óbvio para a continuação dos inibidores do SRAA em pacientes com infecção por COVID-19. (GAO C et al., 2020). Outro estudo analisou 1.128 pacientes adultos na província de Hubei, China, com hipertensão e diagnóstico de COVID-19, incluindo 188 tomando IECA / BRA. Foi evidenciado, também, um menor risco de mortalidade dos pacientes que continuaram com o tratamento anti-hipertensivo (ZHANG P et al., 2020).

### 3.5 INFARTO E INJÚRIA DO MIOCÁRDIO

No estudo conduzido por SONG et al. (2020), verificou-se que pacientes idosos com COVID-19 eram mais propensos a desenvolverem lesões cardíacas e a serem admitidos em UTI'S que pacientes jovens acometidos pela mesma doença (SONG J, et at. 2020).

O estudo teve várias limitações, que abrangem desde o pequeno número de pacientes incluídos (69), impossibilitando que fossem agrupados de acordo com a gravidade de seus casos, bem como a natureza retrospectiva do estudo e a falta de dados laboratoriais de alguns pacientes, o que pode ter levado a um viés na análise das características clínicas (SONG J, et at. 2020). Dessa maneira, fazem-se necessários mais estudos orientados a investigar as características clínicas em pacientes idosos com COVID-19 visando reduzir a mortalidade.

Já o estudo produzido por MCCULLOUGH et al. (2020) atesta a validade da eletrocardiografia (ECG) como ferramenta prognóstica útil no manejo clínico de pacientes com COVID-19. Maior mortalidade foi observada entre aqueles com achados de doença cardíaca esquerda e direita, sendo o supradesnivelamento do segmento ST um achado raro (MCCULLOUGH AS et al. 2020).

Tal estudo tem diversos pontos fortes, como o fato dos dados clínicos e os resultados terem sido extraídos manualmente de um registro eletrônico de saúde por meio de método de confiabilidade previamente atestada, de forma que tais informações oriundas de tais fontes podem ser mais abrangentes que aquelas obtidas de registros eletrônicos, os quais são submetidos a uma estrutura mais compacta. Além disso, os ECGs foram todos avaliados por eletrocardiografistas experientes, sendo mais eficiente quando comparado à interpretação automatizada.

No entanto, há várias limitações. Em primeiro lugar, como a doença estava em andamento até o momento da elaboração de tal estudo, a obtenção dos dados sobre óbito para todos os pacientes mostrou que estes estavam inerentemente incompletos, o que pode enviesar os resultados. É importante notar que todos os pacientes tiveram pelo menos 2 semanas de dados de resultados. Além disso, os dados laboratoriais foram considerados incompletos para a maioria dos pacientes incluídos nesse artigo. Os marcadores de lesão miocárdica (a saber, troponina e peptídeo natriurético do tipo B) foram obtidos clinicamente a critério do médico que cuida do paciente e, muitas vezes, bem após a apresentação inicial ao hospital, quando esses ECGs foram obtidos. De modo que dados laboratoriais não foram incluídos. Além disso, a ausência de ECGs prévios em todos os pacientes, não permitiu a comparação entre o ECG de apresentação com ECGs anteriores quanto à presença de novos achados, e esse fator deve ser mais estudado. (MCCULLOUGH AS et al. 2020). A confiabilidade dos leitores dos ECGs não foi avaliada formalmente. Porém, há fatos que devem ser levados em consideração, tais como o grande volume de ECGs realizados por eles anualmente (>100.000) na instituição que constitui o cenário do estudo e o histórico de concordância em suas interpretações. Por fim, dado o grande número de variáveis analisadas, é possível que algumas das associações relatadas tenham ocorrido por acaso (MCCULLOUGH AS et al. 2020).

Portanto, é válido atestar que os achados são consistentes com os dados obtidos através da avaliação miocárdica constituem importantes indicadores de prognóstico em casos de COVID-19 (Deng et al. 2020).

Deng et al. (2020) atestam em seu estudo que lesões miocárdicas têm maior probabilidade de serem secundárias a eventos sistêmicos do que por lesão direta pelo coronavírus e, que a elevação de enzimas cardíacas constitui sinal de alerta para desfechos clínicos adversos.

Tal estudo apresenta algumas limitações, dentre elas está a ausência de disponibilidade de uma ressonância magnética e biópsia miocárdica para confirmar lesão miocárdica e miocardite. Para se excluir inflamação do miocárdio e lesão causada por COVID-19 há a necessidade desses métodos. Não obstante, a relação entre os parâmetros do estudo e os resultados clínicos ainda precisam ser mais validados. Por fim, exames como ecocardiografia, ECG e laboratoriais foram

baseados na demanda clínica. Diferenças no tempo dos exames e os testes podem levar a diferenças nos resultados.

Dessa forma, há a necessidade de maior investigação quanto a natureza da afecção miocárdica e sua correlação com exames, uma vez que estes foram realizados sob demanda, havendo carência de métodos adicionais que seriam confirmatórios, como mencionado acima (Deng et al. 2020).

Segundo SHI et al. (2020), a lesão miocárdica é uma complicação comum entre internados com COVID-19, sendo associado a um risco elevado de mortalidade intra-hospitalar.

Houve limitações, sendo elas logísticas no início dos casos em Wuhan, bem como dados ecocardiográficos e eletrocardiográficos, além da carência por exames clínicos em pacientes internados em enfermarias de isolamento ou UTI'S, fatos estes que por sua vez limitaram, de certa maneira, a determinação do potencial de lesão cardíaca da doença. Ademais, alguns pacientes ainda estão sob avaliação clínica, muitos com e sem injúria cardíaca não alcançaram as metas clínicas. Por fim, os dados de populações maiores e vários centros são garantidos para confirmar ainda mais os resultados de lesão cardíaca na COVID-19.

É válido ressaltar que pacientes com doenças cardiovasculares prévias são mais suscetíveis a eventos que culminam em cardiopatias estruturais, sendo que aproximadamente entre 30% e 60% daqueles com injúria cardíaca no decorrer do tratamento clínico eram coronariopatas e, ou, hipertensos, respectivamente, os quais eram significativamente mais prevalentes nestes, do que naqueles sem injúria cardíaca. Dito isto, este estudo reforça ainda mais a idéia de susceptibilidade a cenários mais graves por parte dos detentores de comorbidades prévias à COVID-19 (SHI et al. 2020).

Quanto ao último artigo revisado, LALA et al. (2020) atestaram que a lesão miocárdica, embora prevalente, se mantém em níveis baixos, entre pacientes com COVID-19 aguda e têm associação a doenças cardiovasculares e desfechos piores.

As limitações foram inerentes ao uso do prontuário eletrônico para coleta de dados dos pacientes em um nível tão grande de amostra não verificado de maneira explícita por revisão manual do gráfico. No entanto, mesmo com tal limitação, uso do prontuário eletrônico permitiu uma rápida disseminação de informações cruciais em uma grande coorte de pacientes no epicentro da pandemia. Não obstante, alguns pacientes incluídos não tinham terminado o período de internação no momento de coleta de dados. Uso de anticoagulação e terapia antiviral não foi incluída, em parte devido à participação do paciente em ensaios clínicos que levaram a dados. Além disso, os níveis de peptídeo natriurético não foram disponíveis para mais de dois terços da coorte do estudo dentro de 24 horas

da admissão e, portanto, padrões em o contexto da lesão miocárdica não poderiam ser descritos. As análises de resultados foram focadas em medições de troponina feitas na admissão hospitalar e menos após medições seriadas de troponina obtidas ao longo da internação de cada paciente no hospital, embora também demonstraram que as tendências na troponina e os níveis ao longo do tempo estão associados à mortalidade. As concentrações de troponina não estavam disponíveis em 323 pacientes que tinham menos comorbidades do que as de 2736 pacientes para os quais os testes de troponina foram ordenados e, como tal, pode ter impactado nos resultados. Por fim, não foi possível apurar mecanismos de morte, incluindo causas cardiovasculares e não cardiovasculares.

Desta maneira, o estudo deixa a perspectiva de que injúria miocárdica, refletida pela elevação sérica de troponina é comum entre pacientes com COVID-19, particularmente naqueles com histórico prévio de doença cardiovascular, sendo associada a alto risco de mortalidade. Não obstante, mais pesquisas são necessárias para elucidar os mecanismos responsáveis pela lesão miocárdica em pacientes com COVID-19 e comparar os desfechos clínicos associados a eventos isquêmicos versus não isquêmicos (LALA et al. 2020).

#### **4 CONCLUSÃO**

A infecção por COVID-19 pode dar origem a diferentes tipos de complicações cardiovasculares, que incluem coagulopatias e complicações tromboembólicas, insuficiência cardíaca, infarto e injúria do miocárdio. Foi demonstrado ainda que existem limitações e adversidades importantes quanto à obtenção de dados, seleção de amostras, escassez de recursos e curto tempo de acompanhamento clínico dos pacientes, como analisado nas publicações dessa revisão. Portanto, em conclusão, a abordagem clínica dos eventos cardiovasculares secundários à infecção pelo Sars-CoV-2 deve ser pautada em diferentes métodos diagnósticos, além de requerer ampla disponibilidade terapêutica a ser empregada pelos médicos assistentes.

**REFERÊNCIAS**

- AL-SAMKARI H, KARP LEAF RS, DZIK WH, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*, v. 136, n 4. p. 489-500, 2020.
- ARTIFONI M, DANIC G, GAUTIER G, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis*, v 50, n 1. p. 211-216, 2020.
- DENG Q, HU B, ZHANG Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol*, v. 311. p. 116-121, 2020.
- GAO C, CAI Y, ZHANG K, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J*, v. 41, n 22. p. 2058-2066, 2020.
- GATTO M, PERRICONE C, TONELLO M, et al. Frequency and clinical correlates of antiphospholipid antibodies arising in patients with SARS-CoV-2 infection: findings from a multicentre study on 122 cases. *Clin Exp Rheumatol*, v. 38, n 4. p. 754-759, 2020.
- GIL-RODRIGO A, MIRÓ Ò, PIÑERA P, et al. Analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 based on a series of 1000 patients treated in Spanish emergency departments. *Emergencias*, v. 32, n 4. p. 233-241, 2020.
- GOSHUA G, PINE AB, MEIZLISH ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*, v. 7, n 8. e575-e582, 2020.
- HELMS J, TACQUARD C, SEVERAC F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*, v. 46, n 6. p. 1089-1098, 2020.
- LALA A, JOHNSON KW, JANUZZI JL, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol*, v. 76, n 5. p. 533-546, 2020.
- LLITJOS JF, LECLERC M, CHOCHOIS C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*, v. 18, n 7. p. 1743-1746, 2020.
- MCCULLOUGH SA, GOYAL P, KRISHNAN U, CHOI JJ, SAFFORD MM, OKIN PM. Electrocardiographic Findings in Coronavirus Disease-19: Insights on Mortality and Underlying Myocardial Processes. *J Card Fail*, v. 26, n 7. p. 626-632, 2020.
- MORASSI M, BAGATTO D, COBELLI M, et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol*, v. 267, n 8. p. 2185-2192, 2020.
- PAVONI V, GIANESELO L, PAZZI M, STERA C, MECONI T, FRIGIERI FC. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *J Thromb Thrombolysis*, v. 50, n 2. p. 281-286, 2020.

SALEH M, GABRIELS J, CHANG D, et al. Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine, and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients With SARS-CoV-2 Infection. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, v. 13, n 6. e008662, 2020.

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*, v. 5, n 7. p. 802–810, 2020.

SONG J, HU W, YU Y, et al. A Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes in Elderly and Younger Patients with COVID-19. *Med Sci Monit*, v. 26, e925047, 2020.

VERDONI L, MAZZA A, GERVASONI A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*, v. 395, n 10239. p. 1771-1778, 2020.

VICENZI M, DI COSOLA R, RUSCICA M, et al. The liaison between respiratory failure and high blood pressure: evidence from COVID-19 patients. *Eur Respir J*, v. 56, n 1. 2001157, 2020.

VOICU S, BONNIN P, STÉPANIAN A, et al. High Prevalence of Deep Vein Thrombosis in Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *J Am Coll Cardiol*, v. 76, n 4. p. 480-482, 2020.

ZHANG P, ZHU L, CAI J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*, v. 126, n 12. p. 1671-1681, 2020.