

Repercussões cardiovasculares do COVID-19 em pacientes portadores de doenças crônicas

Cardiovascular repercussions of COVID-19 in patients with chronic diseases

DOI:10.34119/bjhrv5n5-116

Recebimento dos originais: 16/08/2022

Aceitação para publicação: 16/09/2022

Maria Paula Moreira Polido

Graduanda em Medicina

Instituição: Univértix Centro Universitário

Endereço: Rua Bernardo Tôrres, 180, Retiro, Matipó - MG, CEP: 35367-000

E-mail: mariapaulapolido409@gmail.com

Davi Eduardo Simioni

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Endereço: Rua Sarmiento Leite, 245, Centro Histórico, Porto Alegre - RS,

CEP: 90050-170

E-mail: daviesimioni@gmail.com

Gabriel Ribeiro de Sales

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário Max Planck (UNIMAX)

Endereço: Avenida Nove de Dezembro, 460, Jardim Pedroso, Indaiatuba - SP,

CEP: 13343-060

E-mail: gabriel.sales705@al.unieduk.com.br

Guilherme Medeiros Pinto de Sousa

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina Nova Esperança

Endereço: Avenida Frei Galvão, 12, Gramame, João Pessoa - PB, CEP: 58067-698

E-mail: guilhermemps16@gmail.com

Isabela Rutkowski

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto

Endereço: Rua Abrahão Issa Halack, 980, Ribeirânia - Ribeirão Preto, SP,

CEP: 14096-160

E-mail: isabelarutkowski@gmail.com

Lucas Adionidio Ferraz

Graduando em Medicina

Instituição: Univértix Centro Universitário

Endereço: Rua Bernardo Tôrres, 180, Retiro, Matipó - MG, CEP: 35367-000

E-mail: lucasadionidioferraz26@gmail.com

Nathália Lacerda Furtado

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora

Endereço: Rua Alameda Salvaterra, 200, Salvaterra, Juiz de Fora - MG,

CEP: 36033-003

E-mail: n.furtado97@hotmail.com

Fabiana Alves de Assis

Médica Graduada pela Universidade Iguazu (UNIG) – Itaperuna

Instituição: Universidade Iguazu (UNIG) – Itaperuna

Endereço: BR-356, 02, Cidade Nova, Itaperuna - RJ, CEP: 28300-000

E-mail: fabiana_aalves@yahoo.com.br

RESUMO

Esse artigo teve como objetivo analisar a produção científica acerca de pacientes portadores de doenças crônicas com repercussões cardiovasculares decorrentes da Doença do Coronavírus (COVID-19), relacionando sua morbimortalidade a patologias recorrentes na população mundial. Já é bem documentado na literatura que a COVID-19 está associada a um processo inflamatório multissistêmico e que condições crônicas associadas a respostas inflamatórias aumentadas como diabetes, hipertensão, obesidade ou síndromes coronarianas crônicas, são responsáveis por piores resultados clínicos nesse grupo de pacientes. Os estudos têm mostrado, ainda, que grande parte dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 podem apresentar lesão cardíaca como manifestação predominante. Essas alterações cardíacas causadas pela doença estão relacionadas a vários fatores como o dano direto causado pela infiltração viral nos cardiomiócitos, desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, além da elevada liberação de citocinas inflamatórias, catecolaminas e de troponina. Assim, reforça-se a importância de mais estudos científicos que permitam o melhor entendimento da sistemática da relação entre as doenças crônicas e a COVID-19, além da capacitação contínua de profissionais para estarem aptos a reconhecer os pacientes de maior risco e tratar tais complicações de forma ágil.

Palavras-chave: COVID-19, complicações cardíacas, doenças crônicas.

ABSTRACT

This article aimed to analyze the scientific production about patients with chronic diseases with cardiovascular repercussions resulting from the Coronavirus Disease (COVID-19), relating their morbidity and mortality to recurrent pathologies in the world population. It is well documented in the literature that COVID-19 is associated with a multisystem inflammatory process and that chronic conditions associated with increased inflammatory responses, such as diabetes, hypertension, obesity or chronic coronary syndromes, are responsible for worse clinical outcomes in this group of patients. Studies have also shown that most patients infected with SARS-CoV-2 may have cardiac injury as the predominant manifestation. These cardiac changes caused by the disease are related to several factors such as direct damage caused by viral infiltration in cardiomyocytes, dysregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system, in addition to the high release of inflammatory cytokines, catecholamines and troponin. Thus, it reinforces the importance of further scientific studies that allow a better understanding of the systematics of the relationship between chronic diseases and COVID-19, in addition to the continuous training of professionals to be able to recognize patients at higher risk and treat such complications. in an agile way.

Keywords: COVID-19, heart complications, chronic diseases.

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), até agosto de 2022 foram confirmados mais de 600 milhões de casos de infecção pelo novo coronavírus SARS-CoV-2, causador da Doença do Coronavírus (COVID-19), e mais de 6 milhões de óbitos em todo o mundo. A evolução progressiva da COVID-19 e suas novas modificações, associada a alta capacidade de disseminação e a ocorrência de reinfecções por outras cepas do vírus, faz com que este prossiga como um problema a ser enfrentado por grande parte dos países (FARIAS *et al.*, 2020).

No início da pandemia, considerava-se que o curso evolutivo da doença era semelhante à outras infecções do trato respiratório, devido à semelhança da sintomatologia: dispneia, faringite, rinorreia, hemoptise, febre, dor no peito, náusea, êmese, disenteria, mialgia, fadiga, cefaléia, confusão mental e tosse. Contudo, as investigações atuais acerca da COVID-19 evidenciam que essa doença possui inúmeras manifestações clínicas, desde a ausência de sintomas, ou presença de sintomas leves, a sintomas mais graves (SOUSA *et al.*, 2021).

Ademais, as pesquisas têm demonstrado que as manifestações desta infecção viral podem variar em alguns indivíduos em decorrência do estado de saúde prévio, podendo evoluir com acometimento sistêmico que envolve trato gastrointestinal, cardiovascular, renal, tegumentar, ocular e cerebrovascular. As doenças crônicas, por exemplo, são fator de agravamento na infecção pelo SARS-CoV-2 (BRITO *et al.*, 2020).

A cada ano, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são responsáveis por, aproximadamente, 41 milhões de mortes globalmente. No Brasil, o número alarmante de pessoas acometidas por DCNT, assemelha a taxa global, a qual ultrapassa os 70% das causas de óbitos. No contexto da infecção por COVID-19, estudos supõem que o aumento da gravidade da infecção em portadores de DCNT esteja relacionada a uma maior indução de um estado pró-inflamatório no organismo e, com consequente diminuição da ativação da resposta imune inata (COSTA *et al.*, 2020a).

Assim, a combinação dessas patologias, principalmente a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus (DM), associam-se a prognósticos desfavoráveis, com aumento do tempo de internação, piora da condição clínica do paciente e aumento da taxa de mortalidade (MALTA *et al.*, 2021). Além disso, a literatura mostra que, mesmo em pacientes sem

comorbidades prévias, a COVID-19 pode levar a alterações cardiovasculares graves, entre elas alterações pró-trombóticas, vasculares e miocárdicas (COSTA *et al.*, 2020a; SOUZA, 2022).

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo descrever, a partir de uma revisão narrativa de literatura, as principais alterações cardiovasculares em pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2, e sua relação de gravidade nos portadores de DCNT.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A literatura atual nos traz que a infecção pelo COVID-19 está associada a um intenso processo inflamatório multissistêmico tanto em adultos quanto em crianças. Esta inflamação sistêmica associada ao COVID-19 está também diretamente relacionada a complicações cardiovasculares. Ao mesmo tempo, condições sistêmicas crônicas associadas a respostas inflamatórias aumentadas, como diabetes, obesidade ou síndromes coronarianas crônicas, são responsáveis por piores resultados clínicos nesse grupo de pacientes. No entanto, os complexos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesta associação ainda não foram completamente elucidados (BUICU *et al.*, 2021).

Segundo estudos recentes, os fatores de risco mais relevantes para o agravamento da COVID-19 são idade avançada, presença de comorbidades, história prévia de taquiarritmias, índice/grau de inflamação, presença de hipoxemia, distúrbio metabólico e ser do sexo masculino (ESPINOSA *et al.*, 2020). Além disso, muitos estudos disponíveis sobre a relação dos danos causados pelo SARS-CoV-2 em pacientes com doença crônica pré-existente, relatam uma maior prevalência de internação desses pacientes em unidade de terapia intensiva (UTI), uma vez que o estado inflamatório descontrolado e, conseqüentemente, a desordem do sistema imunológico, culminaram na fragilidade das barreiras iniciais/inatas do organismo humano resultando no sucesso da invasão por esse vírus (TORAIH *et al.*, 2020).

Análises epidemiológicas e clínicas de pacientes com e sem desfecho fatal após a infecção pelo SARS-CoV-2, de diferentes regiões do mundo, mostram que pacientes com comorbidades tem quase 2,5 vezes a mais de chance de morrer de COVID-19 quando comparado com um paciente que não apresenta outras doenças associadas, o que corrobora com os achados de prevalência de mortalidade de pacientes que possuíam uma ou mais comorbidades (ESPINOSA *et al.*, 2020).

Já é bem consolidado na literatura que as principais comorbidades crônicas presentes nesses pacientes são a HAS, sendo essa a mais prevalente, DM, história prévia de taquicardia, eventos cerebrovasculares, cardiomiopatia isquêmica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença aterosclerótica, arritmias e disfunção cardíaca de outras causas

(WETTERSLEV *et al.*, 2020). Aliado a isso, cabe ressaltar que, embora ainda haja necessidade de maiores evidências sobre quais são os fatores de risco e os efeitos específicos do COVID-19 sobre o organismo humano na ausência e presença de comorbidades, é possível encontrar relatos expressivos acerca dos danos relacionados ao sistema cardiovascular quando somado a presença de doenças crônicas (SBC, 2020).

Alterações cardiovasculares associadas à infecção por COVID-19 estão associadas, principalmente, a um desequilíbrio entre alta demanda metabólica e baixa reserva cardíaca, bem como ao estado inflamatório causado pelo vírus, levando a alterações pró-trombóticas, vasculares e miocárdicas. Há, ainda, evidências de lesão cardíaca direta pelo vírus (COSTA *et al.*, 2020a). Desse modo, entre esses danos tem-se o desenvolvimento de lesão cardíaca aguda, arritmias, bradiarritmias, isquemia do miocárdio, trombose, embolia pulmonar, insuficiência cardíaca, miocardite e síndrome coronariana aguda (TORAIH *et al.*, 2020).

O mau prognóstico relacionado à infecção pelo vírus é marcado pela liberação de troponina e lesão cardíaca. A presença de vasculite e estado pró-trombótico pode levar ao aumento da frequência de embolia pulmonar com síndrome de desconforto respiratório agudo (LIU *et al.*, 2020). Zeng *et al.* (2020) verificaram que cerca de 30% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 podem apresentar a lesão cardíaca como manifestação dominante, ao invés de febre, tosse e outros sintomas comuns de infecções do trato respiratório.

Assim, as vias de lesão cardíaca durante a fase aguda do COVID-19 podem ser divididas em rotas diretas e indiretas. O dano cardíaco direto ocorre através da infiltração viral direta em cardiomiócitos, enquanto o dano indireto é decorrente da insuficiência respiratória, inflamação sistêmica, produção massiva de citocinas, estado de hipercoagulabilidade, desregulações do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), desestabilização de placas ateromatosas e incompatibilidade entre oferta e demanda de oxigênio no miocárdio (MITRANI; DABAS; GOLDBERGER, 2020).

Sabe-se que a tempestade de citocinas é um achado consistente entre os pacientes com infecção aguda por COVID-19. As citocinas envolvidas incluem: as interleucinas (IL) IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, GM-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos), TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), IP-10 (proteína 10 induzida por interferon gama), MCP-1 (proteína quimiotática de monócitos 1) e MIP-1 α (proteína inflamatória de macrófagos-1 α). Os danos aos cardiomiócitos secundários ao insulto pelas espécies reativas de oxigênio (EROs) induzidos por citocinas resulta no extravasamento de padrões moleculares associados a danos (DAMPs), histonas intracelulares e lipoproteínas oxidadas. A liberação destas moléculas

ocasiona uma importante ativação de cascatas inflamatórias em um ciclo vicioso, que resulta em extenso dano miocárdico (HUANG *et al.*, 2021).

A via do receptor enzima conversora de angiotensina 2 (ECA) - ECA2/Angiotensina-(1-7)/Mas é expressa nos fibroblastos estromais da camada esponjosa das válvulas cardíacas, mais especificamente nos folhetos da válvula aórtica. A expressão diminuída de ECA2 em válvulas estenóticas foi observada a partir de RT-PCR (transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase) em pacientes acometidos por COVID-19. A regulação negativa desta via pode promover fibrose valvar, inflamação e esclerose. Somado a isso, as citocinas pró-inflamatórias derivadas da via da angiotensina 2-AT1R podem corroborar ainda mais com a inflamação valvar. Essas alterações patológicas também podem, com o tempo, alterar a estabilidade de lesões valvares pré-existentes e atuando como fonte de êmbolos em fenômenos tromboembólicos (ELSEIDY *et al.*, 2022).

Nos pacientes acometidos por COVID-19 também é notado um pico de catecolaminas, que resulta em um aumento ainda maior da produção de citocinas pró-inflamatórias mediada pelo receptor alfa-1 adrenérgico das células imunes. As concentrações séricas supra-fisiológicas de catecolaminas podem induzir uma mudança no acoplamento do receptor beta 2 das G-proteínas, de Gs (estimulam a adenilato ciclase) para Gi (inibem a adenilato ciclase), o que regula negativamente a função contrátil e manifesta-se geralmente como hipocinesia apical no eletrocardiograma. Além disso, estes níveis supra-fisiológicos de catecolaminas promovem ainda mais a hipercontração do ápice do ventrículo esquerdo, a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo e a demanda miocárdica de oxigênio. Alterações estas que promovem maior estresse miocárdico e propensão a descompensação de patologias prévias (SARFRAZ *et al.*, 2021).

A presença da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) também provoca importante estresse cardíaco. Esta cascata de eventos se inicia com a ativação de macrófagos alveolares por produtos de lesão celular ou microbiana, de origem local na lesão pulmonar primária (SDRA pulmonar) ou de origem sistêmica (SDRA extrapulmonar). Os macrófagos recrutam e ativam os neutrófilos circulantes por meio de citocinas/quimiocinas, desencadeando o processo inflamatório. Embora contribuam na destruição de patógenos, provocam também danos à barreira epitélio-endotelial alveolar (SWENSON; SWENSON, 2021).

Devido à perda das propriedades normais de baixa permeabilidade pelo dano à barreira alvéolo-capilar, os espaços alveolares são preenchidos com líquido edematoso rico em proteínas e células inflamatórias (fase exsudativa da SDRA), um determinante primordial da gravidade da lesão pulmonar, colapso alveolar, e conseqüentemente, da insuficiência respiratória

(BATAH; FABRO, 2021). A diminuição do pH sanguíneo decorrente da SDRA ativa os quimiorreceptores localizados no arco aórtico e nas artérias carótidas. Posteriormente, o hipotálamo realiza a interpretação deste estímulo e direciona para o bulbo, o centro respiratório humano. Em seguida, o núcleo ventral, ou centro expiratório, aumenta a frequência respiratória na tentativa de prevenir a hipercapnia e consecutivamente a ameaça de acidose respiratória (TASHIKAWA *et al.*, 2021).

Em paralelo, o paciente apresenta taquicardia ventricular e elevação da pressão arterial para auxiliar nesse processo de pequena circulação e acréscimo do número de hematoses realizadas. Essa pressão arterial elevada, a resposta imunológica e a hipóxia por longos períodos acarreta lesões cardiovasculares sinalizadas pela contagem de leucócitos e o excesso de troponina, procalcitonina, proteína C reativa, ferritina, desidrogenase láctica (DHL), dímero-D e interleucina-6 (IL-6) (COSTA *et al.*, 2020b). Sendo assim, esses marcadores inflamatórios sugerem que as lesões vasculares podem evoluir para vasculite, miocardite, pericardite, arritmia ou insuficiência cardíaca (LIU *et al.*, 2020).

Além das complicações citadas, estudos apontam que a COVID-19 se instaura no organismo pela aderência da glicoproteína S do SARS-CoV-2 aos receptores da ECA2, presente nas células endoteliais vasculares, com facilitação da serinoprotease transmembrana II humana (TMPRSS2). Essas células também estão localizadas na microvasculatura cardíaca, logo, a lesão causada por essa infecção (endotelite) gera efeito de hipercoagulação derivado da agregação plaquetária proporcionada pela ativação das quimiocinas (citocinas pró-inflamatórias). A hipercoagulação mencionada pode propiciar trombose cardíaca ou até mesmo embolia pulmonar (BESTETTI *et al.*, 2022).

A Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) publicou em 2020 um posicionamento sobre o uso de antiplaquetários e anticoagulantes nos pacientes infectados pelo novo coronavírus (COVID-19) relatando que deveria haver uma análise de causa-efeito para essa terapêutica, posto que o uso de anticoagulantes seria mais recomendado durante a fase pré-trombótica e que em casos mais severos há grande risco hemorrágico. Além disso, deve-se levar sempre em consideração o melhor prognóstico para o paciente, e se necessário, manter seu uso naqueles que já possuíam necessidade de tais medicamentos para tratar uma doença preexistente (SBC, 2020).

Quanto aos bloqueadores de receptores de angiotensina (BRAs) e inibidores de ECA, a SBC relata que seu efeito farmacodinâmico pode elevar a concentração destes receptores e sua expressão, facilitando a aderência e maior infectividade do vírus (pois se liga a esses receptores, como mencionado anteriormente). Entretanto, por serem fármacos essenciais em tratamentos

de doenças crônicas (como DM e HAS), deveriam ser considerados pelo profissional médico a condição clínica e hemodinâmica a fim de minimizar danos desnecessários ao paciente e agravamento da sua comorbidade (SBC, 2020).

Dessa forma, apesar da necessidade de investigações mais detalhadas e a longo prazo sobre as alterações cardíacas pós- COVID-19 em pacientes portadores de doença crônica, é inconcebível negar o impacto dessas na saúde de pacientes hipertensos, diabéticos e/ou tabagistas, por exemplo, após uma infecção pelo SARS-CoV-2. Espera-se que em um futuro próximo, já seja possível tratar e prevenir esses agravos à saúde através de intervenções farmacológicas e não farmacológicas devido ao elevado interesse em neutralizar, de vez, esse vírus. Entretanto, no momento, não existem recomendações universais para o tratamento das alterações cardíacas em questão, sendo necessária a avaliação médica individual de cada paciente, para a tomada de decisão em relação à cura e/ou prevenção.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise dos achados da literatura verificou-se que as repercussões cardiovasculares decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2 são um achado comum em grande parte dos indivíduos que contraíram a doença. Porém, ao afetar aqueles que já possuíam doenças crônicas prévias, podem associar-se a maior gravidade do quadro, bem como aumento da mortalidade em taxa substancial. Dessa forma, observa-se que a necessidade de mais estudos científicos é essencial no entendimento da sistemática da doença, além da capacitação de profissionais para estarem aptos a reconhecer os pacientes de maior risco e tratar tais complicações de forma ágil, a fim de propiciar um melhor cuidado ao enfermo e uma excelência nos serviços de saúde.

REFERÊNCIAS

- BATAH, S. S.; FABRO, A. T. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. **Respir Med.** v.176, p. 106239. 2021
- BESTETTI, R. B. *et al.* Management of Cardiovascular Disease in Patients With COVID-19 and Chronic Chagas Disease: Implications to Prevent a Scourge Still Larger. **Front Med**, v. 29, n. 9, 910388, 2022.
- BUICU, A. L. *et al.* Systemic Inflammation and COVID-19 Mortality in Patients with Major Noncommunicable Diseases: Chronic Coronary Syndromes, Diabetes and Obesity. **J Clin Med.** v. 10, n. 8, p. 1545, 2021.
- BRITO, S. P. P. *et al.* Immunopathological mechanisms involved in SARS-CoV-2 infection. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro, v.56, p. 1-10, 2020.
- COSTA, J. A. *et al.* Implicações cardiovasculares em pacientes infectados com Covid-19 e a importância do isolamento social para reduzir a disseminação da doença. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 114, n. 5, p. 834-838, mai. 2020a.
- COSTA, I. B. S. S. *et al.* O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 114, p. 805-816, mai. 2020b.
- ELSEIDY, S. A. *et al.* Cardiovascular complications in the Post-Acute COVID-19 syndrome (PACS), **Int J Cardiol Heart Vasc.** v. 40, p. 101012, 2022.
- ESPINOSA, O. A. *et al.* Prevalência de comorbidades em pacientes e casos de mortalidade acometidos por SARS-CoV2: uma revisão sistemática e meta-análise. **Rev Inst Med Trop São Paulo.**, São Paulo, v. 62, n.43, 2020.
- FARIAS, L. A. B. G. *et al.* O papel da atenção primária no combate ao Covid-19: impacto na saúde pública e perspectivas futuras. **Rev Bras Med Fam Comunidade**, v.15, n.42, p. 2455, mai. 2020.
- HUANG, C. *et al.* 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study, **Lancet.**, London, v. 397, n. 10270, p. 220–232, jan. 2021.
- LIU, P. P. *et al.* The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. **Circulation**, v. 142, n. 1, p. 68-78, 2020.
- MALTA, D. C. *et al.* Doenças crônicas não transmissíveis e mudanças nos estilos de vida durante a pandemia de COVID-19 no Brasil. **Rev. bras. Epidemiol.**, v. 24, 2021.
- MITRANI, R. D.; DABAS, N.; GOLDBERGER, J. J. COVID-19 cardiac injury: implications for long-term surveillance and outcomes in survivors, **Heart Rhythm.** v.17, p. 1984–1990, nov. 2020.
- SARFRAZ, Z. *et al.* Cardio-Pulmonary Sequelae in Recovered COVID-19 Patients: Considerations for Primary Care. **J Prim Care Community Health.** v. 12, p. 215013272110237, 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). **COVID-19: dados atualizados e sua relação com o sistema cardiovascular.** 2020. Disponível em <https://www.scielo.br/j/abc/a/TkxNRNcrXLxdmGBX5YqjFMF/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 13 de setembro de 2022.

SOUSA, A. R. *et al.* Symptomatic manifestations of the disease caused by coronavirus (COVID-19) in adults: systematic review. **Rev. Gaúcha Enferm.**, v. 42, e20200205, mai. 2021.

SOUZA, B.; MAZZUCO, E.; KEMPER, L. W. Doenças Crônicas Progressas e sua Relação com a Infecção por COVID-19. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 119, n. 2, p. 361 – 362, ago. 2022.

SWENSON, K. E.; SWENSON, E. R. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. **Crit Care Clin.**, v. 37, n.4, p. 749-776, oct. 2021.

TASHIKAWA, E. *et al.* **Dispneia Ansiosa e Dispneia por COVID-19: um Diagnóstico Diferencial.** 2021. Disponível em: <https://www.proceedings.blucher.com.br/article-details/dispneia-ansiosa-e-dispneia-por-covid-19-um-diagnostico-diferencial-37194>. Acesso em: 13 de setembro de 2022.

TORAIH, E. A. *et al.* Association of cardiac biomarkers and comorbidities with increased mortality, severity, and cardiac injury in COVID-19 patients: A meta-regression and decision tree analysis. **J Med Virol.**, v.92, n.11, p. 2473-2488, nov. 2020.

WETTERSLEV, M. *et al.* Cardiac arrhythmias in critically ill patients with coronavirus disease 2019: A retrospective population-based cohort study. **Acta Anaesthesiol Scand.** v.65, n.6, p. 770-777, jul. 2021.

ZENG, L. *et al.* Clinical characteristics of COVID-19 with cardiac injury: a systematic review and meta-analysis. **Epidemiol Infect.** v.148, n.266, p. 1-17, 2020.