

EVOLUÇÃO CARDIOVASCULAR EM PACIENTES COM COVID-19 PREVIAMENTE SAUDÁVEIS OU CARDIOPATAS



Autores: José Ronaldo Alves¹; Carolina de Oliveira Bernades²; Myriã Ribeiro Vieira³; Ana Clara de Souza Neves³; Ana Flávia Freire de Andrade³; André Tadeu Gomes³; João Antônio Martins Gomes³

1 Professor da Faculdade Atenas, Passos – MG e Orientador da Liga Acadêmica de Cardiologia

2 Professor da Faculdade Atenas, Passos – MG e Colaborador

3 Acadêmico da Faculdade Atenas, Passos – MG

Artigo Original

Liga Acadêmica de Cardiologia – Atenas Passos - LACARDIO

Resumo

A doença COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 surgiu em 2019 e se estabeleceu como pandemia em 2020. O SARS-CoV-2 infecta principalmente os pulmões, mas o vírus também tem a capacidade de causar danos cardiovasculares. O objeto desta revisão é compartilhar evidências que comprovem os danos cardiovasculares gerados pela COVID-19 em pacientes saudáveis ou com doença cardiovascular pré-existente e contribuir positivamente com a literatura. Este trabalho é um estudo de revisão bibliográfica do tipo narrativo e o material foi coletado com ênfase no comprometimento cardiovascular. Os resultados relacionaram dano cardiovascular ou óbito à infecção por COVID-19, bem como mostrou a terapia medicamentosa como fator agravante no processo de lesão. A alteração do segmento ST e a diminuição do fator de ejeção do ventrículo esquerdo foram as sequelas mais presentes em pacientes sobreviventes, além de outras complicações. Considera-se que os cuidados que diminuem a chance de infecção devem ser seguidos.

Palavras-chave: COVID-19; Danos Cardiovasculares; Terapia Medicamentosa.

Introdução

A doença COVID-19 causada pelo novo coronavírus, SARS-CoV-2, teve seu primeiro caso confirmado em dezembro de 2019, sendo estabelecida como pandemia pela Organização Mundial da Saúde em março de 2020. A situação global até o dia 4 de junho de 2021 revela mais de 170 milhões de casos confirmados e mais de 3,5 milhões de mortes.¹

O SARS-CoV-2 utiliza receptores da enzima conversora de angiotensina II (ECA2) para infectar as células, principalmente nos pulmões, assim apresenta alta transmissibilidade por meio de gotículas exaladas por indivíduos infectados. Dessa forma, o principal método diagnóstico consiste na identificação de ácido nucléico viral em zaragatoa nasofaríngea a partir de amostras do trato respiratório superior.⁶

Nos casos sintomáticos mais graves o quadro clínico dos pacientes inicia-se como pneumonia

e evoluem para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).⁵ Entretanto, o vírus também tem a capacidade de causar danos cardiovasculares, uma vez que relatos apontam a COVID-19 como causa de arritmias, taquicardias, miocardite, injúria miocárdica e insuficiência cardíaca.^{5,6} Sendo que, as principais causas de lesões cardíacas em decorrência da COVID-19 estão relacionadas (1) à comorbidades, com destaque para doenças cardiovasculares (DCV) pré-existentes, hipertensão arterial sistêmica e diabetes;⁵ (2) à fisiopatologia da doença, a qual ocorre a partir da modulação do receptor ECA2 causando bloqueio da sua ação^{2,5}; (3) ao tratamento medicamentoso, o fato de ser uma doença relativamente recente e com literatura eficaz escassa contribuiu para a escolha de algumas terapias que aumentaram o risco cardiovascular (RCV)²; e (4) à interação medicamentosa relacionada a escolha da terapia para COVID-19 e a terapia atual dos pacientes com DCV.^{2,15}

Objetivo

O objeto desta revisão é compartilhar evidências que comprovem os danos gerados pela COVID-19 em pacientes saudáveis ou com DCV pré-existente, esclarecendo a interação entre os principais mecanismos fisiopatológicos e as relações com a terapia medicamentosa. Ademais, o estudo também objetiva contribuir positivamente com a literatura, compilando dados atualizados sobre a COVID-19 e seu efeito no sistema cardiovascular.

Metodologia

Este trabalho é um estudo de revisão bibliográfica, do tipo narrativo. Para a elaboração foi realizada uma pesquisa ampla de literaturas sobre COVID-19, que surgiu no final de 2019 com ênfase no comprometimento cardiovascular. O material foi coletado por meio de busca nas bases de dados Pubmed, SCIELO e Google Acadêmico, utilizando strings de busca como “COVID-19”; “Comorbidade Cardiovascular e/ou Cardiovascular Comorbity”; “Cardiomiopatias e/ou Cardiomyopathies”; “Complicações Cardiovasculares e/ou cardiovascular Complications”; “Medicações para COVID-19 e/ou Medicines for COVID-19”.

Como critérios de inclusão foram selecionados artigos que abordassem sobre o tema de interesse proposto, que fossem disponibilizados na íntegra, artigos na língua portuguesa ou inglesa, que foram elaborados de maneira clara, objetiva e confiável sobre a COVID-19, publicados entre 2019 e 2021. Já os critérios de exclusão foram artigos que não tivessem fontes de dados confiáveis ou baseados em estudos controversos. Dessa forma, foram inclusos neste trabalho, artigos que contivessem os descritores já citados. Foram selecionados 26 resumos e excluídos 4 que não obedeciam aos critérios definidos. Não houve utilização de formulário para a análise dos artigos selecionados. Inicialmente foram lidos os resumos e selecionados aqueles que discorriam sobre a patologia em destaque e na sequência feita sua leitura completa com o intuito de trazer dados e informações precisas e de confiança ao presente estudo. 2 artigos foram excluídos por não se tratarem de fontes confiáveis e 2 artigos foram excluídos por não serem na língua Portuguesa ou Inglesa.

Vírus SARS-CoV-2 e seu impacto em pacientes cardiopatas

O Sars-Cov-2 é um vírus que se propaga pelo contato entre pessoas e superfícies

contaminadas, através de gotículas de saliva da fala, no espirro, na tosse e no catarro que podem ficar na pele, em objetos e no ar parado. É uma doença grave predominantemente pulmonar, porém alguns pacientes apresentam danos cardiovasculares. Além da hipótese de que pacientes cardíacos são mais suscetíveis à infecção por COVID-19 por desregulação dos receptores ECA2, foi demonstrado que pacientes com doença cardiovascular prévia apresentam maior risco de desfechos adversos.²

O dano associado com o sistema cardiovascular e a pandemia da COVID-19 são multifatoriais.⁵ São considerados pacientes com fatores de risco cardiovasculares aqueles de idade avançada, portadores de hipertensão e diabetes e paciente com doença cardiovascular, portadores de doença arterial coronária, cardiomiopatias e doença cerebrovascular⁵.

Temos como ponto principal que as comorbidades cardiovasculares são mais frequentes em pacientes com COVID-19 e cerca de 10% dos casos desenvolvem miocardite. Em estudo desenvolvido em Wuhan, com 138 pacientes temos que danos cardíacos e troponina de alta sensibilidade e anormalidades eletrocardiográficas ou ecocardiográficas foram presentes em 7,2% dos pacientes e em 22% dos pacientes foram necessários terapia intensiva. Existem padrões de danos miocárdicos em pacientes com COVID-19, como nível médio de high-sensitivity cardiac troponin I (hscTnI), que teve seu aumento associado à biomarcadores inflamatórios. Em suma temos como ponto de mecanismos no envolvimento cardíaco desses pacientes, relacionados a ECA2 e a tempestade de citocinas induzidas por uma resposta desequilibrada entre subtipos de células T auxiliares e o excesso de cálcio intracelular. Esse estudo indicou que a comorbidade mais frequentemente observada em pacientes que evoluíram para óbito de COVID-19 foi DCV, observada em 10,5%.²

A vigilância de eventos cardiovasculares associados à COVID-19 parece bem justificada. Estudos confirmam e quantificam melhor a associação de biomarcadores da lesão miocárdica e/ou complicações cardíacas agudas com o óbito hospitalar em pacientes com COVID-19. No entanto, ainda não está claro se o envolvimento cardíaco agudo é provocado principalmente pela SARS-CoV-2 ou se é

um envolvimento cardíaco multifatorial inespecífico de uma infecção sistêmica grave.^{7,8}

O papel dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina e dos bloqueadores dos receptores da angiotensina no COVID-19

A ECA2 é responsável por converter a angiotensina II em angiotensina 1-7, reduzindo assim a vasoconstrição causada pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).^{10,13}

A lesão ao sistema cardiovascular secundária ao vírus pode estar relacionada à ECA2, que está envolvida ao sistema imune e presente em alta concentração no pulmão e no coração. A ECA2 regula negativamente o sistema renina-angiotensina pela inativação da angiotensina-2 e provavelmente tem um papel protetor contra o desenvolvimento de insuficiência respiratória e sua progressão. O SARS-CoV-2 contém quatro proteínas estruturais principais, dentre elas a proteína Spike, por onde o vírus liga ao receptor da ECA2 e, por meio dessa ligação, entra na célula hospedeira fazendo a inativação dele, o que favorece a lesão pulmonar. Como a ECA2 apresenta concentrações elevadas no coração, lesões potencialmente graves ao sistema cardiovascular podem ocorrer. Pacientes com DCV preexistente parecem ter níveis séricos aumentados da ECA2, o que pode contribuir para as manifestações mais graves nessa população⁵.

Pacientes com DCV apresentam uma taxa de morbimortalidade alta relacionada à COVID-19, sobretudo quando associados a outros fatores de riscos como a idade.² Estas questões vêm sendo amplamente discutidas na cardiologia, visto que o tratamento para as DCV envolve os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA's) e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA), medicações estas que favorecem a expressão dos receptores da ECA 2 em diversos tecidos, como o pulmão⁹.

Há dados conflitantes com relação ao uso de IECA's e BRA associados ao aumento do nível de ECA 2, já que o SARS-CoV-2 utiliza tal enzima como porta de entrada nas células, mas também apresenta efeito protetor contra lesões pulmonares agudas².

Estudos realizados indicam que o uso dos IECA's podem ter efeito protetor na redução da mortalidade durante a infecção pelo SARS-CoV-2, enquanto os usuários de BRA não apre-

sentaram nenhuma comprovação do aumento de riscos para a COVID-19.¹²

Até o momento as pesquisas apontam que são necessários mais estudos com relação à influência do tratamento com BRA e IECA em pacientes com COVID-19, porém a recomendação é que se mantenha o uso destes medicamentos até que se tenha evidências robustas entre a associação da terapia e o risco da má evolução pela COVID19.¹¹

Alterações Eletrocardiográficas, Ecocardiográficas e de biomarcadores durante e após infecção por COVID-19

Na China, a taxa de mortalidade em pacientes com doenças Cardiovasculares preexistentes chegou a 10,5%, sendo a comorbidade mais frequentemente observada em pacientes que evoluíram para óbito de COVID-19². Além disso, infecção por COVID19 pode levar a danos miocárdicos permanentes que podem ser visualizados no Eletrocardiograma (ECG) e no Ecocardiograma (ECO).²

Um estudo feito na China, avaliou 138 pacientes com COVID-19 em Wuhan, e evidenciou que 7,2% deles tiveram dano cardíaco com troponina I de alta sensibilidade (hs-cTnI) e anormalidades no ECG ou no ECO foram geralmente presentes em 7,2% de pacientes e mais de 22% dos pacientes necessitaram de terapia intensiva⁹.

Um estudo reuniu 16 casos de miocardite aguda que foi induzida por COVID19, alguns pacientes não tiveram alterações no ECG, e outros tiveram, porém inespecíficos³. As alterações eletrocardiográficas foram:

Alterações encontradas:

- Elevação do segmento ST (mais proeminente nas derivações inferior e lateral) ³
- Depressão do segmento ST com inversão da onda T na derivação V1 e a VR³
- Atraso de condução intraventricular inespecífico e múltiplos complexos ventriculares prematuros³
- Taquicardia sinusal sem supradesnívelamento do segmento ST³
- Ondas T invertidas nas derivações anteriores³
- Taquicardia sinusal e inversão da onda T, particularmente nas derivações inferiores³
- Taquicardia sinusal sem alterações da onda ST / T³
- Taquicardia ventricular ³

- Fibrilação atrial com 150 batimentos / minuto e elevação côncava de ST, exceto para derivação aVR³
- Elevação de 1 mm de ST nas derivações V2-V6 com ondas Q associadas nas derivações V4-V6³
- Taquicardia supraventricular³
- Elevação côncava do segmento ST e depressão do segmento PR³

Além das alterações no ECG, foram avaliadas as alterações no ECO, tendo achados que variaram de fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) preservada sem anormalidades segmentais a FEVE reduzida com hipocinesia global³. As alterações encontradas foram:

- Hipocinesia difusa³
- Hipocinesia Global³
- Fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida que variou de 32% a 47%, e frações de ejeções normais com mais de 70%³
- Disfunção sistólica ventricular esquerda grave³
- Ventrículo esquerdo aumentado (61 mm)³
- Discinesia miocárdica difusa³
- Hipertrofia leve do ventrículo esquerdo³
- Disfunção ventricular esquerda leve³

A partir de um estudo de revisão sistemática e metanálise, onde foram analisados biomarcadores bem estabelecidos para o diagnóstico de lesão miocárdica e a previsão de desfechos, evidenciou que a elevação de troponina cardíaca de alta sensibilidade I(TnIas), N-terminal pró-peptídeo natriurético tipo-B (NT-proBNP) e a isoenzima CK de creatinoquinase (CK-MB) foram associados ao aumento do risco de óbito em pacientes com infecção por SARS-CoV-2.⁷

A China relatou que aproximadamente 12% dos pacientes sem Doença Cardiovascular têm níveis aumentados de troponina, e a hs-cTnI, estava acima do limite de referência superior ao percentil 99 em 46% dos sobreviventes².

Resultados mostraram a existência de dois padrões de dano miocárdico. No quarto dia após começo dos sintomas, o nível médio de hs-cTnI nos sobreviventes foi de 8,8 pg/mL e de 2,5 pg/mL nos que evoluíram para óbito. No acompanhamento, hs-cTnI média entre sobrevivente teve alterações insignificantes (2,5 – 4,4 pg/mL), mas no sétimo dia, valores de hs-cTnI estavam de 24,7 pg/mL; no 13º dia, de 55,7 pg/

mL; no 19º dia, de 134,5 pg/mL; e no 22º dia, de 290,6 pg/mL.²

Além de hs-cTnI, outros biomarcadores associados se mostraram alterados, sendo dímero D, ferritina, interleucina-6 [IL-6], lactato desidrogenase, troponina, NTproBNP,^{1,2} proteína C reativa, procalcitonina e contagem de leucócitos.⁵

Pacientes com injúria miocárdica se mostraram com níveis mais elevados de NTproBNP, isso significa que aqueles que apresentam injúria miocárdica estão mais propensos a desenvolver comprometimento da função cardíaca.⁵

Numa meta-análise de quatro estudos, incluindo um total de 341 pacientes, os níveis de troponina I foram significativamente maiores naqueles com a forma grave da COVID-19 em comparação àqueles com a forma não grave. Os pacientes com injúria miocárdica internaram mais em unidade de terapia intensiva (UTI), tiveram maior incidência de insuficiência cardíaca (IC) e maior taxa de óbito (59% vs. 1%).⁵

Pacientes com níveis aumentados de troponina tiveram maior incidência de arritmias ventriculares e maior necessidade de ventilação mecânica.⁵

Efeitos cardiovasculares na terapia medicamentosa no COVID-19

Antirretrovirais

A Ribavirina e o Remdesivir são fármacos que bloqueiam a RNA polimerase dependente do RNA viral.¹⁴ Esses medicamentos não tem efeitos cardiotóxicos descritos até o momento, entretanto podem potencializar a ação anticoagulante aumentando as doses de varfarina por impedir sua metabolização correta, permitindo que o medicamento permaneça mais tempo na corrente sanguínea.² Por outro lado, o Lopinavir/Ritonavir, um inibidor da replicação viral, tem tanto efeitos cardiológicos, causando alargamento do intervalo QT e PR, quanto potencializador da anticoagulação.^{2,15} Além disso, o Lopinavir/Ritonavir têm importantes interações farmacológicas, uma vez que ao auxiliar na inibição do Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) modificam os níveis séricos de diversos medicamentos, a exemplo, nota-se a diminuição do nível sérico do Clopidogrel e aumento da biodisponibilidade do Ticagrelor, o que acentua o risco de sangramento.¹⁶

Hidroxicloroquina e Cloroquina

Hidroxicloroquina e Cloroquina são me-

dicamentos utilizados para o tratamento da má-lária e atuam no aumento do pH endossômico impedindo que o SARS-CoV2 se ligue a membrana celular, o que bloqueia a infecção viral.^{17,18} Entretanto, esses fármacos tem grandes efeitos cardiotoxicos que estão associados a fatores de risco, como: uso prolongado, altas doses, doença cardiovascular e insuficiência renal pré-existentes. A cardiotoxicidade da Cloroquina ocorre devido à inibição de enzimas lisossômicas nos miócitos cardíacos podendo causar cardiomiopatia restritiva ou dilatada ou anormalidades de condução.¹⁹ Os efeitos colaterais causados pela Hidroxicloroquina e Cloroquina estão associados ao aumento do intervalo QT no eletrocardiograma, arritmia cardíaca, injúria renal e hepática, hipoglicemia, retinopatia e distúrbios neuropsiquiátricos.¹⁵

Em estudo multicêntrico realizado na China com 150 pacientes internados com COVID-19 em fevereiro de 2020, foi comparada a terapia padrão (sem hidroxicloroquina) e terapia com Hidroxicloroquina. O estudo evidenciou que a administração de Hidroxicloroquina não resultou em uma probabilidade significativamente maior de regressão da doença e sim em maiores eventos adversos.²⁰

Azitromicina+Hidroxicloroquina

A Azitromicina é um antibiótico frequentemente utilizado para tratamento de infecções bacterianas. A associação entre Azitromicina e Hidroxicloroquina em estudos in vitro foi sugerida como terapia viável para COVID-19.^{17,21} Entretanto, em um estudo retrospectivo com 251 pacientes infectados pelo SARS-CoV2 e tratados com a combinação Azitromicina e Hidroxicloroquina, foi possível observar um prolongamento do intervalo QT em paralelo com o aumento a exposição ao medicamento. Além disso, foi constatado em 23% dos pacientes pelo menos uma medida de intervalo QT>500 ms, um marcador de alto risco para torsades de pointes (TdP). Dessa forma, estes riscos exigem uma consideração cuidadosa da terapia.²²

Corticosteroides

Os Corticosteróides são importantes anti-inflamatórios que frequentemente estão associados a terapia contra COVID-19. A Metilprednisolona é um fármaco utilizado na COVID-19 grave e na síndrome do desconforto respiratório. Essa medicação não apresenta interação com

medicamentos antiplaquetários ou anticoagulantes, entretanto deve se atentar a efeitos adversos como: retenção hídrica, alterações hidroeletrolíticas e hipertensão arterial sistêmica.¹⁵ A Dexametasona é outra opção de medicação que está sendo utilizada devido seu potencial suprimir citocinas relacionadas com o SARS-COV-2 e por reduzir a mortalidade em pacientes hospitalizados e em uso de oxigênio.²³

Complicações cardiovasculares após COVID-19

As complicações cardiovasculares frequentemente encontradas nos pacientes com injúria miocárdica pós COVID-19 são, insuficiência cardíaca, miocardite, infarto agudo do miocárdico, choque e arritmias.⁵ A Miocardite pode estar relacionada a falência cardíaca aguda nos pacientes com COVID-19. Foram descritos casos de miocardite relacionada à COVID-19, como miocardite fulminante, de rápida evolução e disfunção ventricular importante, associada a edema miocárdico difuso.⁵ A Síndrome do desconforto respiratório também está entre as possíveis complicações.⁶

Resultados

Em uma primeira abordagem foram analisadas o impacto em pacientes já cardiopatas e a taxa de óbito nesses pacientes, e o papel dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores dos receptores da angiotensina, observouse uma íntima relação entre os pontos em questão, visto que ECA2 foi responsável por agravar o caso em pacientes cardiopatas, no qual acarretaram alguns desentendimentos pelo uso de IECA e BRA, sendo que o SARS-CoV 2 se beneficia de tal enzima para a sua aderências nas células, além de que possui efeito patrono contra lesões pulmonares agudas. Foi visto que a terapia medicamentosa com Antirretrovirais não tem efeitos cardiotoxicos até o momento, Hidroxicloroquina e Cloroquina apresentam efeitos cardiotoxicos, a Azitromicina juntamente com Hidroxicloroquina proporcionou um alargamento do segmento QT dos pacientes que realizam o uso da determinada associação, e por último temos os Corticosteróides, que possuem capacidade de suprimir determinadas citocinas associadas ao SARS-COV-2, reduzem a mortalidade nos pacientes internados em uso de oxigênio suplementar.

Discussão

Ao analisar os dados, foi evidenciado que a COVID-19 tem relação direta com sequelas ao sistema cardiovascular, podendo levar a lesões irreversíveis. Essas lesões podem ser observadas durante e após a recuperação do paciente, sendo em alguns casos a causa de morte. As alterações eletrocardiográficas têm mais relação com o segmento ST, já as alterações ecocardiográficas demonstram redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, e por fim, as complicações cardiovasculares mais comuns em pacientes que tiveram lesão cardíaca causada por COVID-19 são: miocardite, infarto agudo do miocárdio, choque, IC e arritmias. Nota-se que a terapia medicamentosa contra o vírus SARS-CoV 2 não tem nenhuma eficácia totalmente comprovada pela ciência. Além das sequelas cardiovasculares causadas por COVID-19, é importante destacar que as comorbidades pré-existentes nesse sistema correspondem a maior gravidade do quadro clínico com mais chances de óbito, podendo chegar a uma taxa de 10,5% como ocorreu na China.

Considerações finais

Assim, infere-se que a correlação entre COVID-19 e comprometimento cardiovascular existe, e é de suma importância a cautela durante o tratamento, já que o grau de óbitos e sequelas permanentes nesse sistema após a infecção são altas. Ademais, comorbidades cardiovasculares pré-existentes é fator de risco e está intimamente ligada a gravidade da doença. Nesse sentido, ressalta-se a necessidade de medidas de cuidados que impedem a infecção e a importância de estudos mais aprofundados sobre a COVID-19. Conclui-se que como forma de imunização é recomendado, até o atual momento, apenas as vacinas para a produção de anticorpos contra o vírus.

Referências

1. Organização Mundial da Saúde; disponível em: <https://covid19.who.int/>
2. Askin L, Tanriverdi O, Askin HS. O Efeito da Doença de Coronavírus 2019 nas Doenças Cardiovasculares. *Arq. Bras. Cardiol.* 2020;114 (5). Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066782X20200006000817&script=sci_arttext&tlng=pt#B24
3. Çinar T, Hayiroğlu Mİ, Çiçek V, Uzun M, Orhan AL. COVID-19 and acute myocarditis: current literature review and diagnostic challenges. *Rev Assoc. Med. Bras.* 2020;66(Suppl 2). Disponível em: <https://www.scielo.br/jramb/a/k3jvDVKZywsPdLZ5LrQPhHd/?lang=en>
4. Rente A, Junior DU, Uezato KMK. Coronavírus e o Coração/ Um Relato de Caso sobre a Evolução da COVID-19 Associado à Evolução Cardiológica. *Relato de Caso. Arq Bras Cardiol.* 2020; [online]. aheadprint, PP.0-0. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/429/537>

5. Costa IBSS, Bittar CS, Rizk SI, Filho AEA, Santos KAK, Machado TIV, et al. O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber. *Arq Bras Cardiol.* 2020; [online]. aheadprint, PP.0-0. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/434/542>
6. Ferrari F. COVID-19: Dados Atualizados e sua Relação Com o Sistema Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2020; [online]. aheadprint, PP.0-0. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/425/532>
7. Martins-Filho PR, Barreto-Filho AS, Santos VS. Biomarcadores de Lesão Miocárdicas e Complicações Cardíacas Associadas à Mortalidade em Pacientes com COVID-19. *Arq. Bras. Cardiol.* 2020; 115 (2). Disponível em: <https://www.scielo.br/jabc/a/FpVkp7zLW8QpxzsS3cTtCb/?lang=pt>
8. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. Disponível em: <https://scihub.se/https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
9. Campbell DJ. The site of angiotensin production. *J Hypertens.* 1985; 3(3):199-207. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3894514/>
10. Klimas J, Olvedy M, Ochodnicka-Mackovicova K, Kruzliak P, Cacanjiyova S, Kristek F, et al. Perinatally administered losartan augments renal ECA2 expression but not cardioprotective Mas receptor in spontaneously hypertensive rats. *J Cell Mol Med.* 2015;19(8):1965-74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25766467/>
11. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Feldman A, D'Andréa Saba Arruda G et al. ; Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) – The BRACE CORONA Trial. *Am Heart J.* 2020;226:49-59. doi: 10.1016/j.ahj.2020.05.002.
12. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020; 323(20):2052-9. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765184>
13. Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin-converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodeling. *Europace.* 2017;19(8):1280-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27738071/>
14. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci.* 2020; 117477. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7089605/pdf/main.pdf>
15. Soeiro AM, Leal TCA, Pereira MP. Posicionamento sobre Uso de Antiplaquetários e Anticoagulantes nos pacientes Infectados pelo Novo Coronavírus (COVID-19) – 2020. *Arq. Bras. Cardiol.* 2020; 115 (2). Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20200424>
16. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, healthcare workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(18):2352-71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32201335/>
17. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32020029/>
18. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020;14(1):72-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32074550/>
19. Tonnesmann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy - a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2013;35(3):434-42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23635029/>
20. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloro-

roquine in PatientsWithMainlyMildtoModerateCoronavirusDisease 2019: Open Label, RandomisedControlledTrial.BMJ. 2020; 369: m1849. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32409561/>

21. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activityandprojectionofoptimizeddosing design ofhydroxychloroquine for the treatmentofsevereacuterespiratorysyndromecoronavirus 2 (SARS-CoV2). ClinInfectDis.2020;71(15):732-739. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150618/>

22. Chorin E, Wadhvani L, Magnani S, Dai M, Schulman E, Nadeau-Rothier C, et al. QT intervalprolongationandtorsade de pointes in patientswithCOVID19treatedwithhydroxychloroquine/azithromycin.BMJ. 2020; 369:m1849. Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.014> 23. World Health Organization. Clinical Management ofCOVID-19. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-COVID-19> jun. 2021.

19. ABRAMS, Mark P. Clinical and cardiac characteristics of COVID-19 mortalities in a diverse New York City Cohort. Wiley, [s. l.], 22 set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jce.14772> Acesso em: 3 jun. 2021.

20. ASKIN, Lutfu et al. O Efeito da Doença de Coronavírus 2019 nas Doenças Cardiovasculares. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Online, p. 817-822, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20200273>. Acesso em 5 jun de 2021.

21. FERRARI, Filipe. COVID-19: Dados Atualizados e sua Relação Com o Sistema Cardiovascular. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Online, p. 823-826, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20200215>. Acesso em 5 jun 2021.