



ACESSO ABERTO

Data de Recebimento:

31/08/2022

Data de Aceite:

14/09/2022

Data de Publicação:

17/09/2022

***Autor correspondente:**

Fernanda Cândida de Araújo
Molinero,
fernanda.c.araujo@
academico.unirv.edu.br

Citação:

MOLINERO, F. C. A. et al. As propriedades da fisiopatologia da covid-19 e os impactos no sistema cardiovascular: uma revisão literária. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 3, n. 3, 2022. <https://doi.org/10.51161/rem/3589>

AS PROPRIEDADES DA FISIOPATOLOGIA DA COVID-19 E OS IMPACTOS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR: UMA REVISÃO LITERÁRIA

Fernanda Cândida de Araújo Molinero¹, Flávia Peixoto da Silva Guimarães¹, Gabriela Gonsales Maciel Goes¹, Maria Clara Nunes Costa¹, Patrícia Cândida de Araújo², Thayany Steffanny Fontenele Santiago¹, Victória Caroline Guimarães Pacheco¹, Maria Aurea Soares de Oliveira³; Vandbergue dos Santos Pereira^{3,4}

¹ Universidade de Rio Verde, Câmpus Aparecida de Goiânia, Goianésia e Formosa, Goiás.

² Faculdade de Iporá, Iporá, Goiás.

³ Instituto Multiprofissional de Ensino, Fortaleza, Ce;

⁴ Faculdade Estácio, Canindé, Ce.

RESUMO

O COVID-19 é uma doença agressiva com alto grau de viralização e letalidade. Esta doença está relacionada a alguns quadros patológicos cardíacos que podem ser fatores de risco ou consequências da infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Alguns dos possíveis mecanismos fisiopatológicos para a causa da insuficiência cardíaca na infecção pelo SARS-CoV-2 são: a ativação da cascata inflamatória, a hiperestimulação do sistema neuro-humoral e a toxicidade do vírus. A arritmia cardíaca causada pela infecção pelo COVID-19 tem mecanismo que se assemelha ao da miocardite, o qual causa lesão miocárdica de forma aguda e, posteriormente, fibrose atrial e ventricular. A miocardite provocada pelo vírus SARS-CoV-2 leva a uma isquemia cardíaca, causando lesões miocárdicas. Os mecanismos da miocardite, infarto agudo do miocárdio e tromboembolismo são correlacionados, visto que a lesão miocárdica pode ser tanto causa como consequência das condições supracitadas. Em suma, os mecanismos pelos quais o Sars-CoV-2 causa consequências cardiovasculares ainda não foram completamente elucidados, mas, como apontado neste estudo, diferentes pesquisadores apontam para essa forte correlação, com aumento no comprometimento do sistema cardiovascular.

Palavras-chaves: COVID-19; Doenças cardiovasculares; Inflamação; Infecção.

ABSTRACT

COVID-19 is an aggressive disease with a high degree of dissemination and lethality. This disease is related to some cardiac pathological conditions that can be SARS-CoV virus infection's risk factors or consequences. Some of the possible pathophysiological mechanisms for the cause of heart failure in SARS-CoV-2 infection are: activation of the inflammatory cascade, hyperstimulation of the neurohumoral system and virus toxicity. Cardiac arrhythmia caused by COVID-19 infection has a mechanism that resembles that of myocarditis, which causes acute myocardial injury and, subsequently, atrial and ventricular fibrosis. Myocarditis caused by the SARS-CoV-2

virus leads to cardiac ischemia, causing myocardial damage. The mechanisms of myocarditis, acute myocardial infarction and thromboembolism are correlated, since myocardial injury can be both a cause and a consequence of the aforementioned conditions. Thus, the mechanisms by which Sars-CoV-2 causes cardiovascular consequences have not yet been fully elucidated, but, as remarked out in this study, different researchers point to this strong correlation, with an increase in the impairment of the cardiovascular system.

Keywords: COVID-19; Cardiovascular diseases; Inflammation; Infection.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS), tomou conhecimento sobre diversos casos de pneumonia que estavam acometendo na cidade de Wuhan, República Popular da China. No dia 31 de janeiro de 2020, a OMS relatou que as infecções eram uma emergência global e logo após isso nomeou a doença como COVID-19. Designado como SARS-CoV-2 notou-se então que se tratava de um betacoronavírus, que era do mesmo subgênero da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), o qual causou uma epidemia na China, no ano de 2003, e da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), na Ásia Ocidental, no ano de 2012 (STRABELLI & UIP, 2020).

Conferiu-se que os sintomas variam da escala leve a grave, com predominância de febre e tosse, e , além disso , verificou-se fadiga e mialgia na fase inicial da doença. Em relação aos sintomas menos comuns, podem-se citar a produção de escarro , cefaleia , hemoptise e diarreia. A dispneia foi um quadro comum em mais da metade dos pacientes sintomáticos e , dentre as complicações , a síndrome respiratória aguda , a lesão renal aguda , o dano cardíaco e o choque foram as mais prevalentes (HUANG et al., 2020).

Todavia, um ponto que tem chamado a atenção dos clínicos é a presença de complicações cardíacas nesta doença relacionado a fatores de risco (idade avançada, hipertensão e diabetes) ou com doença cardiovascular prévia (COSTA et al., 2020). Estudos mostram que as pessoas com algum tipo de doença cardiovascular, como hipertensão arterial e doença arterial coronariana, apresentam um risco maior de morte pela doença e um prognóstico mais grave para a COVID-19, visto que a letalidade é de 2,3% para população geral e 10,5% para acometidos com doenças cardiovasculares (WU & MCGOOGAN, 2020).

Assim, conforme supracitado, o estado inflamatório e as particularidades fisiopatológicas inerentes ao Sars-CoV-2 contribuem para a apresentação de doenças cardiovasculares e, subsequentemente, para possíveis quadros de outras disfunções crônicas. Nesse ínterim, ao se enfatizar o impacto da COVID-19 na gravidade ligada às cardiopatias, tem-se a imprescindibilidade desse estudo de revisão literária de maneira a compilar as informações sobre fatores de risco contribuintes da COVID-19 e o prognóstico vinculado ao sistema cardiovascular dos pacientes afetados (DHAKAL et al., 2020; NASCIMENTO et al., 2020).

Infecção por SARS-CoV-2

O vírus da COVID-19, SARS-CoV-2, é um vírus de RNA de fita positiva, envelopado (com glicoproteína da espícula-proteína S) da ordem Nidovirales, família Coronaviridae, e gênero β -coronavírus (YAMAGUCHI et al., 2021)

A proteína S (Spike) presente no envelope do SARS-CoV-2 tem uma grande afinidade com o receptor da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2), propiciando ao vírus utilizar células do epitélio alveolar

para invadir o organismo, por meio desses receptores da ECA-2 (WAN et al., 2020).

Partindo desse pressuposto a COVID-19 pode ser caracterizada por algumas fases. A fase I ou a fase da replicação viral é caracterizada pela presença de sintomas leves, como mal-estar, tosse seca e febre ou até mesmo assintomática. Já na fase II ou inflamatória há uma multiplicação viral que provoca mais inflamação localizada no pulmão, com isso os pacientes desenvolvem pneumonia viral, com tosse e febre. Além disso, a menor parte dos pacientes é acometido pela fase III ou hiper inflamatória que é caracterizada pelo estágio mais grave da doença e se manifesta como uma síndrome sistêmica extrapulmonar da hiperinflamação (SIDDIQI & MEHRA, 2020).

Inflamação e tempestade de citocinas na COVID-19

O sistema imunológico é o principal responsável na defesa contra agentes infecciosos, estando diretamente relacionado com o prognóstico da COVID-19, haja vista que uma resposta imune equilibrada permite uma evolução autolimitada e benigna da doença, por outro lado na forma grave observa-se uma resposta exacerbada, com a liberação de citocinas mal adaptadas, o que caracteriza a tempestade de citocinas. Os pacientes em fase I não progridem para as outras 2 fases, quando a resposta inflamatória não é exacerbada, de maneira oposta, quando a resposta é intensa a doença evolui para as fases II e III (BRANDÃO et al., 2020).

A resposta inflamatória inata inicial ao SARS-COV 2 permite a ação rápida do recrutamento de células imunes para o local da infecção e a subsequente ativação, diferenciação e proliferação dessas células. Em pacientes com respostas inflamatórias patologicamente aumentadas encontram-se níveis elevados de citocinas, incluindo IL-1 β , IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral (TNF). Esses altos níveis de citocinas pró-inflamatórias resultam na mobilização de várias células imunes, como células T, macrófagos e neutrófilos da circulação sanguínea para o tecido infectado que levam a danos na barreira vascular, danos capilares, danos em múltiplos órgãos e morte por processo inflamatório generalizado (HUANG et al., 2020; LUCAS et al., 2020; MATHEW et al., 2020; RAGAB et al., 2020).

Observou-se que a IL-6 e TNF em pacientes doentes relaciona-se com a redução da maturação do monócito. Como resultado, a expressão de antígeno classe II MHC (HLA-DR) em monócitos circulantes é reduzida, resultando em células com menor capacidade de apresentar antígeno, esgotamento de células NK, células B e células T CD₄. Ademais, o sistema complemento, que também faz parte da imunidade natural também está envolvido na COVID-19 grave, possivelmente devido a ativação excessiva de neutrófilos, formando as armadilhas de neutrófilos (NETs). Esse processo se chama de netose, e o principal problema é que, quando é induzido em órgãos vitais, como o coração, causa danos. (BARNES et al., 2020; GIAMARELLOS-BOURBOULIS et al., 2020; JAKUBZICK; RANDOLPH; HENSON, 2017)

Em uma coorte de autópsia com 21 participantes, foram analisados os mecanismos associados à insuficiência cardíaca, e foram encontradas relações com a inflamação e a tempestade de citocinas. Em primeiro lugar, foi observado que os mecanismos indiretos de lesão – trombozes venosas e arteriais com vasculite associada, incluindo infiltrado inflamatório misto – foram encontrados. Em segundo lugar, os (NETs) estavam presentes no miocárdio de todos os pacientes com COVID-19, independentemente do grau de lesão. E por fim, a Miocardite borderline (inflamação sem lesão de miócitos associada) foi observada em 19 de 21 pacientes, caracterizada por infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear (HANSON

et al., 2022b; HOSSEINI et al., 2020).

COVID-19 e Doenças Cardíacas

As complicações cardíacas foram descritas como injúria miocárdica, arritmias, miocardite, além da insuficiência cardíaca e choque. Essas complicações são multifatoriais, os mecanismos de envolvimento cardíaco não foram totalmente elucidados, no entanto há evidências de três mecanismos que são a lesão direta pelo vírus, a lesão secundária, que é uma resposta trombótica desencadeada pela infecção, e a tempestade de citocinas (COSTA et al., 2020).

O desencadeamento de cardiopatias eleva o risco do desenvolvimento de outros tipos de doenças cardiovasculares(DCVs), que,inclusive, podem coexistir com a DCV prévia, e de outras doenças crônicas, por este motivo esses pacientes apresentam prognóstico pior. Ressaltam-se as maiores prevalências, nesse contexto, as quais correspondem a complicações da artéria coronária, que apresenta maior associação positiva com DCVs, somado com doenças oculares, osteoartrite, desordens do humor e do metabolismo dos lipídeos, além da possibilidade de comprometimento da circulação pulmonar (KENDIR et al., 2018; LI et al., 2020).

Desse modo, essas complicações pioram a resposta do organismo ao vírus, levando a choque, falência de múltiplos órgãos e morte. Essa resposta leva a um quadro de inflamação sistêmica na qual se observa elevação de marcadores inflamatórios (PCR, procalcitonina, dímero-d, IL-6, ferritina, DHL) e de injúria miocárdica/disfunção cardíaca (troponina/NT-proBNP) (COSTA et al., 2020).

Através de estudos in vitro observou-se que o SARS-COV-2 tem preferência pelos cardiomiócitos, que são as células musculares que compõem o músculo cardíaco, o qual apresenta alta expressão de ECA2, pacientes com DCV parecem ter níveis ainda mais aumentados. A Sociedade Brasileira de Cardiologia enfatizou a importância de fármacos inibidores de ECA, entretanto ainda não há evidências da melhora no prognóstico em relação ao medicamento, além disso não pode se afirmar que o ECA-2 sozinho é responsável pelo tropismo tecidual, já que os indícios clínicos de infecção de cardiomiócitos é escasso. Estudos sugerem que o funcionamento anormal endotelial e a doença tromboembólica que afetam a macro e a microvasculatura têm correlações significativas na lesão cardíaca (e multi-órgão) associada ao COVID-19. O dano resultante, seja por lesão direta do vírus ou formação de trombos e isquemia, participa da tempestade de citocinas durante a terceira fase do COVID-19 (FERRARI; ALEGRE; BRASIL; HANSON et al., 2022).

Miocardite

A miocardite é considerada uma inflamação exacerbada associada a uma tempestade de citocinas e trombogênese causando lesão direta cardíaca pelo vírus. Na miocardite os sinais e sintomas em pacientes com COVID-19 são amplos, desde uma leve fadiga até febre, mialgia e suporte de emergência como arritmias ventriculares ou sinais de choque cardiogênico. Pode se apresentar como uma miocardite fulminante e os pacientes necessitam de suporte circulatório, os pacientes evoluem muito rápido com o quadro grave de comprometimento cardiovascular, choque e falência múltipla de órgãos (FERREIRA et al., 2021; ARAGÃO et al.,2020).

Na pandemia os profissionais estavam atentos a piora de padrões respiratórios como dispneia e dor torácica e sinais de insuficiência cardíaca e marcadores de necrose miocárdica. Nos exames esses pacientes

foram encontrados uma elevação de troponina, proteína C reativa e alteração no eletrocardiograma (ECG). Alguns autores sugerem o uso de corticosteróides em altas doses e imunoglobulinas intravenosas (IGIV) com os estágios graves da COVID-19 há uma difusa atividade imunológica e o uso desse corticoide seria um boa opção para diminuir a atividade imunológica (FERREIRA et al., 2021).

Insuficiência Cardíaca

A SARS-CoV-2 é uma doença que pode causar várias consequências por sua infecção. Uma delas é a Insuficiência Cardíaca (IC) e, curiosamente, também pode ser contraída por pacientes que já possuem IC crônica, esta podendo ser considerada consequência ou fator de risco. Neste contexto, acredita-se que o mecanismo fisiopatológico que a desencadeia seja a inflamação mediada pela toxicidade viral, alterando a coagulação e o sistema neuro-humoral (MARTINS, et al., 2020).

Pacientes com IC crônica que são infectados pelo COVID-19 e pacientes que desenvolvem IC como consequência dessa infecção possuem sintomas semelhantes. Devido a esse fato, é importante realizar uma investigação laboratorial e cardíaca, incluindo exame ecocardiográfico e radiológico (GOLDRAICH, et al., 2020).

Além da IC, outros fatores que se associam à mortalidade são: idade, hipóxia, inflamação sistêmica, alterações miocárdicas e coagulabilidade. Todos esses fatores mais a elevada necessidade metabólica e a incapacidade cardíaca, são consequências das lesões cardiovasculares sofridas pela infecção do vírus SARS-CoV-2 (GUIMARÃES., et al., 2021; MARTINS, et al., 2020).

Um estudo realizado pelo Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor - HCFMUSP) (CoronaHeart) envolveu 21 unidades hospitalares e acompanhou pacientes internados em todo o país. Participaram deste estudo, 2.546 pessoas cujas idades eram de 64 anos, em média, sendo 1535 do sexo masculino, e avaliou os impactos do COVID-19 no coração. O estudo apontou que, dos pacientes infectados pelo vírus que desenvolveram problemas cardíacos em decorrência desta infecção, 54,2% apresentaram lesões do músculo cardíaco, indicada pelos níveis elevados de troponina, que é um marcador sérico de lesão miocárdica (GUIMARÃES et al., 2021).

Infarto agudo do miocárdio

O infarto agudo do miocárdio é desencadeado quando as células do miocárdio morrem devido a um prolongado processo de isquemia e, no tocante ao nível de troponina, quando há um valor laboratorial acima do percentil 99 da referência estabelecida. Associado a isso, observou-se que, também, há leucocitose, linfocitopenia e neutrofilia, quadro imunomediado consequente à infecção por Sars-Cov-2 (THYGESEN et al., 2018; GUO et al., 2020).

O infarto do miocárdio do tipo 1 atribuído à aterotrombose está, provavelmente, ligado ao estado pró-inflamatório e, conseqüentemente, pró-trombótico. Por outro ângulo, o tipo 2 possui uma maior tendência de ocorrer em pacientes que necessitam de um suprimento prolongado de oxigênio miocárdico ou desequilíbrio na demanda, fato que corrobora a hipóxia, a hipotensão ou a taquicardia (CHAPMAN et al., 2020; LINDNER et al., 2020).

A lesão miocárdica foi mais prevalente em idosos e portadores de comorbidades prévias, como hipertensão, doença obstrutiva pulmonar crônica e doenças renais crônicas. 27,8% dos pacientes dessa

amostra exibiram injúria miocárdica, com a maioria destes com histórico de doença cardiovascular subjacente, o que é um aparato basilar a ser observado nos pacientes para que ocorra a estratificação de risco e possível intervenção precoce (THYGESEN et al., 2018; GUO et al., 2020).

Outrossim, foram relatados casos de ocorrência de IAM correlacionado com a trombose consequente da COVID-19, proveniente das duas principais causadoras do efeito pró-trombótico: A infecção viral direta e a resposta imune, especificamente a atividade inflamatória. Concomitantemente a esse ideário, Viana et al (2020) descreveram a apresentação de infarto agudo do miocárdio acrescido de supradesnívelamento do segmento ST (IAMCSST) de parede inferior em um homem, que não possuía histórico de doenças cardiovasculares e que, durante a cineangiocoronariografia, revelou artéria coronária direita com a presença de elevada quantidade de trombo, uma das principais causas de IAM, não havia, porém, lesões obstrutivas ateroscleróticas em outras coronárias (VIANA et al., 2020, DEWOOD et al., 1980).

A relação direta da infecção viral ao dano cardíaco pôde ser vista em um estudo realizado com a autópsia realizada em tecidos cardíacos, uma vez que foi possível constatar que das 39 peças post-mortem, 24 apresentaram carga viral (33,3% com carga viral inferior a 1000 cópias por μ g RNA e 66,6% estavam acima de 1000 cópias por μ g RNA, sendo 5 destes com sinais de replicação viral) (CHAPMAN et al., 2020; LINDNER et al, 2020).

À vista disso, é possível ressaltar que a maior mortalidade cardiovascular em pacientes admitidos no ambiente hospitalar devido ao IAM foi significativamente presente nos grupos COVID-19 em detrimento do grupo não COVID-19, conforme dados obtidos de sete hospitais espanhóis (25% no grupo positivo e 3,8% em grupo com a ausência da infecção). Pacientes com COVID-19, em geral, apresentaram sintomas atípicos de IAM, principalmente aqueles que se assemelham à infecção respiratória, o que pode resultar em tratamento mais tardio, já que pode haver atraso no diagnóstico (SOLANO-LÓPEZ et al., 2020).

Tromboembolismo venoso

O desencadeamento de trombos, resultante da infecção pela COVID-19, é um dos aparatos que induz o dano cardíaco. Nesse contexto, ressalta-se que um dos mecanismos causadores dessa manifestação é a resposta inflamatória sistêmica, muitas vezes, exacerbada, fato amparado pelo maior risco a complicações trombóticas relacionadas, especialmente, com os pacientes inseridos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (COSTA et al., 2020; KLOK et al., 2020).

Foi demonstrado, inclusive, que o tromboembolismo venoso (TEV), associado à infecção, apresenta-se como uma complicação trombótica de alta incidência, especialmente em pacientes admitidos na UTI, conforme observado em um estudo que mensurou a taxa de 27% da confirmação de TEV, por meio da confirmação da angiografia pulmonar por tomografia computadorizada (ATC) e/ou ultrassonografia, dentre os pacientes com manifestações trombóticas (KLOK et al., 2020).

A intensa coagulabilidade ocorre, substancialmente, em paralelo com a mitigação da atividade das células pertencentes ao endotélio e com a diminuição da velocidade do conglomerado sanguíneo, a estase, dado que a resposta direta do vírus, como um outro mecanismo estimulador do processo, ao se ligar nas células do endotélio, pode causar prejuízos às células supracitadas e, assim, consolidar a agregação de plaquetas (ACKERMANN et al., 2020; PHEND, 2020; WOLBERG et al., 2015).

Através de achados laboratoriais, a elevação, particularmente, do dímero-D, constituinte oriundo

da ação da plasmina na quebra dos coágulos é comum em pacientes com COVID-19 e pode indicar maior gravidade e maior risco à mortalidade hospitalar, assim como o aumento dos demais marcadores inflamatórios (LINKINS; TAKACH LAPNER, 2017; YAO et al., 2020) . Conferiu-se que, em geral, que os grupos com TEV e outros eventos ligados à trombose, como a embolia pulmonar, expressaram, adicionalmente ao dímero-D aumentado, o tempo parcial de atividade da tromboplastina superior ao grupo não afetado pela TEV (CUI et al., 2020; LODIGIANI et al., 2020).

Estudos evidenciam que em uma análise de pulmões autopsiados provenientes de pacientes que não sobreviveram ao SARS-COV-2, foi possível identificar sequelas do processo trombótico, como o desgaste das junções intercelulares e do contato das células com parte da matriz extracelular, além do estreitamento dos capilares alveolares, resultando, por vezes, na obstrução dessas estruturas, aspecto da trombose vascular disseminada, e microangiopatia (ACKERMANN et al., 2020; PHEND; TODAY, 2020; WOLBERG et al., 2015).

Percebe-se que a prevalência da trombose venosa profunda (TVP) nos pacientes hospitalizados foi alta, como demonstrado em um estudo realizado em Wuhan, na China, o qual demonstrou que dos 143 pacientes hospitalizados com COVID-19, cerca de 46,15% dos pacientes desenvolveram TVP nos membros inferiores, com maior prevalência nas porções distais (65,15%, aproximadamente). No grupo com TVP, dentre as características comuns, a maior proporção era correspondente a idosos e, também, a pessoas que apresentaram hipoxemia, linfocitopenia, alta propensão à dor nos membros inferiores e um tempo enquanto acamado maior do três dias, além de apresentarem maiores indicadores de declínio no estado de saúde, o que, laboratorialmente, constatou-se aumento da proteína C reativa (PCR), da procalcitonina e do lactato desidrogenase (ZHANG et al., 2020; REN et al., 2020).

Adversamente, o que se nota é que, embora, em muitos casos, precedentemente tenha ocorrido a prevenção à trombose, majoritariamente com uso da heparina fracionada, os eventos tromboembólicos se desenvolveram com relativa prevalência, em determinadas situações, com aproximadamente 8%. Ante a isso, vale ressaltar que a embolia pulmonar foi a que afetou um número maior de pacientes, sendo atribuído um maior risco vinculado às pessoas que apresentaram TVP proximal (KLOK et al., 2020; LODIGIANI et al., 2020; REN et al., 2020).

Arritmias

A resposta inflamatória sistêmica, decorrente da fisiopatologia da COVID-19, desencadeia a elevação de marcadores inflamatórios, especialmente a troponina, a qual foi significamente maior nos pacientes que estavam em estado mais grave no que se refere à COVID-19. A taquicardia propensa a se degenerar para fibrilação ventricular (Relacionada com maior duração da repolarização ventricular, que se manifesta, muitas vezes, como um potencializador à mortalidade) e a acentuação da instabilidade circulatória, além de outras espécies de arritmias malignas, foram observadas com maior frequência nos grupos com elevação dos níveis de troponina (COSTA et al., 2020; KOC et al., 2020).

Em outro estudo do tipo coorte, analisou-se a situação de pacientes com COVID-19 em um hospital no Brasil, com a identificação de arritmias cardíacas em 8,7% dos 241 pacientes, sendo a mais prevalente a taquiarritmia atrial, com incidência em 76,2% dos casos, e com a mensuração de mortalidade igual a 52,4% (PIMENTEL et al., 2021; COSTA et al., 2020; KOC et al., 2020).

Em relação à admissão de pacientes na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), observou-se a maior predisposição à elevação dos biomarcadores inflamatórios, o que pode aumentar a suscetibilidade, dentre outras anormalidades laboratoriais, à lesão do miocárdio (DUCKHEIM; SCHREIECK, 2021; GOYAL et al., 2020; WANG et al., 2020).

Deve-se salientar que o desenvolvimento de outras complicações cardiovasculares pode contribuir para a maior possibilidade da apresentação de arritmias, como a presença de insuficiência cardíaca, a qual, subsequentemente, também foi associada com o maior risco de mortalidade. Nessa vertente, a presença de hipertensão no histórico do paciente anteriormente à infecção também corroborou a maior incidência dos processos arrítmicos e dos desequilíbrios na condução elétrica do miocárdio em relação àqueles previamente normotensos (LAZZERINI; BOUTJDIR; CAPECCHI, 2020; MCFARLANE et al., 2022).

Além disso, há outros fatores determinantes para o desenvolvimento do quadro, conforme acredita-se na efetivação da ação imunomediada, uma vez que se constatou nos pacientes afetados pela infecção maior estimulação na formação de granulócitos e macrófagos e na liberação de citocinas, como a Interleucina-6 (IL-6), a Interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral (TNF), o que pode cooperar para o prolongamento da duração do potencial de ação ventricular (PIMENTEL et al., 2021)

A explicação para esse evento é que há alteração da funcionalidade dos cardiomiócitos, dado que há mudanças significativas na atividade dos canais iônicos, especificamente os canais de potássio e de cálcio. Consequentemente, o sistema simpático pode se tornar demasiadamente ativo, sobretudo devido à ação dessas citocinas, que, também, têm a capacidade de inibir a metabolização dos diferentes xenobióticos existentes, inclusive fármacos arritmogênicos, uma vez que há a modificação da atividade do citocromo p450, componente imprescindível para a diminuição da biodisponibilidade de tais substâncias no corpo (ZHANG; WANG; PRAKASH, 2006; ZHOU et al., 2020).

As arritmias ventriculares resultantes da COVID-19 podem causar a diminuição da funcionalidade ventricular esquerda, devido à lesão do miocárdio a curto prazo e, posteriormente, em um estado crônico, pode haver fibrose tanto nos átrios quanto nos ventrículos, semelhantemente ao que ocorre na miocardite aguda. Quando se verificou determinados parâmetros, especialmente o intervalo Tpe e as relações Tpe/QT e Tpe/QTc, observou-se o aumento desses indicadores no eletrocardiograma dos envolvidos conforme o desenvolvimento da doença, o que indica anormalidades na execução da repolarização ventricular (BELLAMY et al., 2019; KOC et al., 2020).

Consoante a isso, as arritmias, principalmente a fibrilação atrial incidente e as taquicardias ventriculares não sustentadas, se manifestaram de modo mais prevalente nos pacientes inseridos na UTI em detrimento daqueles que não necessitaram desse sistema de atendimento. Quanto às características predominantes dos pacientes admitidos na UTI, pode-se elencar a abrangência de pessoas mais velhas, com doenças crônicas, como diabetes e doenças pulmonares. Outra associação muito pertinente é que pacientes que receberam o auxílio da ventilação mecânica invasiva obtiveram maior tendência a arritmias, sobretudo de caráter atrial (DUCKHEIM; SCHREIECK, 2021; GOYAL et al., 2020; WANG et al., 2020).

Dentre as complicações desse gênero, a fibrilação atrial (FA) foi o tipo de arritmia que mais atingiu pacientes, principalmente as pessoas pertencentes à terceira idade e os pacientes mais graves internados com sepse, com manifestações de febre e hipóxia (GOPINATHANNAIR et al., 2020).

Dessa maneira, conferiu-se que há colaboração da ação altamente inflamatória, condição que torna a aplicação terapêutica anticoagulante, nesse caso, muito complicada. Em contrapartida, no bradicardias,

embora sejam quadros clínicos menos comuns do que as taquicardias, é possível elucidar, com base em um estudo transversal com 663 participantes, que as mais frequentes identificadas foram a bradicardia sinusal (8%, o bloqueio cardíaco completo (8%, bloqueio atrioventricular de primeiro ou segundo grau (5,9% e, por fim, o bloqueio de ramificação de feixe ou atraso na condução intraventricular (3,9% (KAZELIAN et al., 2021; YANG; JIN, 2020).

Recomenda-se, dessa forma, em alguns tipos de arritmias, especialmente a taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, evitar a administração de drogas estimuladoras dos efeitos simpáticos e da atividade vasoativa, a fim de diminuir o risco de fatalidades (BELLAMY et al., 2019; KOC et al., 2020).

Impacto do uso de antimaláricos e antivirais no sistema cardiovascular Antimaláricos

São exemplos de antimaláricos: a hidroxicloroquina e a cloroquina. São fármacos propostos para tratamento da SARS-Cov-2. Inicialmente utilizados para tratar malária e patologias reumatológicas, são derivados de 4-aminoquinolina, que foram desenvolvidas há cerca de 7 décadas. Dentre outros vírus, a cloroquina também demonstrou atividade contra o SARS-Cov-2 em experimentos in-vitro. Não se sabe o exato mecanismo de ação, mas acredita-se que aumentam o pH dos endossomos utilizados pelo vírus para sua invasão celular, e interferem na glicosilação da enzima conversora de angiotensina 2 (receptor celular do vírus em questão) e de gangliosídeos associados. Em contrapartida ao tratamento da malária, níveis de 4-aminoquinolina mais elevados no plasma livre são necessários para inibir a replicação viral. Além de amplamente disponíveis e baratos, geralmente, possuem efeitos adversos mais toleráveis (SOUZA, 2017; DRIGGIN et al., 2020; SANTOS et al., 2021; SHINI et al., 2022).

A malária é uma doença cujo tratamento não possui um fármaco ideal para combater a todas as espécies de *Plasmodium* spp., e a escolha do fármaco geralmente é feita pela frequência de desenvolvimento de resistência ao mesmo, portanto, cada espécie deve ser tratada com um fármaco diferente. No Brasil, são preconizados os tratamentos de malária causadas pelo *P. vivax* e pelo *P. falciparum*. Para o primeiro, é preconizado o uso da cloroquina como fármaco de escolha. Já para o segundo, existem 3 esquemas diferentes de tratamento: combinação de artemeter-lumefantrina; artesunato- mefloquina, seguido de primaquina; e quinina, seguido de doxiciclina e primaquina (SOUZA, 2017).

Mesmo com a eficácia dos antimaláricos, estes produzem um efeito cardiotoxico. A cloroquina pode desencadear insuficiência cardíaca e disfunção cardíaca biventricular e resistência pelo *P. falciparum*, por esse motivo, o halofantrino foi introduzido como possibilidade terapêutica mais segura e eficaz para esses casos. Porém seu uso promove, além do prolongamento do intervalo QT em pacientes com síndromes do QT longo congênita, o prolongamento do intervalo PR, podendo causar bloqueio cardíaco transitório. Já a primaquina possui toxicidade cardiovascular menos importante, e sua ação desencadeia prolongamento do potencial de ação dos cardiomiócitos a partir da inibição de canais de Na⁺ (SOUZA, 2017; DRIGGIN et al., 2020; SANTOS et al., 2021; SHINI et al., 2022).

O arteméter e demais derivados da artemisina também fazem parte desse grupo que desencadeia efeitos adversos cardiovasculares. Em estudo com cardiomiócitos do ventrículo esquerdo de coração de cobaias, foi demonstrado aumento nos níveis intracelulares de Ca²⁺ após incubação com artemisina na concentração de 100 µmol/L, durante 10 minutos. O aumento de Ca²⁺ intracelular pode estar relacionado

ao mecanismo de excitação-contração do cardiomiócito. Outro estudo demonstrou que a artemisina (uma lactona sesquiterpênica) causou um aumento nas concentrações intracelulares de Ca^{2+} por ação sobre os receptores de rianodina do retículo sarcoplasmático, estimulando sua abertura. Este efeito está relacionado a processos arritmogênicos (SOUZA, 2017).

Portanto, o uso de antimaláricos está relacionado a efeitos cardiotoxicos como IC, prolongamento do intervalo QT e PR, morte súbita, Torsades de Pointes, cardiomiopatia hipertrófica, disfunção cardíaca biventricular e processos arritmogênicos (SOUZA, 2017; DRIGGIN et al., 2020; SANTOS et al., 2021; SHINI et al., 2022).

O efeito terapêutico dessas medicações é controverso. Enquanto alguns estudos observacionais mostraram efeito terapêutico isoladamente ou em combinação com a azitromicina, outros estudos pré-clínicos não mostraram tal efeito, como em estudos que analisaram infecções animais, verificando a eficiência quanto à profilaxia ou ao tratamento da doença (RECOVERY, 2020).

Antivirais

Pesquisas e dados clínicos sobre o SARS-CoV-2 sugerem algumas medicações antivirais potenciais para o tratamento de pacientes infectados. São eles: atazanavir, lopinavir/ritonavir e remdesivir. O atazanavir inibe a replicação viral por inibir a atividade da protease do vírus. O lopinavir/ritonavir possui o mesmo efeito supracitado. Já o remdesivir inibe a RNA polimerase através da indução do término da síntese de proteínas virais. Mesmo que esses fármacos possuam tais efeitos, há antivirais que ainda estão sendo investigados e outros já estão em estágios iniciais de aprovação regulatória (SHINI et al., 2022).

A toxicidade cardiovascular provém, majoritariamente, da interação medicamentosa entre antihipertensivos e antivirais, como o atazanavir e o lopinavir, ao prejudicar a despolarização atrial e, assim, podem afetar o intervalo QT. É imperioso ressaltar que se conferiu a maior correlação dos danos cardíacos com pacientes que já utilizavam esses medicamentos de forma crônica, principalmente o lopinavir/ritonavir. O remdesivir, outrora estudado quando ocorreu o aumento dos casos de Ebola, também é, atualmente, utilizado como terapia para pacientes infectados por COVID-19, já que corroborou, conforme estudo duplo-cego, recuperação mais rápida dos pacientes do grupo Remdesivir em detrimento dos pacientes do grupo placebo (SHINI et al., 2022; GUZIK et al., 2020; BEIGEL et al., 2020).

Nota-se, todavia, que houve episódios adversos graves, como a insuficiência respiratória aguda, e efeitos adversos não graves, mas não foram citados prejuízos cardiovasculares diretos. Por outro ângulo, não se verificou a diminuição do risco de óbito em pacientes que receberam tratamento distinto do Remdesivir (TANNI et al., 2022; ASKIN et al., 2020).

Molnupiravir, Nirmatrelvir/Ritonavir são antivirais aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) recentemente. O molnupiravir, uma pró-droga da N-hidroxicitidina, baseia seu mecanismo no conceito de aumentar a taxa de mutação genética do vírus a um nível não tolerado, levando à sua extinção. Já o nirmatrelvir é um inibidor da protease SARS-CoV-2. A combinação de baixa dose de ritonavir com o nirmatrelvir retarda o metabolismo hepático deste, aumentando sua meia vida plasmática. Além disso, a hipertensão, dentre outros eventos adversos, foi relatada como um dos efeitos contraproducentes nos pacientes tratados com Nirmatrelvir/Ritonavir que estavam com COVID-19, com cerca de 1% de incidência. No estudo randomizado de fase 1, PAINTER et al. (2021), descreveram-se que ao analisar a segurança de

Molnupiravir, não foram encontradas alterações eletrocardiográficas, além de não haver mudanças dos padrões hematológicos e dos sinais vitais (SHINI et al, 2022; HUNG et al., 2022; PAINTER et al., 2021).

Consistentemente a isso, Fisher et al. (2020), em um estudo de fase 2, relataram a predominância da ocorrência de efeitos adversos de menor gravidade, como a insônia e o aumento da alanina aminotransferase (ALT. No entanto, em relação ao aumento no grau de gravidade, não foram relatados efeitos adversos diretamente cardíacos, dentre as manifestações, pode-se citar a insuficiência respiratória aguda, o acidente vascular cerebral e a hipóxia, os quais foram constatados em quatro pacientes do estudo que receberam Molnupiravir (FISHER et al.,2020).

CONCLUSÃO

Em suma, as complicações cardiovasculares desenvolvidas pelas características fisiopatológicas da COVID-19 podem ocorrer de forma direta – a ação viral – e de forma indireta –a atividade inflamatória–, a qual, por vezes, ocorre de maneira demasiada, corroborando o desencadeamento de lesões celulares. Observou-se que os pacientes com acometimento cardiovascular, principalmente os inseridos na Unidade de Terapia Intensiva, expressaram elevação superior de marcadores inflamatórios, como a troponina, o dímero-D, a proteína C reativa e a procalcitonina em relação aos demais grupos. imperioso ressaltar, ainda, que a terceira idade e a presença de doenças crônicas precedentemente à infecção pelo SARS-CoV-2 foram fatores de risco associados à maior gravidade cardíaca.

Através desses estudos, pode-se concluir que as patologias cardíacas podem ser consequências do uso de antimaláricos e antivirais, devido ao seu grau de cardiotoxicidade, provocados pelos mecanismos de ação descritos. Embora existam algumas dessas medicações que tenham uma relativa segurança em relação às outras, ainda assim, o paciente não está livre das possíveis consequências causadas pelo uso dos mesmos. Fica, assim, evidente a necessidade de estudos que identifiquem medicações antimaláricas e antivirais que não tragam efeitos deletérios ao sistema cardiovascular, ou a descoberta de um novo mecanismo de ação para tratamento de agentes virais que não sejam os descritos neste trabalho, de forma a diminuir a toxicidade do sistema cardiovascular.

REFERÊNCIAS

ACKERMANN, M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 2, p. 120-128, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432

ARAGAO, et al. SARS-COV, MYOCARDITIS BY. MIOCARDITE PELO SARS-COV-2: EXISTEM DIFERENAS COM RELAÇÃO A OUTRAS MIOCARDITES VIRAIS?. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**, v. 30, n. 4, p. 453-7, 2020.

ASKIN, Lutfu; TANRIVERDI, Okan; ASKIN, Husna Sengul. O efeito da doença de coronavírus 2019 nas doenças cardiovasculares. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 114, p. 817-822, 2020. <https://doi.org/10.36660/abc.20200273>

BARNES, Betsy J. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. **Journal of Experimental Medicine**, v. 217, n. 6, 2020. <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>

BEIGEL, John H. et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 19, p. 1813-1836, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.

- BELLAMY, D. et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: the cardiac arrest where epinephrine is contraindicated. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 20, n. 3, p. 262, 2019. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001847
- BRANDÃO, S. C. S. et al. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 19, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200131>
- CHANNAPPANAVAR, Rudragouda; PERLMAN, Stanley. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. In: **Seminars in immunopathology**. Springer Berlin Heidelberg, 2017. p. 529-539. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
- CHAPMAN, A. R.; BULARGA, A.; MILLS, N. L. High-sensitivity cardiac troponin can be an ally in the fight against COVID-19. **Circulation**, v. 141, n. 22, p. 1733-1735, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008>
- CHEN, Linlin et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. **Oncotarget**, v. 9, n. 6, p. 7204, 2018. doi:10.18632/oncotarget.23208
- COSTA, I. B. S. S. et al. O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, p. 805-816, 2020. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200279>
- CUI, S. et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 6, p. 1421-1424, 2020. DOI: 10.1111/jth.14830
- DEWOOD, M. A. et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. **New England Journal of Medicine**, v. 303, n. 16, p. 897-902, 1980. DOI: 10.1056/NEJM198010163031601
- DHAKAL, Bishnu P. et al. SARS-CoV-2 infection and cardiovascular disease: COVID-19 heart. **Heart, lung and Circulation**, v. 29, n. 7, p. 973-987, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.05.101>
- DRIGGIN, E., et al., Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. **Journal Of The American College of Cardiology**, v. 75, n. 18, p. 2352-71, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
- DUCKHEIM, M.; SCHREIECK, J. COVID-19 and cardiac arrhythmias. **Hämostaseologie**, v. 41, n. 05, p. 372-378, 2021. DOI: 10.1055/a-1581-6881.
- FERRARI, F. COVID-19: dados atualizados e sua relação com o sistema cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, p. 823-826, 2020. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200215>
- FERREIRA, Izabella Guedes et al. COVID-19 e miocardite: uma possível consequência cardíaca após a infecção pelo SARS-CoV-2. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 9, p. e8454-e8454, 2021.
- FISCHER, William et al. Molnupiravir, an oral antiviral treatment for COVID-19. **MedRxiv**, 2021. DOI: 10.1126/scitranslmed.abl7430
- GIAMARELLOS-BOURBOULIS, Evangelos J. et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. **Cell host & microbe**, v. 27, n. 6, p. 992-1000. e3, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>

GOLDRAICH, L. A., et al., Tópicos Emergentes em Insuficiência Cardíaca: COVID-19 e Insuficiência Cardíaca. **Arq. Bras. Cardiol**, v. 5, n. 115, p. 942-944, 2020. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20201081>

GOPINATHANNAIR, R. et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. **Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology**, v. 59, n. 2, p. 329-336, 2020. DOI: [10.1007/s10840-020-00789-9](https://doi.org/10.1007/s10840-020-00789-9)

GOYAL, P. et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York city. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 24, p. 2372-2374, 2020. DOI: [10.1056/NEJMc2010419](https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419)

GUIMARÃES, P. O. et al., High risk coronavirus disease 2019: The primary results of the CoronaHeart multi-center cohort study, **IJC Heart & Vasculature**, n. 100853, v. 36, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100853>

GUO, T. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **JAMA cardiology**, v. 5, n. 7, p. 811-818, 2020. DOI: [10.1001/jamacardio.2020.1017](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017)

GUZIK, Tomasz J. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. **Cardiovascular research**, v. 116, n. 10, p. 1666-1687, 2020. DOI: [10.1093/cvr/cvaa106](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106)

HANSON, P. J. et al. Characterization of COVID-19-associated cardiac injury: evidence for a multifactorial disease in an autopsy cohort. **Laboratory Investigation**, p. 1-12, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41374-022-00783-x>

HOSSEINI, A. et al. Innate and adaptive immune responses against coronavirus. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 132, p. 110859, 2020. DOI: [10.1016/j.biopha.2020.110859](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110859)

HUANG, Chaolin et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

HUNG, Yuan-Pin et al. Oral Nirmatrelvir/Ritonavir Therapy for COVID-19: The Dawn in the Dark?. **Antibiotics**, v. 11, n. 2, p. 220, 2022. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020220>

JAKUBZICK, Claudia V.; RANDOLPH, Gwendalyn J.; HENSON, Peter M. Monocyte differentiation and antigen-presenting functions. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 6, p. 349-362, 2017. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.28>

KAZELIAN, L. R. et al. RACCOVID-19: primeiro registro argentino de complicações cardiovasculares em pacientes com COVID-19. **Revista Argentina de Cardiologia**, v. 89, n.º. 4, pág. 285-292, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i4.20408>.

KENDIR, C. et al. Cardiovascular disease patients have increased risk for comorbidity: A cross-sectional study in the Netherlands. **European Journal of General Practice**. DOI: [10.1080/13814788.2017.1398318](https://doi.org/10.1080/13814788.2017.1398318)

KLOK, F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis research**, v. 191, p. 145-147, 2020. DOI: [10.1016/j.thromres.2020.04.013](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013)

KOC, M. et al. A Gravidade da Doença Afeta os Parâmetros de Repolarização Ventricular em Pacientes com COVID-19. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, p. 907-913, 2020. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200482>

LAZZERINI, P. E.; BOUTJDIR, M.; CAPECCHI, P. L. COVID-19, arrhythmic risk, and inflammation: mind the gap!. **Circulation**, v. 142, n. 1, p. 7-9, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293>

LI, Bo. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. **Clinical research in cardiology**, v. 109, n. 5, p. 531-538, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>

LINDNER, D. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. **JAMA cardiology**, v. 5, n. 11, p. 1281-1285, 2020. DOI: [10.1001/jamacardio.2020.3551](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551)

LINKINS, L. A.; TAKACH LAPNER, S. Review of D-dimer testing: good, Bad, and Ugly. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 39, p. 98-103, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijlh.12665>

LODIGIANI, C. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. **Thrombosis research**, v. 191, p. 9-14, 2020. DOI: [10.1016/j.thromres.2020.10.016](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.10.016)

LUCAS, Carolina et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. **Nature**, v. 584, n. 7821, p. 463-469, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>

MARTINS, J. D. N., et al., As implicações da COVID-19 no sistema cardiovascular: prognóstico e intercorrências. **J. Health Biol Sci**, v. 1, n. 8, p. 1-9, 2020. DOI: [10.12662/2317-3206jhbs.v8i1.3355.p1-9.2020](https://doi.org/10.12662/2317-3206jhbs.v8i1.3355.p1-9.2020)

MARTINS, M. de A. et al. **Clínica Médica**, FMUSP, Universidade de São Paulo, v.2. Editora Manole, 2016.

MATHEW, Divij et al. O perfil imunológico profundo dos pacientes COVID-19 revela imunotipos distintos com implicações terapêuticas. **Ciência**, v. 369, n. 6508, p. eabc8511, 2020. DOI: [10.1126/science.abc8511](https://doi.org/10.1126/science.abc8511)

MCFARLANE, E. et al. The impact of pre-existing hypertension and its treatment on outcomes in patients admitted to hospital with COVID-19. **Hypertension Research**, v. 45, n. 5, p. 834-845, 2022. DOI: [10.1038/s41440-022-00893-5](https://doi.org/10.1038/s41440-022-00893-5)

NASCIMENTO, Patricia Veiga; CARDOSO, Monneglesia Santana Lopes; NEVES, Ana Carolina Conceição. Principais desfechos fatais em indivíduos cardiopatas acometidos por COVID-19. **Enfermagem em Foco**, v. 11, n. 2. ESP, 2020.

PAINTER, Wendy P. et al. Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 65, n. 5, p. e02428-20, 2021. DOI: [10.1128/AAC.02428-20](https://doi.org/10.1128/AAC.02428-20)

PHEND, C. COVID-19: Abnormal Clotting Common in more severe disease. **MedPage Today**, 2020.

PIMENTEL, M. et al. Arritmias Cardíacas em Pacientes com COVID-19. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, p. 1010-1015, 2021. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200963>

RAGAB, Dina et al. A tempestade de citocinas COVID-19; o que sabemos até agora. **Fronteiras em imunologia**, p. 1446, 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>

RECOVERY, C. B. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. **N Engl J Med**, v. 383, p. 2030-2040, 2020. DOI: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2022926>

REN, B. et al. Extremely high incidence of lower extremity deep venous thrombosis in 48 patients with severe COVID-19 in Wuhan. **Circulation**, v. 142, n. 2, p. 181-183, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047407>

SANTOS, J. R. M., et al. Os Riscos Da Automedicação Por Hidroxicloroquina Frente A Pandemia De COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 11185-11204, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n3-123

SHINI, et al., Drug interaction risk between cardioprotective drugs and drugs used in treatment of COVID-19: A evidence-based review from six databases. **Diabetes Metab Syndr**, v. 3, n. 16, p. 102451, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35279008/>. DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102451

SIDDIQI, H. K.; MEHRA, M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. **The journal of heart and lung transplantation**, v. 39, n. 5, p. 405-407, 2020. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>

SOLANO-LÓPEZ, J. et al. Risk factors for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. **Revista Española de Cardiología (English Edition)**, v. 73, n. 12, p. 985-993, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.07.023>

SOUZA, A. C. M. Avaliação In Vivo Da Eficácia Antimalárica, Toxicidade Cardiovascular E Neurocomportamental do Arteméter Por Via Oral Veiculado Em Nanocápsulas. **Escola de Farmácia**, Universidade Federal de Ouro Preto, 2017. Disponível em: https://www.repositorio.ufop.br/bitstream/123456789/13090/5/TESE_AvaliaçãoVivoEficácia.pdf. Acesso em: 9 de jun. 2022.

STRABELLI, T. M. V.; UIP, D. E. COVID-19 e o Coração. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, p. 598-600, 2020. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200209>

TANNI, Suzana E. et al. Uso de remdesivir em pacientes com COVID-19: revisão sistemática e meta-análise. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 48, 2022. <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20210393>

THYGESEN, K. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). **European heart journal**, v. 40, n. 3, p. 237-269, 2019. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000617

VIANA, T. et al. Infarto Agudo do Miocárdio com Trombose Coronária em um Paciente com Covid-19 sem Fatores de Risco para Doença Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 511-515, 2021. DOI: 10.36660/abc.20200972

WAN, Y. et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. **Journal of virology**, v. 94, n. 7, p. e00127-20, 2020. DOI: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.00127-20>.

WANG, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. **Jama**, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.1585

WOLBERG, A. S. et al. Venous thrombosis. **Nature reviews Disease primers**, v. 1, n. 1, p. 1-17, 2015. DOI: 10.1038/nrdp.2015.6

WONG, L. Y, R.; PERLMAN, S. Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses—are we our own worst enemy?. **Nature Reviews Immunology**, v. 22, n. 1, p. 47-56, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00656-2>

WU, Zunyou; MCGOOGAN, Jennifer M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **jama**, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020. DOI:10.1001/jama.2020.2648

YAMAGUCHI, Tomokazu et al. ACE2-like carboxypeptidase B38-CAP protects from SARS-CoV-2-induced lung injury. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 1-13, 2021.

YANG, C.; JIN, Z. An acute respiratory infection runs into the most common noncommunicable epidemic—COVID-19 and cardiovascular diseases. **JAMA cardiology**, v. 5, n. 7, p. 743-744, 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0934

YAO, Y. et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. **Journal of intensive care**, v. 8, n. 1, p. 1-11, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40560-020-00466-z>

ZHANG, J. Y.; FEN WANG, Y.; PRAKASH, C. Xenobiotic-metabolizing enzymes in human lung. **Current drug metabolism**, v. 7, n. 8, p. 939-948, 2006. DOI: 10.2174/138920006779010575

ZHANG, Li et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: prevalence, risk factors, and outcome. **Circulation**, v. 142, n. 2, p. 114-128, 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702>

ZHOU, Y. et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. **National Science Review**, v. 7, n. 6, p. 998-1002, 2020. DOI: 10.1093/nsr/nwaa041