doi.org/10.51891/rease.v8i6.5961

COVID-19 E SUAS COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES PÓS-INFECÇÃO

COVID-19 AND ITS POST-INFECTION CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS

Maria do Socorro Orestes Cardoso[1]
Rosana Maria Coelho Travassos[2]
José Afonso Milhomens Filho[3]
João Victor Neves Barbosa[4]
Júlia Vanessa Bezerra Lima[5]
Guilherme de Melo Ribeiro Aragão Barbosa[6]
Anna Carolina Vidal Moura[7]
Thainara Vitória Lima Alves[8]

RESUMO: **Introdução** A COVID-19 desenvolveu-se e se espalhou rapidamente, culminando em uma pandemia global. É causada pelo vírus denominado SARS-CoV-2, o qual é enquadrado dentro do grupo dos β-coronavírus e é transmitido entre humanos através de micro gotículas, por meio de aerossol e por contato. SARS-CoV-2 afeta principalmente o sistema respiratório, entrando nas células ao se ligar à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). ECA2 desempenha papeis importantes na fisiologia humana e está amplamente distribuído nos órgãos e sistemas do corpo humano, como o sistema cardiovascular, tornando-os alvos potenciais do vírus. As manifestações e complicações cardiovasculares podem ser a principal causa de morte de pacientes com COVID-19. Pacientes com fatores de risco e comorbidades pré-existentes apresentam maior risco de desenvolverem complicações e pior prognóstico. Múltiplos mecanismos como, regulação negativa de ECA2, lesão imunológica e hipoxia causam as complicações cardiovasculares. **Objetivo:** O objetivo desse estudo será realizar uma revisão narrativa da literatura sobre a COVID-19 e as suas complicações cardiovasculares pós-infecção por COVID-19. **Metodologia:** O presente estudo aborda uma revisão bibliográfica, realizada através de artigos indexados nas bases de dados PubMed, que engloba o MedLine, SciELO (Scientific Eletronic Libary Online) e LILACS, utilizando palavras-chave selecionadas através da classificação dos Descritores em Ciências da Saúde (DECs). **Conclusão:** Pode-se concluir que o envolvimento do sistema cardiovascular na COVID-19 pode determinar a gravidade da doença e que COVID-19 e complicações cardiovasculares estão ligadas a um pior prognóstico.

Palavras-chave: Covid-19. Sars-cov-2. Complicações cardiovasculares.

ABSTRACT: **Introduction** COVID-19 developed and spread rapidly, culminating in a global pandemic. It is caused by the virus called SARS-CoV-2, which belongs to the group of β-coronaviruses and is transmitted between humans through micro droplets, by aerossol and by contact. SARS-CoV-2 primally affects the respiratory system, entering cells by binding to the Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). ACE2 plays important roles in human physiology and

[1] ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9866-0899. E-mail: socorro.orestes@yahoo.com.br.
[2]ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4148-1288. E-mail: rosana.travassos@upe.br.
[3]ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7113-365. E-mail: afonso_milhomens@hotmail.com.
[4] ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5886-5301. E-mail: barbosajo8@gmail.com.
[5]ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5393-1843. E-mail: julia.vanessa@upe.br.
[6]ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2172-5663. E-mail: Guilhermemrab@gmail.com.
[7]ORCID: https://orcid.org/ 0000-0001-7115-1437. E-mail: caroolmoura123@hotmail.com.
[8] ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7617-4291. E-mail: thainara.vlima25@gmail.com.

is widely distributed in the organs and systems of the human body, such as the cardiovascular system, making the potential targets to the virus. Cardiovascular manifestations and complications may be the main cause of death in patients with COVID-19. Patients with pre-existing risk factors and comorbidities have a higher risk of developing complications and a worse prognosis. Multiple mechanisms such as down-regulation of ACE2, immune damage and hypoxia cause cardiovascular complications. **Objective:** The aim of study will be to carry out a narrative review of the literature on COVID-19 and its cardiovascular complications after COVID-19 infection. **Methodology:** This study addresses a literature review carried out trough articles indexed in PubMed, which includes MedLine, SciELO (Scientific Electronic Library Online) and LILACS, using keywords selected trough the classification of Descriptors in Health Science (DECs). **Conclusion:** It can be concluded that the involvement of the cardiovascular system in COVID-19 can determine the severity of the disease and that COVID-19 and cardiovascular complications are linked to a worse prognosis.

Keywords: Covid-19. sars-cov-2. Cardiovascular complications.

RESUMEN: **Introducción** COVID-19 se desarrolló y propagó rápidamente, culminando en una pandemia global. Es causada por el virus denominado SARS-CoV-2, que se clasifica dentro del grupo de los β-coronavirus y se transmite entre humanos a través de microgotas, a través de aerosoles y por contacto. El SARS-CoV-2 afecta principalmente al sistema respiratorio y entra en las células al unirse a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). ACE2 juega un papel importante en la fisiología humana y está ampliamente distribuido en los órganos y sistemas del cuerpo humano, como el sistema cardiovascular, lo que los convierte en objetivos potenciales para el virus. Las manifestaciones y complicaciones cardiovasculares pueden ser la principal causa de muerte en pacientes con COVID-19. Los pacientes con factores de riesgo y comorbilidades preexistentes tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones y peor pronóstico. Múltiples mecanismos, como la regulación a la baja de ACE2, la lesión inmune y la hipoxia, causan complicaciones cardiovasculares. **Objetivo:** El objetivo de este estudio será realizar una revisión narrativa de la literatura sobre COVID-19 y sus complicaciones cardiovasculares tras la infección por COVID-19. **Metodología:** Este estudio aborda una revisión bibliográfica, realizada a través de artículos indexados en bases de datos PubMed, que incluye MedLine, SciELO (Scientific Electronic Libary Online) y LILACS, utilizando palabras clave seleccionadas a través de la clasificación de Descriptores de Ciencias de la Salud (DECs). **Conclusión:** Se puede concluir que la afectación del sistema cardiovascular en la COVID-19 puede determinar la gravedad de la enfermedad y que la COVID-19 y las complicaciones cardiovasculares están ligadas a un peor pronóstico.

Palabras clave: Covid-19. sars-cov-2. Complicaciones cardiovasculares.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, adultos em Wuhan, capital da província de Hubei na China, passaram a se apresentar em hospitais da região mostrando quadros graves de pneumonia, porém a etiologia ainda era desconhecida. A doença começou a se propagar rapidamente pela região, fazendo com que o sistema de vigilância fosse ativado, e amostras do trato respiratório de pacientes enviadas para laboratórios de referência com a finalidade de serem realizadas investigações etiológicas. Em 31 de dezembro de 2019 a China notificou o surto a Organização Mundial de Saúde (OMS) e em 7 de janeiro de 2020, o vírus foi identificado como um novo coronavírus (SINGHAL, 2020). Esse novo coronavírus foi chamado de

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2, 2019-nCoV) devido a sua elevada homologia com SARS-CoV, coronavírus responsável por uma alta mortalidade nos anos de 2002 e 2003 (YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020).

Muitos dos casos iniciais tiveram relação com exposição ao vírus através de transmissão zoonótica no mercado de frutos do mar Huanan South China Seafood Marketplace, sendo confirmado posteriormente pela OMS que o surto de casos estava associado ao mercado, com nenhuma associação animal específica identificada. Porém, houve um aumento do número casos envolvendo pessoas sem histórico de viagem à Wuhan ou exposição ao vírus no mercado de frutos do mar, além de casos de infecção entre os profissionais de saúde, indicando transmissão entre pessoas (ADHIKARI et al., 2020). SARS-CoV-2 se propagou de forma rápida pelo território e chinês e alcançou outros países, com casos sendo identificados em países como Japão, Tailândia e República da Coreia (GASPAR et al., 2020).

Assim, a doença causada por esse vírus foi denominada doença do coronavírus 2019 (COVID-19), do inglês coronavírus disease 2019, e uma pandemia foi declarada pela OMS, tendo atingido aproximadamente duzentos países (YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020). Em 28 de agosto de 2021, de acordo com o Coronavirus Resource Center da Universidade Johns Hopkins (2020), o número de casos já ultrapassou a marca de 215 milhões, com mais de 4.400.000 mortes no mundo, enquanto no Brasil, o número total de casos supera os 20 milhões, com mais de 570.000 mortes por COVID-19.

SARS-CoV-2 é pertencente ao grupo dos β-coronavírus, que são vírus zoonóticos capazes de infectar animais e humanos. É o sétimo tipo de coronavírus identificado como capaz de infectar humanos, e junto com SARS-CoV e MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome coronavírus), é o terceiro coronavírus capaz de causar uma grande quantidade de casos e mortes (SINGHAL, 2020). No geral, avaliações indicam que de 5% a 10% das infecções respiratórias agudas são causadas por coronavírus e cerca de 2% da população são portadores saudáveis de algum tipo de coronavírus (SOUMYA; UNNI; RAGHU, 2020).

O vírus adentra as células do hospedeiro ao se ligar à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), a qual foi descoberta como o receptor do vírus no corpo humano e que apresenta funções de extrema importância na regulação da fisiologia humana. Além disso, ECA2 está localizado em diversos órgão e tecidos do corpo, como pulmões, coração, tecidos do sistema nervoso, rins, fígado e intestino, o que permite que o vírus invada as

células desses órgãos e tecidos fazendo com que COVID-19 possa apresentar uma extensa quantidade de manifestações e complicações (GHEBLAWI et al., 2020).

O principal alvo do SARS-CoV-2 é o trato respiratório, o que leva indivíduos infectados a apresentarem sinais típicos. Porém, a hipóxia e a ampla distribuição tecidual da enzima conversora de angiotensina 2 e fatores de risco para a doença como idade, obesidade e doenças cardiovasculares, contribuem para o aparecimento de complicações cardiovasculares relacionadas à COVID-19 (BOURGONJE et al., 2020). Além disso, a progressão da doença de um estágio inicial para um estágio mais avançado pode ocasionar numa resposta imune exagerada que causa danos a múltiplos órgãos, também contribuindo para tais complicações (RUDRAPAL et al., 2020).

Três meios convencionais de transmissão foram descritos em humanos: transmissão através de micro gotículas, transmissão por meio de aerossol e transmissão por contato. Enquanto a transmissão por meio de micro gotículas acontece quando uma pessoa próxima a um indivíduo que esteja infectado inala ou ingere gotículas produzidas quando este espirra ou tosse, a transmissão por meio de aerossol ocorre quando as gotículas se misturam com o ar e formam os aerossóis, com a infecção acontecendo quando uma pessoa inala essas partículas em grande quantidade, num ambiente relativamente fechado. Já a transmissão por contato pode ocorrer quando um indivíduo toca em um objeto ou superfície contaminado com o vírus e leva sua mão ao rosto, tocando em boca, olhos ou nariz, fazendo com o que o SARS-CoV-2 entre em contato com essas mucosas (ADHIKARI et al., 2020).

Em doenças sistêmicas críticas, desequilíbrios eletrolíticos podem acontecer, o que leva a precipitação de arritmias, principalmente em indivíduos com alguma comorbidade cardíaca subjacente. Assim, existe uma preocupação acerca da hipocalemia (baixo nível de potássio) em COVID-19, devido à interação do vírus com o SRAA, pois a hipocalemia eleva a vulnerabilidade a taquiarritmias (BANSAL, 2020). Além disso, é possível que níveis elevados de troponina T indiquem o potencial desenvolvimento de arritmias malignas, como fibrilação atrial e taquicardia ventricular, em pessoas com COVID-19 (LIU; LIU; WANG, 2020).

O infarto agudo do miocárdio também é uma complicação cardiológica da COVID-19. O quadro inflamatório exacerbado causado pela doença, junto com outros fatores como a hipoxemia, culmina em um estado pró-trombótico, o que pode precipitar o infarto agudo do miocárdio tipo I, o qual é relacionado a instabilidade da placa aterosclerótica, que leva à

trombose coronariana e subsequente infarto (AZEVEDO et al., 2020; BANSAL, 2020). Já o infarto agudo do miocárdio tipo 2 ocorre devido a uma demanda miocárdica de oxigênio desproporcional à oferta, podendo ser explicado pela hipoxemia ligada ao aumento da demanda cardíaca devido à inflamação sistêmica (AZEVEDO et al., 2020).

Assim, devido a vasta gama de complicações existentes e que ainda estão sendo estudadas, o objetivo deste estudo será realizar uma revisão narrativa da literatura sobre as complicações pós-infecção por COVID-19, detendo-se especialmente às complicações cardiovasculares, também levando em consideração a influência do vírus na fisiologia humana.

1. METODOLOGIA

Para a revisão da literatura serão selecionados estudos através de uma busca nas bases de dados PubMed, que engloba o MedLine, SciELO (Scientific Eletronic Libary Online) e LILACS.

A pesquisa foi realizada de outubro de 2020 a agosto de 2021, e os estudos foram selecionados utilizando um conjunto de descritores (DECs) e seus similares em inglês e português, que possam ser incluídos o maior número de pesquisas referente ao tema de estudo. Os termos de busca foram: COVID-19; SARS-CoV-2 e Complicações cardiovasculares. Por se tratar de um estudo revisional, não haverá a necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

Os artigos foram selecionados com base na leitura dos títulos e resumos identificados com o tema de Covid-19 e complicações cardiovasculares e pertinentes aos objetivos do estudo. Foram encontrados 378 artigos, sendo 286 excluídos por não atenderem os requisitos necessários à pesquisa, terem tema central divergente ou não relacionados às complicações cardiovasculares, ou serem duplicados. Os 92 artigos restantes foram lidos na íntegra para confirmação de sua elegibilidade, sendo utilizado 46 artigos para a realização da pesquisa.

1.1 DISCUSSÃO

A COVID-19 e SARS-CoV-2 se propagaram de forma extremamente veloz, sendo o primeiro caso divulgado em dezembro de 2019, e com pouco tempo, uma pandemia foi estabelecida em todo o mundo. Desde o início de tal pandemia, diversos estudos sobre aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e clínicos da nova doença foram publicados de

maneira rápida, o que contribuiu para uma melhor e rápida compreensão dos profissionais de saúde.

Inúmeros são os desafios quando se associa a COVID-19 ao sistema cardiovascular. Como mencionado nesta revisão, nem sempre os sintomas da doença são tipicamente respiratórios, existindo pacientes com manifestações parciais ou totalmente cardiovasculares. Com isso, Tian et al. (2020) e Yang e Jing (2020) concordam que, por vezes, o diagnóstico de COVID-19 pode ser dificultado frente à apresentação de sintomas cardiovasculares.

Um fator importante a ser considerado, é que a presença de comorbidades preexistentes pode tornar os pacientes mais suscetíveis a desenvolverem complicações cardiovasculares e formas mais graves de COVID-19. Wu e McGoogan (2020) em um resumo de 44.672 casos de COVID-19 documentados pelo Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças, demonstraram uma taxa de letalidade de 10,5% em pacientes com doenças cardiovasculares como comorbidades, em comparação com uma taxa de letalidade geral de 2,4% da doença.

Um certo destaque pode ser dado para a hipertensão. Richardson et al. (2020), em um estudo com 5700 pacientes da cidade de Nova York, mostraram que as comorbidades subjacentes mais comuns foram hipertensão (57%), obesidade (42%) e diabetes (34%). Yang et al. (2020) em um estudo de coorte retrospectivo incluiu 126 pacientes com COVID-19 e hipertensão preexistente, e 125 pacientes pareados por idade e sexo com COVID-19 sem hipertensão. Entre os hipertensos, 21,3% apresentavam uma infecção mais grave, e maior taxa de mortalidade (10,3% x 6,4%) quando comparados ao grupo sem hipertensão. Tais dados mostram que a hipertensão é um fator comórbido relevante para as fatalidades e complicações ligadas à COVID-19.

Um dos fatores que levam à lesão cardiovascular é a regulação negativa de ECA2, a qual, como mencionado anteriormente nesta revisão, está presente em altas concentrações no pulmão e no sistema cardiovascular e é o receptor de SARS-CoV-2. Bourgonje et al. (2020) e Luo et al. (2021) mostram em seus estudos que ECA2 catalisa a clivagem de Angiotensina I para angiotensina (1-9) e angiotensina II para angiotensina (1-7), com esta última apresentando efeitos protetores cardiovasculares. Martins et al. (2020) corrobora com esta informação listando tais efeitos, os quais incluem efeitos antifibrose, antitrombose, antiarritmia e efeitos vasodilatadores.

Porém, como mencionado por Martins et al. (2020) e Soumya, Unni e Raghu (2020), a entrada de SARS-CoV-2 causa uma regulação negativa de ECA2, ocasionando num aumento de angiotensina II, que não é mais convertida em angiotensina (1-7), o que pode induzir forte vasoconstrição, efeitos pró-fibróticos, pró-inflamatórios e danos no coração. Assim, a regulação negativa da expressão de ECA2 pode ser um importante fator para as complicações cardiovasculares.

Outro fator que leva a complicações cardiovasculares é a lesão imunológica causada pela "tempestade inflamatória", a qual segundo Martins et al. (2020), é iniciada pela invasão viral das células da superfície pulmonar que causa diretamente uma inflamação pulmonar e a invasão dos cardiomiócitos que causa edema, degeneração e necrose dos mesmos. Luo et al. (2021) afirma que após a entrada nos cardiomiócitos, SARS-CoV-2 se replica de forma veloz, o que faz com que ocorra uma forte resposta imunológica, que resulta em uma tempestade de citocinas e danos ao tecido cardíaco. Luo et al. (2021) em sua revisão também descreve a tempestade de citocinas como um grupo de distúrbios caracterizados pela ativação em excesso de células T, além da produção sem controle de citocinas pró-inflamatórias.

SARS-CoV-2 pode induzir o indivíduo infectado a desenvolver uma série de complicações e, mesmo sem histórico de doenças cardiovasculares, o indivíduo pode vir a desenvolver alguma alteração relacionada ao sistema cardiovascular. Nesse contexto, as principais complicações são lesão miocárdica, infarto agudo do miocárdio, miocardite, insuficiência cardíaca, arritmias, anormalidades de coagulação, além da Síndrome de Takotsubo.

De acordo com Clerkin et al. (2020), a COVID-19 em sua forma grave pode induzir uma agressão ao miocárdio, resultando em lesão miocárdica e na miocardite, além do infarto do miocárdio. Shi et al. (2020) em seu estudo, relataram que indivíduos com lesão miocárdica, definida pela elevação dos níveis de troponina, apresentaram mortalidade maior do que aqueles sem lesão miocárdica (51,2% x 4,5%). Também relataram que a lesão miocárdica estava associada a uma maior incidência de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), maior necessidade de ventilação não invasiva ou invasiva, além de ser associada com outras complicações, como coagulopatia e lesão renal aguda. Em relação ao infarto do miocárdio, Klok et al. (2020) relataram que uma grande população de pacientes diagnosticados com COVID-19 faleceu devido a esta condição.

Dessa maneira, a troponina parece estar associada a um pior prognóstico em pacientes infectados por SARS-CoV-2. Ainda segundo Shi et al. (2020), indivíduos com níveis elevados de troponina apresentam alto níveis de dímeros-D, ferritina, leucócitos e IL-6, o que representa uma relação entre miocardite, infarto do miocárdio e lesão miocárdica com hiperativação inflamatória gerada pela COVID-19.

Já as arritmias podem ser consideradas complicações comuns descritas em pacientes infectados por SARS-CoV-2. Wang et al. (2020) em seu relatório contendo 138 pacientes hospitalizados com a doença, observaram a presença de arritmia cardíaca em 23 desses pacientes, e dentre estes, 16 pacientes foram transferidos para UTI. Cao et al. (2020) também relataram que os pacientes na UTI eram mais susceptíveis a desenvolverem arritmias, onde 38,9% dos pacientes na UTI desenvolveram e apenas 13,1% dos pacientes que não estavam na UTI desenvolveram. Tais informações sugerem que a arritmia é uma complicação cardiovascular relevante em indivíduos com COVID-19 em estado grave, sendo assim, indivíduos em tal condição devem ter sua frequência cardíaca observadas de perto.

Em relação às anormalidades de coagulação, parâmetros anormais de coagulação como dímero-D, produtos de degradação da fibrina e tempo de protrombina são vistos em pacientes infectados por SARS-CoV-2 e estão associados a um prognóstico desfavorável, como observado por Connors e Levy (2020). Guan et al. (2020) em um relatório com 1.099 pacientes mostram que 46% dos pacientes com COVID-19 apresentavam níveis elevados de dímeros-D. Tang et al. (2020) em outro relatório mostram que os níveis de dímero-D e de produtos de degradação da fibrina foram consideravelmente maiores em pessoas não sobreviventes infectadas por SARS-CoV-2 quando comparados com sobreviventes. Esses achados indicam que uma grande quantidade de pessoas com COVID-19 possuem alterações de coagulação, o que pode favorecer o aparecimento de outras complicações.

Além dessas complicações, a Síndrome de Takotsubo, também chamada de cardiomiopatia induzida por estresse, também ganhou destaque no período pandêmico, apresentando um considerável aumento de incidência. Jabri et al. (2020) observaram esse aumento na população em um estudo retrospectivo com 1.914 pacientes com COVID-19, onde 7,8% dos pacientes foram diagnosticados com essa condição, representando uma grande elevação da taxa de ocorrência, que antes da pandemia variava entre 1,5% e 1,8%. Assim, levando em consideração que o cenário pandêmico gerou grande estresse emocional

e/ou físico, COVID-19 parece ter forte relação com o aumento da incidência de Síndrome de Takotsubo, porém mais estudos são necessários.

CONCLUSÃO

COVID-19 é causada por SARS-CoV-2, um vírus proveniente de Wuhan, capital da província de Hubei, na China. SARS-CoV-2 pertence ao grupo dos β-coronavírus, que são vírus zoonóticos capazes de infectar animais e humanos, sendo bastante semelhante a outros coronavírus, como o SARS-CoV e o MERS-CoV.

O envolvimento do sistema cardiovascular na COVID-19 pode determinar a gravidade da doença, inclusive elevando a chance de uma fatalidade. Em pacientes que apresentam fatores de risco e comorbidades pré-existentes, a probabilidade de uma complicação cardiovascular ocorrer é bastante aumentada, assim como a mortalidade também é mais elevada. Dentre essas comorbidades a hipertensão pode ser destacada como sendo um importante fator de agravamento da doença causada por SARS-CoV-2, possivelmente devido ao estado pró-inflamatório dessa condição. Porém, um paciente sem comorbidades pré-existentes também pode ter um comprometimento cardiovascular importante.

O SARS-CoV-2 pode desencadear danos cardiovasculares através de múltiplos mecanismos, dentre os principais estão a regulação negativa de ECA2, lesão imunológica advinda da tempestade de citocinas e lesão por hipóxia e hipoxemia.

De maneira geral, tais mecanismos podem levar todos os indivíduos infectados, com histórico de comorbidades pré-existentes ou não, a desenvolverem alguma complicação cardiovascular, onde as principais são lesão miocárdica, infarto agudo do miocárdio, miocardite, insuficiência cardíaca, arritmias, anormalidades de coagulação e Síndrome de Takotsubo.

Podemos concluir que a COVID-19 e complicações cardiovasculares estão ligadas a um pior prognóstico, sendo necessária uma vigilância contínua das complicações cardiovasculares com a finalidade de se obter um maior conhecimento e controle de seu surgimento, além de ser possível identificar novas complicações. Além disso, é necessário um contínuo acompanhamento e identificação dos fatores de risco para prognósticos desfavoráveis.

REFERÊNCIAS

ADHIKARI, S. P. et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. **Infectious Diseases Of Poverty**, v. 9, n. 1, p. 1-12, 17 mar. 2020.

AZEVEDO, R. B. et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. **Journal Of Human Hypertension**, v. 35, n. 1, p. 4-11, 27 jul. 2020.

BANSAL, M. Cardiovascular disease and COVID-19. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 3, p. 247-250, maio 2020.

BOURGONJE, A. R et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV -2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID -19). **The Journal Of Pathology**, v. 251, n. 3, p. 228-248, 10 jun. 2020.

CAO, J. et al. Clinical features and short-term outcomes of 18 patients with corona virus disease 2019 in intensive care unit. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 5, p. 851-853, 2 mar. 2020.

CLERKIN, K.J. et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. **Circulation**, v. 141, n. 20, p. 1648-1655, 19 maio 2020.

CONNORS, J. M.; LEVY, J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. **Blood**, v. 135, n. 23, p. 2033-2040, 2020.

GASPAR, Gabriela da Silveira et al. Characterization of Dental Surgeons of Pernambuco State in the COVID-19 Pandemic Context: Preliminary Data. **Pesqui. Bras. Odontopediatria Clín. Integr.**, João Pessoa, v. 20, supl. 1, e0145, 2020.

GHEBLAWI, M. et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. **Circulation Research**, v. 126, n. 10, p. 1456-1474, 8 maio 2020.

GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal Of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 30 abr. 2020.

JABRI, Ahmad et al. Incidence of stress cardiomyopathy during the coronavirus disease 2019 pandemic. **JAMA Network Open**, v. 3, n. 7, 2020.

JOHNS HOPKINS UNIVERSITY. **COVID-19 Map**. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em 28 Ago. 2021.

KLOK, F. A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis Research**, v. 191, p. 145-147, jul. 2020.

LIU, F.; LIU, F.; WANG, L. COVID-19 and cardiovascular diseases. **Journal Of Molecular Cell Biology**, v. 13, n. 3, p. 161-167, 23 nov. 2020.

LUO, J.; et al. Cardiovascular disease in patients with COVID-19: evidence from cardiovascular pathology to treatment. **Acta Biochimica et Biophysica Sinica**, v. 53, n. 3, p. 273-282, 2021.

MARTINS, J. D. M. et al. As implicações da COVID-19 no sistema cardiovascular: prognóstico e intercorrências. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2020.

RICHARDSON, S. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. **Jama**, v. 323, n. 20, p. 2052-2059, 26 maio 2020.

RUDRAPAL, M. et al. Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): An Updated Review. **Drug Research**, v. 70, n. 9, p. 389-400, 3 ago. 2020.

SHI, S. et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. **Jama Cardiology**, v. 5, n. 7, p. 802-810, 1 jul. 2020.

SINGHAL, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 87, n. 4, p. 281-286, 13 mar. 2020.

SOUMYA, R. S.; UNNI, T. G.; RAGHU, K. G. Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System: A Review of Available Reports. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, 14 set. 2020.

TANG, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal Of Thrombosis And Haemostasis**, v. 18, n. 4, p. 844-847, abr. 2020.

TIAN, S. et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. **J Infect**, v. 80, n. 4, p. 401–406, 2020.

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.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. 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.

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, 1 jul. 2020. American Medical Association (AMA).

YUKI, K.; FUJIOGI, M.; KOUTSOGIANNAKI, S. COVID-19 pathophysiology: A review. **Clinical immunology**, v.215, p. 108427, jun. 2020.