

## COVID-19: DA INFECÇÃO RESPIRATÓRIA AOS DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES

### COVID-19: FROM THE RESPIRATORY INFECTION TO THE CARDIOVASCULAR DISORDERS

Kethelyn Freitas Pessanha<sup>1</sup>, Liliane Ferreira Alexandre<sup>1</sup>, Anna Carolina Moreira de Souza<sup>1</sup>, Gabriela de França Ribeiro Espíndola<sup>1</sup>, Fernanda Gomes de Oliveira Nogueira<sup>1</sup>, Marta Cristina da Cunha Rodrigues<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Acadêmicas do curso de Medicina

<sup>2</sup> Doutora em Fisiopatologia Clínica e Experimental. Docente dos componentes curriculares de Fisiologia e Farmacologia

Faculdade de Medicina de Campos - FMC - Av. Alberto Torres, 217 - Centro, Campos dos Goytacazes - RJ, 28035-581

Autora correspondente: Marta C. da Cunha-Rodrigues - contato: marta.rodrigues@fmc.br

Faculdade de Medicina de Campos - Av. Alberto Torres, 217 - Centro, Campos dos Goytacazes - RJ, 28035-581

#### RESUMO

A COVID-19 é uma doença causada pelo SARS-CoV-2, o vírus responsável pela atual pandemia de grande preocupação para a saúde pública global. A infecção viral da COVID-19 é altamente infectante com patogenicidade e virulência variável, sendo transmitida pela inspiração ou contato com gotículas infectadas. O tropismo do vírus por vias aéreas é devido à glicoproteína S presente em sua estrutura que reconhece os receptores ECA2, localizados principalmente em pneumócitos tipo 1 e tipo 2, na borda em escova das artérias proximais e veias de todos os tecidos, além das células do músculo liso arterial, explicando a correlação do SARS-CoV-2 com o sistema cardiorrespiratório. A infecção por SARS-CoV-2 gera diminuição da função desta enzima e, conseqüentemente, um aumento da predisposição a condições inflamatórias. Além disso, é importante enfatizar o papel da ECA2 na conversão da angiotensina 2 em 1-7, tendo também relação com o mecanismo de controle da pressão arterial através do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Pacientes com comorbidades cardiovasculares, como hipertensão arterial e doença coronariana, tendem a apresentar um pior prognóstico. Adicionalmente, a COVID-19 também gera efeitos danosos sobre o sistema cardiovascular. Embora não tenham sido padronizados tratamentos específicos, medicamentos ou vacinas para a infecção por SARS-CoV-2, alguns fármacos podem atuar na melhora do quadro sintomatológico do

#### ABSTRACT

COVID-19 is a disease caused by SARS-CoV-2, a virus responsible for the current pandemic of great concern for global public health. The viral infection of COVID-19 is highly infectious with variable pathogenicity and virulence, being transmitted by inhalation or by contact with infected droplets. The tropism of the virus by airways is due to the glycoprotein S present in its structure that recognizes the ACE2 receptors, located mainly in type 1 and type 2 pneumocytes, in the brush border of the proximal arteries and veins of all tissues, besides the cells of the arterial smooth muscle, explaining the correlation between SARS-CoV-2 and the cardiorespiratory system. The infection by SARS-CoV-2 decreases the function of this enzyme and consequently causes an increase in the predisposition to inflammatory conditions. Furthermore, it is important to emphasize the role of ACE2 in the conversion of angiotensin 2 into 1-7, having also a relation with blood pressure control mechanism through renin-angiotensin-aldosterone system. Patients with cardiovascular comorbidities, such as arterial hypertension and coronary disease, tend to present worse prognosis. In addition, COVID-19 also generates damage to the cardiovascular system. Although specific treatments, drugs or vaccines for SARS-CoV-2 infection have not been standardized, some drugs may act to improve patients' symptoms. In this review, we highlight the interaction of the infection with the cardiovascular

paciente. Nesta revisão, destacamos a interação da infecção com o sistema cardiovascular além de apresentarmos aspectos estruturais e de transmissão do vírus, os mecanismos de infecção, manifestações clínicas e os medicamentos utilizados até então para tratamento dos sintomas.

Palavras-chave: Coronavírus; SARS-CoV-2; cardiovascular; hipertensão.

system and present viral structural and transmission aspects, mechanisms of infection, clinical manifestations and the drugs used to treat symptoms so far.

Keywords: Coronavirus; SARS-CoV-2; Cardiovascular; hypertension.

## INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 (do inglês severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), que surgiu em um grande mercado de frutos do mar em Wuhan, Província de Hubei, na China em dezembro de 2019 (SINGHAL, 2020). A princípio, o governo chinês notificou a Organização Mundial da Saúde (OMS) ainda em dezembro sobre casos atípicos de pneumonia. Após um mês, com o alastramento da epidemia, foi declarada uma emergência de saúde pública de preocupação internacional (SUN et al., 2020). A OMS determinou o novo coronavírus (2019-nCoV) como o agente causador dessa epidemia, que, posteriormente, passou a ser chamado de SARS-CoV-2 e a síndrome respiratória aguda grave, doença por ele causada, recebeu o nome de COVID-19 (do inglês coronavirus disease 2019) (HUANG et al., 2020; ROTHAN et al., 2020; LUDWIG; ZARBOCK, 2020).

A infecção por SARS-CoV-2 mostrou-se mais patogênica que a epidemia de SARS ocorrida em 2002-2003 na China. Até meados do mês de julho de 2020, a OMS havia registrado mais de 1,7 milhão de casos confirmados e cerca de 70 mil casos de morte na Brasil. Globalmente, os números até meados de julho de 2019 correspondem a mais de 12 milhões de casos confirmados e mais de 500 mil mortes (OMS, 2020).

Vale ressaltar que a epidemia de SARS de 2002 levou a um número progressivo de estudos em animais selvagens, revelando, até o momento, uma maior diversidade de CoV em morcegos. Com isso, criou-se a hipótese de que, pelo menos, as introduções mais recentes de CoV aos seres humanos eram inicialmente de vírus de morcego, os quais se espalharam para um animal intermediário (por exemplo, a civeta das palmeiras do Himalaia

para SARS-CoV e o camelo e o dromedário para a síndrome respiratória do Oriente Médio [MERS]-CoV), que expôs os seres humanos aos vírus (LUDWIG; ZARBOCK, 2020).

A família Coronavírus possui como principal alvo o sistema respiratório humano, visto que o vírus SARS-CoV-2 tem tropismo pelas células da mucosa e células epiteliais alveolares. A primórdio, acreditava-se que os efeitos do vírus eram restritos ao sistema respiratório devido aos principais sintomas, entretanto, estudos revelaram um papel relevante do sistema cardiovascular para a fisiopatologia da infecção (SUN et al., 2020).

Apesar de a principal manifestação clínica ser a pneumonia, a COVID-19 pode causar também distúrbios cardiovasculares como arritmias, injúria miocárdica e tromboembolismo. Além disso, achados apontam uma importante relação entre uma maior manifestação de sintomas em pacientes com comorbidades, como hipertensão, sendo essencial este enfoque para se entender a fisiopatologia nos indivíduos mais suscetíveis (NISHIGA et al., 2020). Desse modo, mostra-se relevante expressar maior compreensão da ascensão da COVID-19 ao estado de pandemia, da fisiopatologia da infecção, com foco na sua associação com o sistema cardiovascular e comorbidades, proporcionando, assim, referências para futuras pesquisas sobre essa infecção.

## OBJETIVOS

O objetivo desta revisão é apresentar os riscos e os impactos da COVID-19 sobre a fisiologia do sistema cardiovascular. Adicionalmente se pretende elucidar a estrutura, os mecanismos de transmissão e patogenicidade do SARS-CoV-2 bem como expor opções de tratamento que foram cogitadas até o momento para esta infecção.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica acerca das repercussões da infecção pelo SARS-CoV-2 sobre sistema cardiorrespiratório. O levantamento da bibliografia foi feito entre os meses de julho e agosto de 2020. Foram selecionados artigos escritos em inglês e publicados entre 2005 e 2020, utilizando o Pubmed como base de dados. Os descritores buscados foram “COVID-19”, “Coronavírus”, “SARS-CoV-2”, “Cardiovascular system and COVID-19” e “Hypertension and COVID-19”.

## OVÍRUS: SARS-COV-2

### Estrutura do vírus

A família Coronaviridae consiste em um agrupamento monofilético da ordem dos Nidovirales. A subfamília Orthocoronavirinae possui 4 gêneros (Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gamacoronavirus e Deltacoronavirus), sendo o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 pertencentes ao gênero Betacoronavirus (HASÖKSÜZ et al., 2020).

A estrutura do genoma do Coronavírus é bastante conhecida entre todos os vírus de RNA. Da totalidade do seu RNA, dois terços codificam a polimerase viral (RdRp), materiais de síntese de RNA e duas grandes poliproteínas não estruturais (ORF1a e ORF1b). O outro terço do genoma é responsável pela codificação de quatro proteínas estruturais: espícula ou spike (S), envelope (E), membrana (M), nucleocapsídeo (N) e as outras proteínas auxiliares (LUK et al., 2019).

Alterações na glicoproteína S são, em grande parte, responsáveis pela variedade dos hospedeiros dos coronavírus e pela variedade no tropismo tecidual. Trata-se de uma glicoproteína de membrana do tipo 1 que contém diferentes domínios funcionais próximos aos terminais amino (S1) e carboxi (S2). A subunidade S2 é uma proteína transmembranar que medeia a fusão de membranas virais e celulares, enquanto a subunidade S1 é periférica e relaciona-se a funções de ligação ao receptor. Em tese, a glicoproteína S favorece a ligação do vírus a células suscetíveis, induz anticorpos neutralizantes e promove a fusão celular (HASÖKSÜZ et al., 2020). A glicoproteína S na superfície do CoV possui a capacidade de se ligar ao receptor celular, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) presente na superfície das células humanas (LUDWIG; ZARBOCK, 2020).

Três funções foram sugeridas para a proteína CoV E: 1) seu domínio transmembranar

hidrofóbico é fundamental para a liberação de vírions; 2) a interação entre as caudas citoplasmáticas das proteínas M e E, o que propõe que esta proteína participe da construção do vírus e 3) está envolvida na patogênese viral (HASÖKSÜZ et al., 2020).

Na organização do vírus, a proteína M exerce um papel de grande importância, visto que transforma as membranas celulares em locais nos quais os fatores do hospedeiro e os vírus se acoplam para formar novas partículas virais (HASÖKSÜZ et al., 2020).

A proteína N, por sua vez, está envolvida em processos relacionados ao genoma do vírus e desempenha um papel na replicação do RNA viral e na resposta celular do hospedeiro à infecção viral (HASÖKSÜZ et al., 2020).

### Transmissão

O SARS-CoV-2 possui menor virulência do que o SARS-CoV, porém maior transmissibilidade entre humanos. A entrada nas células constitui o passo inicial da transmissão entre espécies (LI, H et al., 2020).

Os fatores de virulência específicos para SARS-CoV-2 são direcionados principalmente para evasão da resposta imune do hospedeiro, incluindo o retardamento da proteção mediada por interferon (IFN) e na produção eficiente de anticorpos neutralizantes, favorecendo a replicação viral (KUMAR et al., 2020). Possui um período de incubação que varia de dois a catorze dias e é transmitida pela inspiração de gotículas infectadas ou pelo contato com estas gotículas (MADABHAVI et al., 2020). A associação do SARS-CoV-2 com doenças respiratórias agudas e suas altas taxas detectadas no trato respiratório de pessoas infectadas sugerem que as partículas virais de SARS-CoV-2 sejam eliminadas em aerossóis no momento da tosse e espirro (ABOUBAKR et al., 2020).

O SARS-CoV-2 e outros coronavírus humanos e animais têm uma tenacidade consideravelmente curta em cobre, látex e superfícies com baixa porosidade em contraste com outras superfícies como aço inoxidável, plástico, vidro e tecidos altamente porosos. Além disso, sugere-se um potencial risco de infecção fecal-oral, transmissão a partir de alimentos e água contaminada com SARS-CoV-2 em países em desenvolvimento que possuem sistemas de tratamento de água precários. Sabe-se que alguns

CoVs mostram persistência em excrementos humanos, esgotos e águas por alguns dias. Sobre o SARS-CoV-2, em específico, já foi relatada sua associação à diarreia e sua liberação nas fezes dos pacientes com COVID-19 (ABOUBAKR et al, 2020).

Os coronavírus sobrevivem mais tempo no ambiente a temperaturas mais baixas e umidade relativa reduzida. A inativação de vírus em baixa temperatura ocorre em decorrência de uma degradação estocástica no ácido nucleico; em alta temperatura, entretanto, ocorre uma desnaturação das estruturas secundárias das proteínas do capsídeo viral, modificando assim a configuração das proteínas do vírion envolvidas na ligação e replicação dentro de uma célula e levando à inativação do vírus (ABOUBAKR et al., 2020).

#### Infecção

Diversas análises mostraram que o SARS-CoV-2 utiliza a ECA2 como seu receptor, da mesma forma feita pelo SARS-CoV. Os coronavírus reconhecem seus receptores correspondentes nas células-alvo através das proteínas S dispostas em sua superfície e a entrada nas células resulta em infecção (WANG, L et al., 2020). Após entrar nas células, o genoma do RNA do vírus é liberado no citoplasma e traduzido em duas poliproteínas e proteínas estruturais, começando posteriormente a replicação do genoma viral (MADABHAVI et al, 2020).

Supõe-se que a proteína ECA2 esteja presente em pneumócitos tipo 1 e tipo 2, na borda em escova das artérias proximais e veias de todos os tecidos, nas células do músculo liso arterial e nos enterócitos presentes em todas as partes do intestino delgado. Com esta localização, explica-se o tropismo de tecido do SARS-CoV para o pulmão, rim e intestino delgado. Todavia, a replicação do vírus no epitélio colônico, que não possui ECA2, e nenhuma infecção viral nas células endoteliais, que possuem ECA2 e outros receptores ou co-receptores constituem discrepâncias importantes a serem melhor elucidadas (HASÖKSÜZ et al., 2020).

A inflamação é uma parte indispensável e eficaz de uma resposta imune, sendo difícil a eliminação efetiva de um agente infeccioso sem a atuação da mesma. A resposta inflamatória começa com o recrutamento inicial do patógeno, que então medeia o recrutamento de células imunes para eliminação do agente. Entretanto, como o SARS-CoV-2 induz uma resposta excessiva e prolongada de citocinas e quimiocinas, conhecida como

hipercitocinemia ou “tempestade de citocinas”, que resulta em alta morbidade e mortalidade (CHANNAPPANAVAR; PERLMAN, 2017).

Sabe-se ainda que essa “tempestade de citocinas” contribui para um estado de hipercoagulabilidade, podendo levar à formação de microtrombos no leito vascular pulmonar e trombose venosa profunda, fortemente associada à embolia pulmonar, sendo muito mais prevalente em pacientes internados na UTI, além de ter relação com trombose arterial, que pode evoluir para acidente vascular cerebral (AVC) (AL-ANI et al, 2020) (AL-SAMKARI et al., 2020).

De maneira geral, a apresentação de peptídeos antigênicos às células do sistema imunológico estimula e ativa o sistema imune humoral e celular do hospedeiro, que são mediados por células B e T específicas para vírus. Células T, células T CD4+ e células T CD8+ desempenham papel antiviral relevante ao equilibrar o combate contra patógenos e o risco de desenvolver autoimunidade ou inflamação exacerbada (MADABHAVI et al, 2020).

#### Achados clínicos

Os estudos iniciais sobre a fisiopatologia da COVID-19 se concentravam no seu impacto sobre o sistema respiratório. Segundo a OMS (2020), os primeiros sinais e sintomas da COVID-19 lembram um quadro gripal comum, embora possa variar entre indivíduos, podendo se manifestar de forma branda, em forma de pneumonia, pneumonia grave ou na síndrome respiratória aguda grave (SRAG, em inglês SARS).

A maior parte dos indivíduos infectados apresenta a forma branda da doença, um quadro de síndrome gripal, marcada por manifestações comuns, como sensação febril ou febre, acompanhada de tosse, dor de garganta ou coriza, mal-estar, fadiga, dispnéia leve, anorexia, dor no corpo, cefaléia ou congestão nasal, podendo alguns apresentarem sintomas gastrointestinais como diarreia, náusea e vômito.

Na presença de dificuldades respiratórias mais importantes, considera-se a presença de SRAG, marcada pelo aparecimento de dispnéia, desconforto respiratório ou pressão persistente no tórax ou saturação de O<sub>2</sub> menor que 95% em ar ambiente ou coloração azulada dos lábios ou rosto (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2020). Esta é uma condição que impede que oxigênio suficiente chegue aos

pulmões e circulação, requerendo em alguns casos ventilação mecânica. Devido à reduzida saturação e pressão parcial de O<sub>2</sub>, pode resultar em hiperventilação e hipocapnia. A síndrome respiratória aguda grave está associada a citocinas inflamatórias, ECA2, interleucina IL-10, fator de necrose tumoral (TNF), fator de crescimento endotelial (VEGF) e à suscetibilidade genética (JIN, Y. et al., 2020).

A patogenia da SRAG é complexa e indefinida, pois é causada por vários fatores que influenciam nas manifestações clínicas, podendo ser de leve a grave. Pacientes com SRAG podem apresentar ainda febre, tosse seca, dor de cabeça, calafrios, náusea, vômito, dor de garganta, diarreia e tontura em alguns casos. Além disso, devem ser feitas ainda algumas observações sobre populações especiais. Em idosos, presencia-se perda de apetite e em crianças sintomas mais leves (HUI; ZUMLA, 2019).

Adicionalmente, a observação criteriosa e a descrição das manifestações clínicas dos pacientes afetados pela COVID-19 atraiu atenções para o sistema cardiovascular. Entre as manifestações mais frequentemente relatadas, encontram-se hipotensão, taquicardia, bradicardia, arritmias, lesão miocárdica e miocardite, trombose venosa, insuficiência cardíaca ou até mesmo morte súbita devido a complicações geradas pelo SARS-CoV-2 (TIAN-YUAN et al., 2020; SUGIMOTO et al., 2020). Uma metanálise feita com estudos desenvolvidos na China, lugar de origem da pandemia, evidenciou que 8% dos pacientes portadores da COVID-19 sofreram injúria cardíaca aguda (LI, B et al., 2020) e segundo dados do Hospital Jinyintian de Wuhan, 44,4% dos pacientes internados na UTI com COVID-19 apresentaram quadros de arritmia (WANG, et al., 2020).

## SISTEMA CARDIOVASCULAR NA COVID-19

### Sistema renina-angiotensina-aldosterona

O sistema renina-angiotensina-aldosterona é um mecanismo extremamente importante no controle da pressão arterial. A renina é sintetizada nas células justaglomerulares renais e age sobre o angiotensinogênio, liberando um peptídeo de 10 aminoácidos, conhecido como angiotensina 1. Este, segundos depois, perde 2 aminoácidos, se transformando na angiotensina 2. É importante enfatizar que esta conversão ocorre quase que inteiramente nos pulmões, sob a ação da enzima

ECA (GUYTON; HALL, 2017).

A angiotensina 2 age nos receptores AT1 e AT2 e exerce expressivo efeito vasoconstritor, elevando a resistência vascular periférica e consequentemente a pressão arterial, além de aumentar o retorno venoso, fazendo com que o coração consiga manter o bombeamento mesmo frente a uma resistência elevada (GUYTON; HALL, 2017). Além das propriedades vasoconstritoras, sabe-se que a angiotensina 2 tem atividades pró-inflamatórias, especialmente quando interage com o receptor AT1, produzindo fator de crescimento e transformação-beta (TGF- $\beta$ ) e IL-6, que induzem fibrose e participam da fase aguda da inflamação, respectivamente (OLIVEIRA, 2010).

Existe ainda a enzima ECA 2, que é uma glicoproteína de membrana, responsável por converter a angiotensina 2 em angiotensina 1-7, neutralizando os efeitos inflamatórios da angiotensina 2, reduzindo os níveis de interleucina 6 (IL-6) e TGF- $\beta$  e aumentando os efeitos antioxidantes e antiinflamatórios das angiotensinas 1-7 (PRANATA et al., 2020a). Assim, quando há um processo, como a infecção por SARS-CoV-2, um vírus que, apresenta tropismo para ECA2 presente nos pulmões e no coração, ocorre a diminuição da função desta enzima e, consequentemente, um aumento da predisposição a condições inflamatórias.

Repercussões da COVID-19 no sistema cardiovascular

O SARS-CoV-2 se liga ao receptor da ECA2 humana após a ativação da proteína pela protease transmembranar, serina 2 (HOFFMANN et al., 2020). A ECA2 é expressa principalmente no pulmão, o local de acesso dominante, mas também pode ser intensamente liberada no coração em casos de ativação excessiva do sistema renina-angiotensina, como ocorre na hipertensão, na insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e na aterosclerose (TIKELLIS; THOMAS, 2020).

A ligação do vírus com a enzima pode gerar supressão de sua ação, diminuindo a ação de fatores protetores cardíacos como as angiotensinas 1-7, aumentando a produção de quimiocinas e citocinas como o TNF $\alpha$ , que é um marcador inflamatório, e TGF $\beta$ , que está relacionado tanto à fibrose que ocorre nos pulmões quanto à do miocárdio em casos de dano extenso (BABAPOOR-FARROKHRAN et al., 2020). Essa alta precipitação de substâncias inflamatórias pode culminar em miocardite fulminante, principalmente nos casos de pacientes

que, além da doença cardiovascular, apresentem lesão estrutural cardíaca (LI et al., 2019).

Além disso, a hipoxemia gerada pela pneumonia provocada pelo SARS-CoV-2 também pode gerar danos aos cardiomiócitos, por suprimir o fornecimento de energia, induzindo a fermentação, a acidose intracelular e aumentando o influxo de cálcio, gerando lesões e até mesmo apoptose das células miocárdicas (LI et al., 2019; BABAPOOR-FARROKHRAN et al., 2020).

Pacientes que tiveram uma resposta inflamatória mais exacerbada, com maior liberação de citocinas, predomínio da resposta Th1 e aumento da liberação de catecolaminas também tiveram uma maior gravidade relacionada a doença (LI et al., 2019; SUGIMOTO et al., 2020). A chamada “tempestade de citocinas” pode induzir inflamações vasculares, miocardite e arritmias (AGGARWAL et al., 2020). Níveis de aumentados de IL-6 e proteína C reativa (PCR) foram encontrados com maior frequência em pacientes portadores da doença grave, reforçando a importância da tempestade de citocinas nos danos indiretos ao miocárdio (XIE et al., 2020).

O estado inflamatório gerado pelo vírus pode ainda gerar disfunções endoteliais e um microambiente pró-coagulante. Quando isso ocorre, os indivíduos acometidos podem evoluir para quadros de coagulação intravascular disseminada (CID) mesmo que não tenham plaquetopenia associada, diferentemente do encontrado em casos de sepse, sugerindo que a CID associada à COVID-19 é um tipo distinto de coagulopatia (AL-ANI et al., 2020).

#### Fatores de risco

Desde o surgimento da pandemia pelo novo coronavírus, a identificação precoce de possíveis fatores de risco é uma das prioridades dos profissionais da área da saúde, não apenas para classificar as características clínicas, mas também para facilitar e otimizar o atendimento adequado e o acesso imediato à Unidade de Terapia Intensiva (UTI), caso necessário (JIN, J. et al., 2020).

Bebês e crianças pequenas geralmente apresentam alto grau de admissão em hospitais. Dentre as diversas causas, a infecção do trato respiratório é uma das principais, especialmente as oriundas de infecções virais, como as ocasionadas pelo vírus sincicial respiratório e Influenza. Todavia, em geral, os pacientes pediátricos com COVID-19

apresentam sintomas consideravelmente mais leves em comparação com os pacientes mais idosos (YUKI et al., 2020).

Para elucidar este fato, algumas teorias foram evidenciadas, uma delas é a de que o nível de expressão de ECA2 pode ser diferente entre adultos e crianças, tendo concentrações menores na população pediátrica, o que possivelmente explicaria o comportamento menos agressivo da doença (YUKI et al., 2020). Além disso, sabe-se que pacientes idosos apresentam um declínio acentuado na função imune mediada por células e redução da função imune humoral (OPAL et al., 2005). Com isso, os defeitos relacionados à idade nas funções das células T e B e o aumento da produção de citocinas do tipo 2 podem acarretar uma deficiência no controle da replicação viral e respostas pró-inflamatórias mais prolongadas, levando a uma resposta mais grave (ZHOU et al., 2020; OPAL et al., 2005).

Ainda considerando a asma como fator de risco, embora os vírus respiratórios sejam um dos gatilhos para a exacerbação da asma, nem todos esses vírus afetam os pacientes de forma igual, não sendo claras as evidências de que os pacientes asmáticos corram maior risco de serem infectados pelo SARS-CoV-2. É provável que a exacerbação dos sintomas da COVID-19 em pacientes asmáticos seja devido a fatores desencadeantes, incluindo alérgenos, outras exposições virais, ou até mesmo pela interrupção do uso regular de seus medicamentos prescritos (MORAIS-ALMEIDA et al., 2020), uma vez que a interrupção da medicação pode levar a um maior risco de agravamento da asma.

Além disso, a infecção viral aumenta a demanda metabólica devido à inflamação sistêmica e pacientes com riscos ou doenças cardiovasculares (DCV) muitas vezes não conseguem suprir essas necessidades metabólicas. Estes indivíduos apresentam maior suscetibilidade e maior chance de pior prognóstico quando infectados pelo SARS-CoV-2 (LI, X. et al., 2020; AGGARWAL et al., 2020). Já foi mostrado que as DCV aumentam em 3 vezes a chance de mau prognóstico e em 11 vezes a taxa de mortalidade (AGGARWAL et al., 2020).

#### Hipertensão e COVID-19

Segundo dados do Ministério da Saúde (2019), 34 pessoas morrem por hora por complicações de doenças cardiovasculares, sendo a hipertensão o principal fator de risco. Sendo assim, é

muito importante avaliarmos como essa doença pode interferir no quadro clínico e no prognóstico da COVID-19.

A hipertensão é o maior problema de saúde pública do século 21 e é uma das comorbidades mais comuns nos pacientes com infecção pelo SARS-CoV-2 (LI, B et al., 2020), chegando a até 15,6%, sendo seguida da diabetes (7,7%) (HU et al., 2020). Segundo uma metanálise, a severidade e fatalidade da COVID-19 em pacientes hipertensos é muito maior do que nos pacientes sem essa comorbidade, 37,5% e 19,73%, respectivamente (ZHANG et al., 2020). Sabe-se que a mortalidade em pacientes com idade mais avançada é maior, porém a hipertensão pode causar aumento da taxa de mortalidade em diversos grupos de idade (ZHANG et al., 2020), independente de sexo, doenças estruturais cardíacas, diabetes ou doenças pulmonares (PRANATA et al., 2020a).

Estudos evidenciam que pacientes hipertensos são mais frequentemente admitidos na UTI quando adquirem a infecção pelo SARS-CoV-2, porém é interessante levar em conta que a necessidade de internação pode estar relacionada à falta de recursos locais e não necessariamente à doença de base em si (RONCON et al., 2020).

Além disso, uma metanálise feita com estudos realizados na China demonstrou que a hipertensão foi a comorbidade cardiovascular mais prevalente nos pacientes infectados, estando ainda mais relacionada a pacientes graves (LI, B et al., 2020). Apesar desses dados, não se pode dizer que indivíduos hipertensos estejam mais suscetíveis a infecções pelo SARS-CoV-2, visto que a prevalência dessa comorbidade na população analisada é proporcional à população em geral (LI, B et al., 2020).

Segundo estudos, a média de severidade da infecção, isto é, a porcentagem de casos mais graves, em pacientes hipertensos é de 41,7% (HU et al., 2020). Uma das explicações para a maior complexidade desses casos pode estar relacionada à regulação positiva da ECA2, proporcionada por medicamentos anti-hipertensivos como inibidores da ECA (IECA) e bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA) (PRANATA et al., 2020a). Esses fármacos têm como intuito principal suprimir os efeitos deletérios do sistema renina-angiotensina-aldosterona, que é um mecanismo fortemente ligado a hipertensão arterial. Porém, essa regulação positiva pode contribuir para uma maior atividade

do SARS-CoV-2, gerando danos ainda maiores ao organismo. Apesar disso, teoricamente, a inibição da clivagem da angiotensina 2 e o bloqueio do receptor AT1 podem diminuir a inflamação sistêmica induzida pelo vírus. Assim, a descontinuação do tratamento desses pacientes não é recomendada (PRANATA et al., 2020a).

#### Doença Arterial Coronariana e COVID-19

Além da hipertensão, uma outra comorbidade muito prevalente na população é a doença arterial coronariana (DAC). Em uma metanálise realizada, observou-se que os níveis de HDL-C, colesterol ateroprotetor, eram menores nos pacientes graves do que naqueles não graves, reforçando que eventos arteriais coronarianos podem complicar o quadro (RONCON et al., 2020). Esses casos costumam ser piores pois a tempestade de citocinas se relaciona a um estado de inflamação e hipercoagulabilidade, levando à ruptura de placas ateroscleróticas com posterior formação de trombos e outras complicações (LI, X et al., 2020).

#### Marcadores de lesão cardíaca e diagnóstico

Nos pacientes que evoluíram com lesões miocárdicas, pôde-se observar, em alguns estudos, níveis elevados da porção N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo-B (NT-ProBNP), um marcador de disfunção ventricular, além de Troponina I (Tn I), biomarcador padrão-ouro de lesão miocárdica, e da PCR, marcador de inflamação (BABAPOOR-FARROKHRAN et al., 2020). Estudos sugerem que o NT-ProBNP possa ser inclusive utilizado como marcador de mau prognóstico nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 e que não tenham insuficiência cardíaca crônica, pois a hipóxia gerada pelo vírus pode induzir hipertensão pulmonar e, conseqüentemente, danos ao ventrículo esquerdo (PRANATA et al., 2020b).

Além desses marcadores, observou-se a elevação de Creatinoquinase miocárdica (CKMB) e troponina T (Tn T), estando essa última relacionada com risco maior de arritmias. Elas estão frequentemente associadas a lesões no músculo cardíaco pela resposta imune ou pela ação direta do SARS-CoV-2, que danifica, além do miocárdio, o sistema de condução cardíaco (BABAPOOR-FARROKHRAN et al., 2020; LI, X et al., 2020).

Estudos sugerem que níveis de Tn I, Tn T, CK, CKMB ou LDH elevados estão relacionados a um risco maior de admissão na UTI e óbito (LI, X et al., 2020). Esses números podem estar aumentados por

uma lesão direta do SARS-CoV-2 no músculo cardíaco, como já mencionado, ou devido à insuficiência ventricular direita, gerada pela congestão oriunda do acometimento pulmonar (SANNA et al., 2020).

Além dos biomarcadores de lesão cardíaca, evidencia-se a importância da dosagem do D-dímero, que é um marcador de deposição de fibrina nos pulmões e está fortemente relacionado à severidade da resposta inflamatória, visto que seus níveis se elevam com a IL-6, a Tn I, o LDH e outros mediadores inflamatórios. O aumento do tempo de atividade da protrombina (TAP) e dos produtos de degradação da fibrina, também são levados em consideração e pacientes com esses resultados apresentam quadros mais graves, trombose e maiores chances de ir a óbito (AL-ANI et al., 2020).

Devido ao risco de contaminação e a fim de reduzir o tempo de contato do paciente com a equipe médica e com os equipamentos de imagem, o estudo ecocardiográfico tem sido o mais recomendado para os pacientes com riscos de desenvolverem algum tipo de acometimento cardiovascular. O exame deve ser feito à beira do leito e somente se for realmente necessário para melhorar a conduta frente ao caso. A tomografia de tórax feita para avaliar o comprometimento pulmonar pode ajudar também a identificar alterações cardíacas (SANNA et al., 2020).

## TRATAMENTO

Não foram padronizados tratamentos específicos, medicamentos ou vacinas para a infecção por SARS-CoV-2 até o mês de julho de 2020. Há tratamentos baseados na gravidade, como oxigenoterapia de fluxo baixo em casos mais leves, oxigenoterapia de fluxo médio contínuo em casos moderados e, em estado grave, utiliza-se suporte de oxigênio, abrangendo oxigênio com máscara, oxigenoterapia nasal de alto fluxo e, ventilação não-invasiva. Nos casos em que o paciente não responda bem, deve-se pensar em intubação, ventilação mecânica invasiva e até oxigenação por membrana extracorpórea (ZHENG et al., 2020).

Embora o tratamento farmacológico não seja específico para o vírus, medicamentos podem atuar na melhora do quadro sintomatológico do paciente. Os principais fármacos utilizados são antimaláricos, antibióticos, antiparasitários e antivirais (MADABHAVI et al, 2020).

## Cloroquina/Hidroxicloroquina

É um antimalárico usado também em doenças autoimunes (KOTWANI; GANDRA, 2020). Sua relação com o SARS-CoV-2 é baseada na modificação da glicosilação da ECA2, diminuindo a afinidade da proteína S do vírus (CHARY et al., 2020). A hidroxicloroquina (HCQ) possui ação parecida, porém apresenta menor toxicidade (NINA; DASH, 2020). Em estudos in vitro, estes fármacos se mostraram ativos contra SARS-CoV-2, mas nos estudos in vivo o resultado não foi o mesmo. Apresentam efeitos adversos como prolongamento do intervalo QT que leva a arritmias (KOTWANI; GANDRA, 2020; NINA; DASH, 2020).

## Ivermectina

Tem ação farmacológica antiparasitária, mas também apresenta atividade antiviral e anticâncer. Acredita-se que a ação antiviral desse medicamento contra o coronavírus seja feita pelo bloqueio do transporte nuclear mediado pela importina  $\alpha/\beta$  das proteínas virais (SHARUN et al., 2020). Apresenta efeitos antivirais in vivo e in vitro contra vários vírus, incluindo os vírus de ácido ribonucleico (RNA) (RIZZO, 2020; SHARUN et al., 2020). Existe a hipótese de que a hidroxicloroquina juntamente com a ivermectina possua ação inibitória sinérgica, logo, a ivermectina atuaria inibindo a replicação viral e a HCQ inibindo a entrada do SARS-CoV-2. Porém, esse medicamento apresenta alta toxicidade e baixa solubilidade (SHARUN et al., 2020).

## Azitromicina

Antibiótico macrolídeo que inibe a síntese de proteínas bacterianas, visto que se liga à subunidade 50S do ribossomo da bactéria. Além disso, é usado para tratamento de algumas doenças do trato respiratório e DPOC. Também reduz a sinalização do interferon in vivo e bloqueia a liberação de citocinas pró-inflamatórias no músculo liso das vias aéreas e nas células epiteliais (CHARY et al., 2020). Estudos revelam que a azitromicina apresenta um possível potencial de prevenção de infecções graves do trato respiratório em crianças de idade pré-escolar, quando são administradas em pacientes que sofrem de infecção viral. Mas, em longo prazo, pode haver a possibilidade de prolongamento do intervalo QT (JEAN; LEE; HSUEH, 2020).

## Dexametasona

A dexametasona pertence à classe dos glicocorticóides, atuando no bloqueio da liberação de quimiocinas inflamatórias pelas células do sistema imune, diminuindo a inflamação do pulmão (LESTER et al., 2020). No estudo RECOVERY, mostrou-se que o uso desse medicamento em pacientes hospitalizados diminuiu as taxas de mortalidade em 28 dias quando comparado a pacientes que recebiam somente suporte ventilatório. Acredita-se que o efeito benéfico precise da escolha da dose certa e utilização no momento adequado. Em pacientes que não precisam de oxigênio, não foi encontrado benefício algum (HORBY et al., 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O SARS-CoV-2 é um vírus capaz de gerar manifestações sistêmicas pelo seu tropismo pela ECA2, presente em diversos sistemas do organismo. Entretanto, deve-se destacar que pacientes com a COVID-19 e com algum tipo de comorbidade cardiovascular apresentam um prognóstico pior, com maiores chances de internação na UTI e óbito. Com relação às comorbidades do sistema respiratório, ainda não foi possível estabelecer uma relação entre elas e uma maior severidade do quadro. Apesar dos esforços de cientistas de várias partes do mundo, ainda não há um tratamento comprovadamente eficaz para a doença. A COVID-19 ainda é uma infecção muito recente e são necessários mais estudos para compreender melhor suas implicações e como tratá-la de maneira eficaz.

## REFERÊNCIAS

- ABOUBAKR, H. A.; SHARAFELDIN, T. A.; GOYAL, S. M. Stability of SARS-CoV-2 and other coronaviruses in the environment and on common touch surfaces and the influence of climatic conditions: A review. *Transbound Emerg Dis.* 14 jul. 2020; 1-17. doi: 10.1111/tbed.13707.
- AGGARWAL, G.; CHERUIYOT, I.; AGGARWAL, S.; WONG, J.; LIPPI, G.; LAVIE, C. J.; HENRY, B. M.; SANCHIS-GOMAR, F. Association of Cardiovascular Disease With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity: A Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol*, ago. 2020, 45 (8):100617. doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100617
- AL-ANI, F.; CHEHADE, S.; LAZO-LANGNER, A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* Ago. 2020; 192:152–160. doi:10.1016/j.thromres.2020.05.039.
- AL-SAMKARI, H.; KARP, R. S.; DZIK, W. H.; CARLSON, J. CT.; FOGERTY, A. E.; WAHEED, A.; GOODARZI, K.; BENDAPUDI, P. K.; BORNKOVA, L.; GUPTA, S.; LEAF, D. E.; KUTER, D. J.; ROSOVSKY, R. P. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* Jul. 2020; 136(4):489–500. doi:10.1182/blood.2020006520
- ASKIN, L.; TANRIVERDI, O.; ASKIN, H. S. The Effect of Coronavirus Disease 2019 on Cardiovascular Diseases Review Article The Effect of Coronavirus Disease 2019 on Cardiovascular Diseases. *Maio* 2020. 114:817-822. doi: 10.36660/abc.20200273.
- BABAPOOR-FARROKHAN, S.; GILL, D.; WALKER, J.; RASEKHI, R. T.; BOZORGNI, B.; AMANULLAH, A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sciences.* Jul. 2020; 253:117723. doi:10.1016/j.lfs.2020.117723.
- CHANNAPPANAVAR, R.; PERLMAN, S. Pathogenic human coronavirus infections : causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. 2 maio 2017; 39:529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
- CHARY, M. A.; BARBUTO, A. F.; IZADMEHR, S.; HAYES, B. D.; BURNS, M. M. COVID-19: Therapeutics and Their Toxicities. *Journal Of Medical Toxicology.* Jul. 2020; 16:284-294. doi: 10.1007/s13181-020-00777-5.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E. *Tratado de Fisiologia Médica.* 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.
- HASÖKSÜZ, M.; KILIÇ, S.; SARAÇ, F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk JMedSci.* 21 abr. 2020; 50: 549–556. doi: 10.3906/sag-2004-127.
- HOFFMANN, M.; KLEINE-WEBER, H.; SCHROEDER, S.; KRÜGER, N.; HERRLER, T.; ERICHSEN, S.; SCHIERGENS, T. S.; HERRLER, G.; WU, N.; NITSCHKE, A.; MÜLLER, M. A.; DROSTEN, C.; PÖHLMANN, S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
- HORBY, P.; LIM, W. S.; EMBERSON, J. R.; MAFHAM, M.; BELL, J. L.; LINSELL, L.; STAPLIN, N.; BRIGHTLING, C.; USTIANOWSKI, A.; ELMAHI, E.; PRUDON, B.; GREEN, C.; FELTON, T.; CHADWICK, D.; REGE, K.; FEGAN, C.; CHAPPELL, L.; FAUST, S. N.; JAKI, T.; JEFFERY, K.; MONTGOMERY, A.; ROWAN, K.; JUSZCZAK, E.; BAILLIE, J. K.; HAYNES, R.; LANDRAY, M. J. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *New England Journal Of Medicine.* 17 jul. 2020; 1-11. doi:10.1056/nejmoa2021436.
- HU, Y.; SUN, J.; DAI, Z.; DENG, H.; LI, X.; HUANG, Q.; WU, Y.; SUN, L.; XU, Y. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*, jun 2020; 127:104371. doi:10.1016/j.jcv.2020.104371

- HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; ZHANG, L.; FAN, G.; XU, J.; GU, X.; CHENG, Z.; YU, T.; XIA, J.; WEI, Y.; WU, W.; XIE, X.; YIN, W.; LI, H.; LIU, M.; XIAO, Y.; GAO, H.; GUO, L.; XIE, J.; WANG, G.; JIANG, R.; GAO, Z.; JIN, Q.; WANG, J.; CAO, B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 24 jan. 2020; 1-19. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- HUI, D. S. C.; ZUMLA, A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. *Infect Dis Clin North Am*. 25 out. 2019; 1-24. doi: 10.1016/j.idc.2019.07.001.
- JEAN, S.; LEE, P.; HSUEH, P. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect*. 4 abr. 2020; 53:436–443. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.034.
- JIN, J.; BAI, P.; HE, W.; WU, F.; LIU, X.; HAN, D.; LIU, S.; YANG, J. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Frontiers in Public Health*, 8 abr. 2020; 8:1–6. doi: 10.3389/fpubh.2020.00152.
- JIN, Y.; YANG, H.; JI, W.; WU, W.; CHEN, S.; ZHANG, W.; DUAN, G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 27 mar. 2020; 1-19. doi: 10.3390/v12040372.
- KOH, J.; SHAH, S. U.; CHUA, P. E. Y.; GUI, H.; PANG, J. Epidemiological and Clinical Characteristics of Cases During the Early Phase of COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. Jun. 2020; 7:11. doi:10.3389/fmed.2020.00295.
- KOTWANI, A.; GANDRA, S. Potential Pharmacological Agents for COVID-19. *Indian Journal of Public Health*. 2020; 64:112-116. doi: 10.4103/ijph.IJPH\_456\_20.
- KUMAR, A.; PRASOON, P.; KUMARI, C.; PAREEK, V.; FAIQ, M. A.; NARAYAN, R. K.; KULANDHASAMY, M.; KANT, K. SARS-CoV-2-specific virulence factors in COVID-19. *J Med Virol*. 2020; 1-8. doi: 10.1002/jmv.26615.
- LESTER, M.; SAHIN, A.; PASYAR, A. The use of dexamethasone in the treatment of COVID-19. *Annals Of Medicine And Surgery*. Ago. 2020; 56:218-219. doi:10.1016/j.amsu.2020.07.004.
- LI, B.; YANG, J.; ZHAO, F.; ZHI, L.; WANG, X.; LIU, L.; BI, Z.; ZHAO, Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. Maio 2020; 109 (5):531–538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
- LI, H.; ZHOU, Y.; ZHANG, M.; WANG, H.; ZHAO, Q.; LIU, J. Updated Approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 23 mar. 2020; 64:1-7 doi: 10.1128/AAC.00483-20.
- LI, X.; PAN, X.; LI, Y.; AN, N.; XING, Y.; YANG, F.; TIAN, L.; SUN, J.; GAO, Y.; SHANG, H.; XING, Y. Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care*. Dez. 2019; 24 (1):468. doi:10.1186/s13054-020-03183-z.
- LI, X.; GUAN, B.; SU, T.; LIU, W.; CHEN, M.; WALEED, K. B.; GUAN, X.; GARY, T.; ZHU, Z. Impact of cardiovascular disease and cardiac injury on in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. Ago. 2020; 106 (15):1142–1147. doi:10.1136/heartjnl-2020-317062.
- LUDWIG, S.; ZARBOCK, A. Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview. *Anesth Analg*. 31 jul. 2020; 131:93–96. doi: 10.1213/ANE.0000000000004845.
- LUK, H. KH.; LI, X.; FUNG, J.; LAU, S. KP.; WOO, P. CY. Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of SARS coronavirus. *Infect Genet. Evol*. 2019; 215:1-7. doi: 10.1016/j.meegid.2019.03.001.
- MADABHAVI, I.; SARKAR, M.; KADAKOL, N. COVID-19: a review. *Monaldi Arch Chest Dis*. 14 maio 2020; 90:248-258. doi: 10.4081/monaldi.2020.1298.
- MORAIS-ALMEIDA, M.; AGUIAR, R.; MARTIN, B.; ANSOTEGUI, I. J.; EBISAWA, M.; ARRUDA, K. L.; CAMINATI, M.; CANONICA, W.; CARR, T.; CHUPP, G.; CORREN, J.; DAVILA, I.; PARK, R. S.; HANANIA, N. A.; ROSENWASSER, L.; SANCHEZ-BORGES, J.; VIRCHOW, J. C.; YAÑEZ, A.; BERNSTEIN, J. A.; CARABALLO, L.; CHANG, Y. S.; CHIKHLADZE, M.; FIOCCHI, A.; GONZALES-DIAZ, S. N.; TANNO, L. K.; LEVIN, M.; ORTEGA-MARTELL, J. A.; PASSALACQUA, G.; PEDEN, D. B.; ROUADI, P. W.; SUBLETT, J. L.; WONG, G. W. K.; BLEECKER, E. R. COVID-19, asthma, and biological therapies: What we need to know. *World Allergy Organization Journal*. Maio 2020; 13(5):100126. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100126.
- NINA, P. B.; DASH, A. P. Hydroxychloroquine as Prophylaxis or Treatment for COVID-19: What Does the Evidence Say?. *Indian Journal of Public Health*. Jun. 2020; 64:125-127. doi: 10.4103/ijph.IJPH\_496\_20.
- NISHIGA, M.; WANG, D. W.; HAN, Y.; LEWIS, D. B.; WU, J. C. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 20 jul. 2020; 1-31. doi: 10.1038/s41569-020-0413-9.
- OLIVEIRA, T. C. Ação da Angiotensina II associada ao bloqueio dos receptores AT1 e AT2 no processo inflamatório das lesões vasculares. 2010. 84 f. Dissertação (Pós-graduação em ciências morfofuncionais) - Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, 2010.
- OPAL, S. M.; GIRARD, T. D.; ELY, E. W. The Immunopathogenesis of Sepsis in Elderly Patients. 2005; 02860:1-9. doi: 10.1086/432007.
- PRANATA, R.; LIM, M. A.; HUANG, I.; RAHARJO, S. B.; LUKITO, A. A. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. Abr. 2020a, 21(2):147032032092689. doi: 10.1177/1470320320926899.

- PRANATA, R.; HUANG, I.; LUKITO, A. A.; RAHARJO, S. B. Elevated N-terminal pro-brain natriuretic peptide is associated with increased mortality in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J.* Jul. 2020b; 96(1137):387–391. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-137884.
- RIZZO, E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 10 maio 2020; doi: 10.1007/s00210-020-01902-5.
- RONCON, L.; ZUIN, M.; ZULIANI, G.; RIGATELLI, G. Patients with arterial hypertension and COVID-19 are at higher risk of ICU admission. *Br J Anaesth.* Ago. 2020; 125(2):254–255. doi: 10.1016/j.bja.2020.04.056.
- ROTHAN, H.; BYRAREDDY, S. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 26 fev. 2020; 1-9. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
- SANNA, G.; SERRAU, G.; BASSAREO, P. P.; NERONI, P.; FANOS, V.; MARCIALIS, M. A. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr.* Jul. 2020; 179(7):1079–1087. doi: 10.1007/s00431-020-03699-0.
- SHARUN, K.; DHAMA, K.; PATEL, S. K.; PATHAK, M.; TIWARI, R.; SINGH, B. R.; SAH, R.; BONILLA-ALDANA, D. K.; RODRIGUEZ-MORALES, A. J.; LEBLEBICIOGLU, H. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials.* 2020; 19:19:23. doi: 10.1186/s12941-020-00368-w.
- SINGHAL, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 13 mar. 2020; 1-9. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
- SUGIMOTO, T.; MIZUNO, A.; KISHI, T.; ITO, N.; MATSUMOTO, C.; FUKUDA, M.; KAGIYAMA, N.; SHIBATA, T.; OHMORI, T.; OISHI, S.; FUSE, J.; KIDA, K.; KAWAI, F.; ISHIDA, M.; SANADA, S.; KOMURO, I.; NODE, K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Information for Cardiologists — Systematic Literature Review and Additional Analysis —. *Circ J.* Maio 2020; 84(6): 1039–1043. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0302.
- SUN, P.; LU, X.; XU, C.; SUN, W.; PAN, B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 5 mar. 2020; 1-6. doi: 10.1002/jmv.25722.
- TIKELLIS, C.; THOMAS, M. C. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. 2012; 2012:1-8. doi: 10.1155 / 2012/256294.
- TU, Y.; CHIEN, C.; YARMISHYN, A. A.; LIN, Y.; LUO, Y.; LIN, Y.; LAI, W.; YANG, D.; CHOU, S.; YANG, Y.; WANG, M.; CHIOU, S. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *International Journal of Molecular Sciences.* 10 abr. 2020; 21(7): 2657. doi: 10.3390/ijms21072657.
- WANG, B.; LI, R.; LU, Z.; HUANG, Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging.* Abr. 2020; 12(7):6049–6057. doi: 10.18632/aging.103000.
- WANG, L.; WANG, Y.; YE, D.; LIU, Q.. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents.* Jun. 2020; 55: 105948. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948.
- WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. World Health Organization, 2020. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>. Acesso em: 11 de julho de 2020.
- XIONG, T.-Y.; REDWOOD, S.; PRENDERGAST, B.; CHEN, M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European Heart Journal.* Maio 2020; 41(19): 1798–1800. doi:10.1093/eurheartj/ehaa231.
- YANG, J.; ZHENG, Y.; GOU, X.; PU, K.; CHEN, Z.; GUO, Q.; JI, R.; WANG, H.; WANG, Y.; ZHOU, Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* Maio 2020; 94:91–95. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- YUKI, K.; FUJIOGI, M.; KOUTSOGIANNAKI, S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology.* 14 Abr. 2020; 215:1-7. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.
- ZHANG, J.; WU, J.; SUN, X.; XUE, H.; SHAO, J.; CAI, W.; JING, Y.; YUE, M.; DONG, C. Association of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *Epidemiol Infect.* Maio 2020; 148:106. doi: 10.1017/S095026882000117X.
- ZHENG, C.; WANG, J.; GUO, H.; LU, Z.; MA, Y.; ZHU, Y.; XIA, D.; WANG, Y.; HE, H.; ZHOU, J.; WANG, Y.; FEI, M.; YIN, Y.; ZHENG, M.; XU, Y. Risk-adapted Treatment Strategy For COVID-19 Patients. *International Journal of Infectious Diseases.* 23 mar. 2020; 94: 74–77. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.047.
- ZHOU, F.; DU, R.; FAN, G.; LIU, Y.; LIU, Z.; XIANG, J.; WANG, Y.; SONG, B.; GU, X.; GUAN, L.; WEI, Y.; LI, H.; WU, J.; TU, S.; ZHANG, Y.; CHEN, H.; CAO, B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 7 Mar. 2020; 395:1052-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.