

CAPÍTULO 30

A RELAÇÃO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES E PACIENTES COM COVID-19

*Palavras-chave: SARS-CoV-2; COVID-19; Doenças
cardiovasculares*

FERNANDA GONÇALVES DE CARVALHO¹
LARISSA GARRIGOS SATURNINO¹
MARIA LUIZA SAMIA VENTURA¹
ANA LUIZA CABRERA MARTIMBIANCO³
ELIZABETH BARBOSA DE OLIVEIRA-SALES³

¹Discente do Curso de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

²Aluna do Mestrado Profissional em Saúde e Meio Ambiente da Universidade Metropolitana de Santos.

³Profa. Adjunta do Curso de Medicina e da Pós-Graduação Mestrado Profissional em Saúde e Meio Ambiente da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus denominado SARS-CoV-2, identificado pela primeira vez em dezembro de 2019, em Wuhan, na China. Os sintomas mais comuns da COVID-19 são febre, fadiga e tosse seca (OMS, 2020). A COVID-19 tem uma apresentação clínica pleomórfica, incluindo desde indivíduos assintomáticos até pacientes de leve a grave envolvimento. Idade e comorbidades, incluindo, notavelmente, hipertensão, diabetes e doença coronariana são os principais fatores de risco para evolução grave da infecção pelo SARS-CoV-2. Esquematicamente, após o período de incubação, duas apresentações clínicas principais podem ocorrer: infecções do trato respiratório superior com fortes cefaleias, anosmia, ageusia (ou disgeusia) e rinite, que são principalmente observadas em pacientes jovens e, infecções do trato respiratório inferior com sintomas de pneumonia, frequentemente observados em pacientes com comorbidades e podem ser graves até mesmo fatais em pacientes idosos (GAUTRET *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 pode se disseminar através do contato direto, indireto ou próximo com pessoas infectadas através de secreções como saliva, secreções respiratórias ou gotículas respiratórias que são expelidas quando um indivíduo infectado tosse, espirra ou fala. Aqueles que estão a menos de um metro de uma pessoa infectada podem adquirir a COVID-19 quando essas gotículas entrarem em sua boca, nariz ou olhos (OMS, 2020).

O coronavírus é um vírus grande de RNA fita simples de aproximadamente 32 kilobases. O genoma viral (RNA) está alojado dentro de um nucleocapsídeo, o qual está contido dentro de um envelope viral. Este envelope compreende três proteínas distintas: uma proteína de membrana e uma proteína de envelope que são diretamente responsáveis

pela infecção viral. Há também a proteína S (*spike protein*) que media a entrada viral nas células hospedeiras. Quando vistas com microscopia eletrônica, essas proteínas S são marcadores expostos à superfície, que conferem uma aparência de "coroa" para o vírus (SEGARS *et al.*, 2020).

As proteínas S servem para iniciar a infecção humana, bem como determinar a especificidade do tecido hospedeiro e indução da resposta imune. A proteína S é composta por duas subunidades que facilitam a ligação do vírus à célula hospedeira. O domínio S1 da proteína S se liga a membrana da célula hospedeira. Numerosos receptores na membrana celular do ser humano foram identificados até o momento, incluindo a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), CD26 e ciclofilinas. O domínio S2 da proteína S é responsável pela fusão do vírus à célula hospedeira, permitindo que o genoma viral entre nesta célula. Esse processo envolve uma interação complexa entre a maquinaria viral e a hospedeira que culmina na rápida replicação do coronavírus dentro das células humanas (SEGARS *et al.*, 2020; POLLARD *et al.*, 2020).

A disseminação desse vírus mundialmente se tornou uma pandemia associada a altas taxas de morbimortalidade. Preditores clínicos e biológicos são necessários para identificar a severidade da infecção por SARS-CoV-2, auxiliando na alocação criteriosa de recursos limitados (AGGARWAL *et al.*, 2020).

As doenças cardiovasculares (DCVs) tais quais hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio, angina pectoris, doenças nas válvulas cardíacas, doenças cardíacas congênitas, endocardites, arritmias, miocardites, dentre outras estão entre as principais causas de morbimortalidade nos Estados Unidos e no Brasil. Além disso, essas doenças têm sido associadas com piores resultados em pacientes com influenza e pneumonias bacterianas (AGGARWAL *et al.*, 2020).

O genoma do SARS-CoV-2 compartilha de 75 a 80% de identidade com SARS-CoV e usa o mesmo receptor celular, ou seja, o receptor da Enzima Conversora de Angiotensina-2 (ECA2) que tem um papel crucial no sistema cardiovascular e imunológico. Edema no estroma do miocárdio e paredes vasculares, bem como atrofia das fibras musculares cardíacas, têm sido demonstradas como características da infecção por SARS-CoV no coração (SUGIMOTO *et al.*, 2020).

A presença de DCV está relacionada com a piora do prognóstico em pacientes com COVID-19. Em alguns casos a COVID-19 pode estar associada à alta carga inflamatória conhecida como cascata de “citocina storm” que consiste numa reação imune potencialmente fatal consistente de ciclo positivo de retroalimentação entre citocinas e glóbulos brancos, com níveis muito altos de várias citocinas. A ocorrência dessa resposta imune pode induzir a uma inflamação vascular, miocardite, arritmias que por sua vez podem agravar os danos ao coração (AGGARWAL *et al.*, 2020). Além dos sintomas mencionados anteriormente, a COVID-19 possui como características comuns a linfopenia e o tempo prolongado de protrombina. Em uma análise sistemática de 637 casos de MERS-CoV, 50% dos pacientes apresentavam, previamente, diabetes e hipertensão arterial e 30% possuíam doenças cardíacas. Indivíduos infectados com SARS-CoV-2 exibem comorbidades como hipertensão arterial, diabetes e doença cardio-cerebrovascular (LI *et al.*, 2020).

Atualmente, as manifestações cardíacas em pacientes infectados com COVID-19 são consideradas as seguintes: lesão miocárdica, miocardite, arritmia, trombose venosa e insuficiência cardíaca (SUGIMOTO *et al.*, 2020; SANNA *et al.*, 2020; VIOLI *et al.*, 2020). Lesão cardíaca aguda e tromboembolismo venoso parecem representar as complicações mais frequentes durante a

hospitalização de pacientes com a COVID-19 (POTERE *et al.*, 2020; TAJBAKHSH *et al.*, 2020; CHANG *et al.*, 2020; SCHULMAN *et al.*, 2020). Aproximadamente 5% dos pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 sofrem acidente vascular cerebral, sendo que mais de 80% deles são AVC do tipo isquêmico (QURESHI *et al.*, 2020).

As DCVs e o diabetes aumentam o risco de morte duas vezes mais, dessa forma é necessário avaliar a prevalência dessas doenças na COVID-19. Sabe-se que o vírus pode levar a lesão cardíaca aguda, no entanto a patogênese ainda não é conhecida (LI *et al.*, 2020).

Sendo assim, nota-se a importância de elaborar um documento para livre acesso à comunidade médica, gestores e para população, identificando os principais resultados sobre impacto da COVID-19 em pacientes que apresentam DCVs, com o objetivo de auxiliar a tomada de decisão clínica.

O objetivo deste estudo foi realizar um mapeamento da literatura em busca de evidências sobre o impacto da COVID-19 em pacientes que apresentam doenças cardiovasculares.

MÉTODO

Trata-se de um mapeamento da literatura e síntese de evidências. Os critérios de inclusão utilizados foram artigos que mencionaram as doenças cardiovasculares como preditivo na infecção pelo SARS-CoV-2 e artigos de revisão.

Foram realizadas buscas amplas e sensíveis na base de dados eletrônica *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE via PubMed)*. Essa busca foi realizada em março de 2021 e não houve restrição de data ou idioma. As estratégias de busca elaboradas para a base de dados estão apresentadas no **Quadro 30.1**.

As referências obtidas por meio das estratégias de busca foram exportadas para a plataforma Rayyan (OUZZANI *et al.*, 2016) para seleção, a partir dos títulos e resumos, realizada por dois autores de forma independente e um terceiro autor para resolver as divergências. Os estudos com potencial para elegibilidade foram lidos em texto completo.

Os estudos incluídos tiveram seus dados extraídos, considerando as seguintes características: participantes, tipos de estudos, metodologia, desfechos e resultados. Os dados dos estudos incluídos foram avaliados e sintetizados sob a forma de tabela e foram demonstrados de forma narrativa.

Quadro 30.1 Estratégia de busca.

MEDLINE (via Pubmed) #1 "COVID-19"[Mesh] OR (COVID 19) OR (COVID-19 *Virus Disease*) OR (COVID 19 *Virus Disease*) OR (COVID-19 *Virus Diseases*) OR (*Disease*, COVID-19 *Virus*) OR (*Virus Disease*, COVID-19) OR (COVID-19 *Virus Infection*) OR (COVID 19 *Virus Infection*) OR (COVID-19 *Virus Infections*) OR (*Infection*, COVID-19 *Virus*) OR (*Virus Infection*, COVID-19) OR (2019-nCoV *Infection*) OR (2019 nCoV *Infection*) OR (2019-nCoV *Infections*) OR (*Infection*, 2019-nCoV) OR (Coronavirus *Disease-19*) OR (Coronavirus *Disease* 19) OR (2019 Novel Coronavirus *Disease*) OR (2019 Novel Coronavirus *Infection*) OR (2019-nCoV *Disease*) OR (2019 nCoV *Disease*) OR (2019-nCoV *Diseases*) OR (*Disease*, 2019-nCoV) OR COVID19 OR (Coronavirus *Disease* 2019) OR (*Disease* 2019, Coronavirus) OR (SARS Coronavirus 2 *Infection*) OR (SARS-CoV-2 *Infection*) OR (*Infection*, SARS-CoV-2) OR (SARS-CoV-2 *Infection*) OR (SARS-CoV-2 *Infections*) OR (COVID-19 *Pandemic*) OR (COVID 19 *Pandemic*) OR (COVID-19 *Pandemics*) OR (*Pandemic*, COVID-19).

#2 "SARS-CoV-2"[Mesh] OR (*Coronavirus Disease* 2019 *Virus*) (2019 *Novel Coronavirus*) OR (2019 *Novel Coronaviruses*) OR (Coronavirus, 2019 *Novel*) OR (*Novel Coronavirus*, 2019) OR (Wuhan Seafood Market Pneumonia *Virus*) OR (SARS-CoV-2 *Virus*) OR (SARS-CoV-2 *Virus*) OR (SARS-CoV-2 *Viruses*) OR (*Virus*, SARS-CoV-2) OR (2019-nCoV) OR (COVID-19 *Virus*) OR (COVID 19 *Virus*) OR (COVID-19 *Viruses*) OR (*Virus*, COVID-19) OR (Wuhan Coronavirus) OR (Coronavirus, Wuhan) OR (SARS Coronavirus 2) OR (Coronavirus 2, SARS) OR (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* 2).

#3 #1 OR #2

#4 "*Cardiovascular Diseases*"[Mesh] OR (*Cardiovascular Disease*) OR (*Disease*, *Cardiovascular*) OR (*Diseases*, *Cardiovascular*)

#5 #3 AND #4 (289)

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca na base de dados resultou em 289 referências, após exclusão de 283 estudos que

não preencheram os critérios de elegibilidade, seis foram incluídos para análise. A **Tabela 30.1** apresenta as principais características dos seis estudos incluídos.

Tabela 30.1. Caracterização das publicações (autor/ ano, título, desenho de estudo e periódico).

Autor/ Ano	Título	Desenho de Estudo	Periódico
Li <i>et al.</i> , 2020	Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China.	Revisão Sistemática	Clinical Research in Cardiology
Dou <i>et al.</i> , 2020	Cardiovascular Manifestations and Mechanisms in Patients with COVID-19.	Revisão Sistemática	Trends Endocrinol Metab.
Singh <i>et al.</i> , 2020	Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers.	Revisão Sistemática	Diabetes Metab Syndrome: Clinical Research and Reviews
Hariyanto T & Kurniawan, 2020	Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection.	Revisão Sistemática	Diabetes Metab Syndrome: Clinical Research and Reviews
Costa <i>et al.</i> , 2020	Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies.	Revisão Sistemática	Diabetes Metab Syndrome: Clinical Research and Reviews
Hessami <i>et al.</i> , 2020	Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis.	Revisão Sistemática	American Journal of Emergency Medicine

Dentre os estudos analisados, Li B e colaboradores (2020) realizaram uma revisão sistemática incluindo seis estudos que descreveram características epidemiológicas e clínicas dos casos de COVID-19, além de relataram a prevalência de doenças metabólicas e cardiovasculares. Os estudos identificados mostraram que as comorbidades metabólicas e cardiovasculares mais prevalentes foram hipertensão arterial (17,1%, Intervalo de Confiança [IC] 95% 9,9-24,4%) e doença cardio-cerebrovascular (16,4%, IC 95% 6,6-26,1%), seguido por diabetes mellitus (9,7%, IC 95% 6,9–12,5%). Também foi comparada a diferença da prevalência dessas três comorbidades entre pacientes graves e não graves.

Os resultados dos três estudos incluídos (com um total de 1.278 pacientes) mostraram que a hipertensão arterial representou 28,8% das UTI/casos graves e 14,1% dos casos não UTI/graves. A proporção de hipertensão

arterial e doença cardio-cerebrovascular foram ambas estatisticamente mais altas na UTI com pacientes graves em comparação com os pacientes não UTI/graves. Além disso, também foi constatado que 8,0% (IC 95% 4,1-12,0%) dos pacientes com COVID-19 podem sofrer de uma lesão cardíaca aguda. Os estudos são ainda incipientes sobre este assunto e os resultados são imprecisos devido ao número amostral reduzido. A maioria dos estudos não analisaram comorbidades em casos de óbito, logo não pode ser feita a relação entre doenças metabólicas e cardio-vasculares e morte induzida por COVID-19. O que pode ser afirmado, segundo Li B, *et al* (2020) é que os pacientes com hipertensão arterial, doenças cardiovasculares ou diabetes parecem ter maior probabilidade de desenvolver casos graves/UTI após infecção por SARS-CoV-2 (LI *et al.*, 2020).

O estudo de Dou Q e colaboradores (2020) realizou uma revisão sistemática sobre as manifestações cardiovasculares, histopatologia e mecanismos da COVID-19. A taxa de mortalidade da COVID-19 foi 13,2% entre pacientes com DCV preexistente. Entre os pacientes internados com COVID-19, a prevalência de comorbidades cardiovasculares variou entre 17,1% e 59,6%. Além disso, as principais manifestações cardiovasculares decorrentes da COVID-19 evidenciadas foram lesão cardíaca aguda, infarto agudo do miocárdio, miocardite, arritmia, insuficiência cardíaca, dentre outras (DOU *et al.*, 2020).

Adicionalmente, na revisão sistemática realizada por Singh AK e colaboradores (2020), os dados dos dez estudos chineses agrupados demonstraram que as comorbidades mais comuns em pacientes com COVID-19 foram hipertensão arterial, diabetes e presença de DCV variando de 15 a 30% (média 21%), 5 e 20% (média 11%) e 2 e 40% (média 7%) respectivamente. Também nessa revisão foi relatado que o Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças em um relatório resumido do COVID-19, mostrou uma taxa de letalidade (CFR) de 2,3% (1.023 óbitos entre 44.672 casos confirmados), a qual foi elevada para 6,0% para aqueles indivíduos portadores de hipertensão arterial, 7,3% para diabetes e 10,5% para presença de DCV (SINGH *et al.*, 2020).

A revisão sistemática de Hariyanto T & Kurniawan A (2020) mostrou associação relevante de dislipidemia e COVID-19 grave. Pacientes com dislipidemia têm altos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) que podem interagir com macrófagos em placas ateroscleróticas, este processo pode aumentar a expressão de genes inflamatórios, ademais, o acúmulo de LDL gera a formação de cristais de colesterol em macrófagos resultando na ativação do inflamassoma que irá promover a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL): IL-1B e IL-18. O alto

nível de citocinas pró-inflamatórias na infecção por COVID-19 associa-se a resultados graves na via da síndrome de tempestade de citocinas.

Além disso, foi observado que pacientes com dislipidemia apresentam baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) que tem participação na regulação da resposta imune inata. O HDL regula negativamente a ativação de células T e a expressão de mediadores inflamatórios em macrófagos e células dendríticas. O baixo número de HDL está inversamente associado com o escore de atividade da doença e os níveis de proteína C reativa. Logo, baixos níveis de HDL contribuem para desregulação da resposta imune inata, primeira linha no mecanismo de defesa do corpo para combater infecções. Portanto, segundo a revisão sistemática, o acúmulo de LDL e triglicerídeos no paciente com dislipidemia pode causar disfunção endotelial agravada pela infecção por COVID-19. Isto ocorre porque o receptor ECA2, receptor para SARS-CoV-2, também é expresso nas células endoteliais o que pode levar a complicações cardiovasculares causando desfechos graves para os pacientes.

Entretanto, pode-se observar algumas limitações nessa revisão sistemática como a presença de fatores de confusão como idade e estado nutricional. Além disso, nenhum estudo afirma o valor de corte para o diagnóstico de dislipidemia, mas acredita-se que os estudos seguiram diretrizes nacionais/internacionais (HARIYANTO & KURNIAWAN, 2020).

Sobre obesidade, a revisão sistemática realizada por Costa F e colaboradores (2020) relatou que essa condição parece gerar um estado inflamatório crônico levando a uma resposta imune atrasada e inferior. Ademais, a memória imunológica desses pacientes é ruim, o que gera prejuízos em sua resposta adaptativa a doença e na imunização. Há uma alta taxa de pacientes obesos com compli-

cações e necessidade de hospitalização devido ao COVID-19. Além disso, também foi evidenciado que a diabetes *mellitus* é uma comorbidade com potencial de agravar e levar à morte por SARS-CoV-2. Pois é caracterizada como um fator de risco para o desenvolvimento de outras patologias, causando imunossupressão e disfunção metabólica afetando a homeostase do organismo. Entretanto, a hipertensão arterial é a comorbidade mais comum entre os infectados pelo SARS-CoV-2, além desta patologia, insuficiência cardíaca e arritmia também são DCV que podem gerar complicações.

Adicionalmente, a síndrome metabólica também é caracterizada um fator de risco para COVID-19. Portanto, faz-se necessário o cuidado com esse grupo de risco na profilaxia, acompanhamento e tratamento de SARS-CoV-2. Ademais, pessoas com doenças pré-existent, de qualquer idade, devem redobrar os cuidados para prevenção do vírus (COSTA *et al.*, 2020).

De acordo com a revisão sistemática de Hassami A e colaboradores (2020), as DCVs que parecem estar associadas à mortalidade devido a infecção com SARS-CoV-2 são: lesão cardíaca aguda, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, arritmia, doença arterial coronariana e doença cardiovascular. As doenças associadas à admissão na UTI em pacientes com COVID-19 foram: arritmia, insuficiência cardíaca, lesão cardíaca aguda, doença arterial coronariana, doença cardio-vascular e

hipertensão arterial. Portanto, concluíram que a alta prevalência de DCVs em pacientes com COVID-19 está associada significativamente com a mortalidade e internação em UTI. E, para a prevenção desse desfecho, recomenda-se manejo adequado e monitoramento de pacientes com condições cardíacas agudas (HESSAMI *et al.*, 2020)

CONCLUSÃO

Com base em estudos de alto nível de evidência das revisões sistemáticas foi possível concluir que os pacientes com COVID-19, os quais possuem DCVs prévias como hipertensão arterial, diabetes, obesidade, síndrome metabólica, podem aumentar demasiadamente as chances de serem internados, com potencial de agravar e levar à morte por SARS-CoV-2.

Além disso, pacientes portadores de DCV apresentam, geralmente, reserva cardíaca pior e pouca tolerância à hipóxia. Dessa forma, é importante a monitorização constante do estado de saúde dos pacientes que possuem DCV, a fim destes fazerem o uso correto de suas medicações e reduzir a chance de possíveis complicações. Futuros estudos com maior rigor metodológico e maior número amostral ainda são necessários para elucidar esta questão e apoiar a tomada de decisão clínica.

Este trabalho teve auxílio financeiro bolsa PIC (Programas de Iniciação Científica) da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGARWAL, G. *et al.* Association of cardiovascular disease with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Severity: A Meta-Analysis. *Current Problems in Cardiology*, v. 45, p. 100617, 2020.

CHANG, W.T. *et al.* Cardiac Involvement of COVID-19: A Comprehensive Review. *The American Journal of the Medical Sciences*. V. 361, p. 14, 2020.

COSTA, F.F. *et al.* Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, v. 14, p. 809, 2020.

DOU, Q. *et al.* Cardiovascular Manifestations and Mechanisms in Patients with COVID-19. *Trends Endocrinol Metabolic*, v. 31, p. 893, 2020.

GAUTRET, P. *et al.* Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Review of Clinical Immunology*, v. 16, p. 1159, 2020.

HARIYANTO, T.I. & KUMIAWAN, A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, v. 14, p. 1463, 2020.

HESSAMI, A. *et al.* Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Emergency Medicine*, v. 46, p. 382, 2020.

LI, B. *et al.* Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*, v. 109, p. 531, 2020.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE [Internet]. Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). Disponível em: <<https://www.paho.org>>. Acesso em: 18 jul 2020.

OUZZANI, M. *et al.* Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 5, 210 (2016).

POLLARD, C.A. *et al.* The COVID-19 Pandemic: A Global Health Crisis. *American Physiological Society*, v. 52, p. 549, 2020.

POTERE, N. *et al.* Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, v. 24, p. 389, 2020.

QURESHI, A. *et al.* Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Insights from an international panel. *The American Journal of Emergency Medicine*, v.38, p. 1548, 2020.

SANNA, G. *et al.* Children’s heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *European Journal of Pediatrics*, v. 179, p. 1079, 2020.

SCHULMAN, S. *et al.* Venous Thromboembolism in COVID-19. *Thrombosis Haemostasis*, v. 120, p. 1642, 2020.

SEGARS, J. *et al.* Prior and novel coronaviruses, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and human reproduction: what is known? *Fertility and Sterility*, v. 113, p. 1140, 2020.

SINGH, A.K. *et al.* Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndrome Clinical Research & Reviews*, v. 12, p. 283, 2020.

SUGIMOTO, T. *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Information for Cardiologists - Systematic Literature Review and Additional Analysis. *Circulation Journal*, v. 84, p.1039, 2020.

TAJBAKHS, A. *et al.* COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment and follow up. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, v. 19, p. 345, 2020.

VIOLI, F. *et al.* Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. *Thrombosis Haemostasi*, v. 120, p. 949, 2019