

# **AVALIAÇÃO DOS PRINCIPAIS TRATAMENTOS UTILIZADOS PARA A COVID-19: RISCOS NA FUNÇÃO CARDÍACA E NECESSIDADE DE ESTUDOS DETALHADOS**

## **MAIN TREATMENTS EVALUATION USED FOR COVID-19: CARDIAC FUNCTION RISKS AND THE NECESSITY OF DETAILED STUDIES**

**Leonardo da Costa Pereira** [[leonardo.pereirafar97@gmail.com](mailto:leonardo.pereirafar97@gmail.com)]<sup>1</sup>

**Laryssa Dias de Oliveira** [[laryssadias.farmacia@gmail.com](mailto:laryssadias.farmacia@gmail.com)]<sup>1</sup>

**Milena Conrado Santaroni** [[milenaconradosantaroni@gmail.com](mailto:milenaconradosantaroni@gmail.com)]<sup>1</sup>

**Rodrigo de Oliveira Vinas** [[rodrigooliveira600.rd@gmail.com](mailto:rodrigooliveira600.rd@gmail.com)]<sup>1</sup>

**Beatriz Ferreira de Carvalho Patrício** [[beatriz.patricio@unirio.br](mailto:beatriz.patricio@unirio.br)]<sup>2</sup>

<sup>1</sup>IFRJ/CReal – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro – *Campus Realengo* – Discente - Farmácia

<sup>2</sup>UNIRIO - Departamento de de Ciências Fisiológicas, Instituto Biomédico da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio), Rio de Janeiro – Docente

### **RESUMO**

Em 2019, na China, foi confirmado o primeiro caso de uma nova doença, a COVID-19, causada por um novo vírus, denominado SARS-CoV-2, que se espalhou rapidamente por todo o mundo e chegou ao Brasil em fevereiro de 2020, causando uma crise de saúde pública sem precedentes. Embora diferentes classes terapêuticas tenham surgido como possíveis tratamentos para a doença, ainda não há evidências científicas sobre medicamentos verdadeiramente eficazes contra a COVID-19. Junto a isso, estudos relatam que o SARS-CoV-2 é capaz de causar complicações no sistema cardiovascular devido a atuação na Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2). Desta forma, a presente revisão busca avaliar os principais tratamentos propostos para a COVID-19 através de uma busca sistemática de estudos clínicos, randomizados ou não, na base de dados Pubmed, publicados de 1 janeiro de 2020 a 7 de junho de 2020, e averiguar possíveis impactos dos mesmos na função cardíaca. Na revisão, após aplicação dos critérios de exclusão, foram avaliados por completo um total de oito artigos, dos quais somente dois realizavam a avaliação cardíaca dos pacientes, possivelmente, em razão da utilização de fármacos já conhecidos por causarem cardiotoxicidade, como a cloroquina ou hidroxicloroquina. Foi possível observar os danos cardíacos gerados aos pacientes infectados pela COVID-19, assim como o risco aumentado de prognóstico negativo para aqueles com doenças preexistentes, principalmente, hipertensos e com doenças coronarianas. Dessa forma, o presente artigo alerta para a importância de estudos clínicos mais detalhados e avaliação completa dos efeitos adversos desses tratamentos nas condições cardiovasculares.

**PALAVRAS-CHAVE:** COVID-19; Tratamentos; Efeitos adversos; Função cardíaca; SARS-CoV-2.

### **ABSTRACT**

*In the year 2019, in China, the first case of a unique disease, COVID-19, caused by a new virus called SARS-CoV-2 was confirmed and rapidly spread all over the world arriving in Brazil in 2020, causing an unprecedented public health crisis. Although different drugs arise as a possible treatment for the disease, there is still no scientific evidence about no medication truly efficient against COVID-19. Nevertheless, studies show that SARS-CoV-2 is capable to cause*

*cardiovascular system collapse by the interaction with Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2). Therefore, this review has the intention to evaluate the main proposed treatments against COVID-19 throughout a systematic search in clinical studies, randomly or not, in Pubmed Database published from January 1st to June 7th, 2020, and investigate possible impacts of the treatment in cardiac function. In the review, after applying the excluding criteria, a total of eight articles were thoroughly analyzed. Out of those, only two had performed a cardiac evaluation in patients, probably due to the usage of drugs already known to cause cardiotoxicity, as chloroquine or hydroxychloroquine. Cardiac damages were possible to be observed in patients infected by COVID-19, as well as the increased risk of negative prognosis to those with pre-existing diseases, mainly, hypertension and individuals with coronary conditions. Hence, this research alerts to the importance of more detailed clinical studies and complete evaluation of adverse effects of these treatments in cardiovascular conditions.*

**KEYWORDS:** COVID-19; Treatments; Adverse effects; Cardiac function; SARS-CoV-2.

## INTRODUÇÃO

No dia 26 de dezembro de 2019, foi relatado o primeiro caso de COVID-19 no Hospital Central de Wuhan, na cidade de Wuhan, na China (OPAS, 2020). Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou pandemia devido ao aumento exponencial de casos que vinham ameaçando a saúde pública global (OPAS, 2020). Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), foram confirmados, no mundo, 127.877.462 casos de COVID-19 e 2.796.561 óbitos até 31/03/2021 (OPAS, 2020). Já segundo dados do Ministério da Saúde, no Brasil, foram confirmados 12.658.109 casos e 317.646 óbitos pela COVID-19 até 31 de março de 2021. A doença é causada pelo vírus denominado SARS-CoV-2, conhecido assim por causar a Síndrome Respiratória Aguda Grave. Este vírus pertence à família Coronaviridae, sendo, por isso, considerado um zoonótico (HASÖKSÜZ; KILIÇ; SARAÇ, 2020).

O primeiro surto relacionado a essa família foi relatado na China, tendo início na província de Guangdong, durante o inverno de 2002 a 2003. A doença causada pelo vírus foi descrita, na época, como uma forma incomum e mortal de pneumonia, sendo caracterizada por uma Síndrome Respiratória Aguda Grave, a qual proporcionou a denominação "SARS-CoV" ao vírus (HASÖKSÜZ; KILIÇ; SARAÇ, 2020). Esta síndrome se espalhou rapidamente causando surtos em alguns países, como Vietnã, Cingapura e Canadá, entre outros (HASÖKSÜZ; KILIÇ; SARAÇ, 2020). No período dessas manifestações, foram desenvolvidas estratégias de tratamentos *off-label* para combater as infecções relacionadas a este coronavírus, as quais contavam com a utilização de antivirais inibidores da protease, como o lopinavir e ritonavir, e inibidores da RNA polimerase, como ribavirina. Além disso, foram utilizados interferons, que tem atividade antiviral e imunomoduladora, e inibidores da ciclofilina. Alguns estudos também utilizaram terapias com anticorpos monoclonais e plasma convalescente (DE WIT *et al.*, 2016; NASCIMENTO JUNIOR *et al.*, 2020). Entretanto, essas estratégias apresentaram alguns efeitos indesejáveis, como disfunções hematológicas, dermatológicas, neurológicas, imunológicas, gastrointestinais, pulmonares, oculares, renais e cardiovasculares, os quais precisam ser devidamente avaliados (ZHU *et al.*, 2020; SULKOWSKI *et al.*, 2011; FALZARANO *et al.*, 2013; BEJAN-ANGOULVANT *et al.*, 2019).

Alguns estudos relataram que o SARS-CoV tem como receptor alvo a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e interage através da proteína S, conhecida como "Spike", que possui alta afinidade por essa enzima, presente em pneumócitos tipo 1 e tipo 2, enterócitos do intestino delgado, bem como células do músculo liso arterial e cardiomiócitos, sendo essa

interação, portanto, capaz de causar lesões não só no tecido pulmonar, mas também alterações cardiovasculares (HASÖKSÜZ; KILIÇ; SARAÇ, 2020; MARCHIANO *et al.*, 2021). Esse mesmo mecanismo foi identificado no SARS-CoV-2, que também expressa a proteína S (HASÖKSÜZ; KILIÇ; SARAÇ, 2020). Oudit *et al.* (2009) descreveram que pacientes infectados pelo SARS-CoV, devido a essa interação, sofrem uma variação cardíaca que culmina em disfunções sistólicas e diastólicas, arritmias e até óbito. Da mesma forma, o SARS-CoV-2, devido à infecção respiratória aguda grave e o processo inflamatório fruto da doença, pode causar miocardites virais que levam a complicações cardíacas mais severas (ROCCO *et al.*, 2020). Desse modo, o sistema cardiovascular é bastante afetado por tais condições e, muitas vezes, é o responsável por complicações e mortalidade de pacientes. Um dos agravamentos comuns que ocorrem em situações de danos ao tecido miocárdico é o prolongamento do intervalo QT, que também é impulsionado pela miocardite provocada pela infecção viral. Esse é um dado presente no eletrocardiograma e representa o tempo entre o início do complexo QRS e o final da onda T, sinais do eletrocardiograma que representam a despolarização e repolarização ventricular, respectivamente (FERNANDES *et al.*, 2019; GUYTON, 2001). Entretanto, quando esse intervalo se torna longo, ou seja, superior a 500 ms, há um risco aumentado de *torsades de points*, que é uma forma grave de arritmia cardíaca (ISBISTER; PAGE, 2013; GUYTON, 2001). Outros estudos relatam que há um risco maior de progressão da doença para a forma mais grave em pessoas com alguma predisposição às doenças cardíacas e hipertensas (ZHOU *et al.*, 2020). Isso ressalta a necessidade de maiores avaliações dos efeitos desses medicamentos no sistema cardiovascular.

Ainda não há evidências de um tratamento eficaz e específico para a infecção causada pelo SARS-CoV-2. Embora diferentes classes terapêuticas estejam sendo testadas contra a doença, a disponibilidade de informações relacionadas aos medicamentos, bem como questões referentes ao tempo de melhora clínica, eventos adversos, interações medicamentosas e alimentares e taxa de mortalidade, tornam este caso bastante desafiador (NASCIMENTO JUNIOR *et al.*, 2020). Portanto, a relação da progressão da COVID-19 com questões cardíacas e os potenciais riscos de cardiotoxicidades dos medicamentos propostos para tratamento da doença vêm sendo vistos como um desafio para a comunidade científica em geral. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo avaliar os principais tratamentos para a COVID-19 e seus possíveis impactos na função cardíaca dos pacientes, buscando justificar a necessidade de mais estudos acerca do tema, uma vez que esses achados podem contribuir para a tomada de decisões dos profissionais de saúde na prática clínica.

## METODOLOGIA

Foi realizada uma busca sistemática na base de dados Pubmed com os descritores “treatment AND coronavirus” e “treatment AND coronavirus AND safety”. Como critérios de inclusão para a busca, foram considerados os seguintes fatores: os estudos deveriam ter seguido um ensaio clínico controlado, podendo ser ou não randomizado, e publicados de 1 de janeiro de 2020 a até 07 de junho de 2020. Após a leitura dos títulos e resumos, foram aplicados os critérios de exclusão.

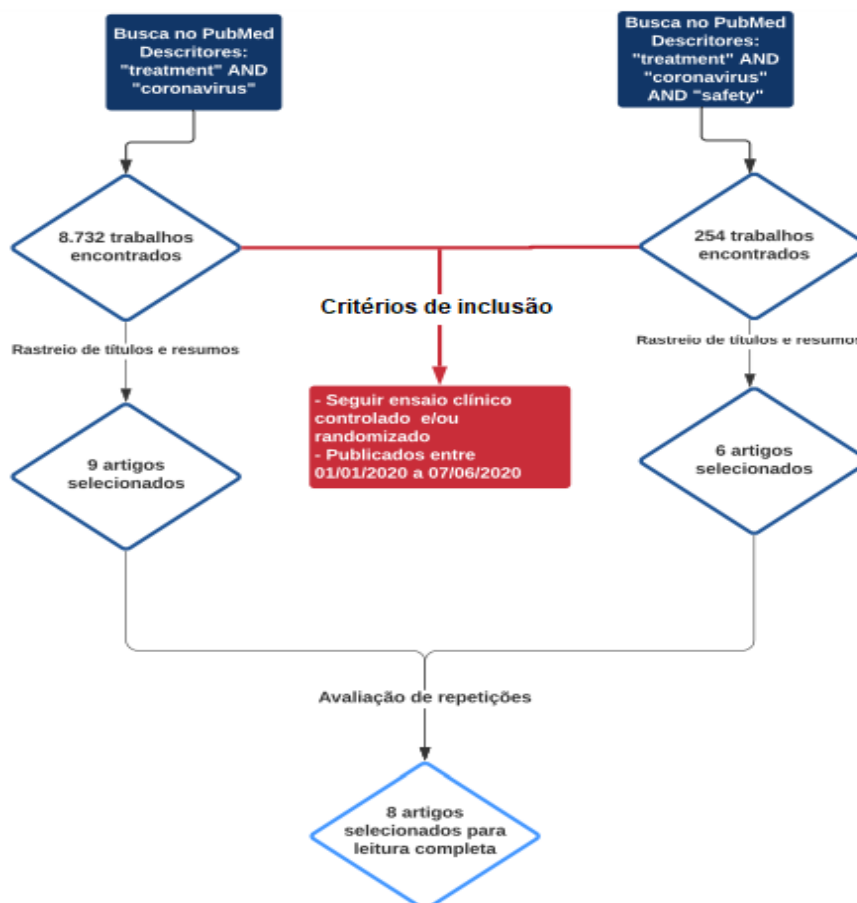
Dessa maneira, foram excluídos estudos de revisão bibliográfica, bem como quaisquer outros tipos de estudos observacionais, como ecológico, de coorte, transversal e caso controle, além de quaisquer outros estudos ou relatórios em saúde que não seguissem um ensaio clínico controlado, randomizado ou não. Para uma melhor e mais ampla avaliação de toda a literatura, não foram aplicados filtros de idiomas. Todos os textos selecionados foram avaliados por

completo. O presente estudo utilizou as Diretrizes e Procedimentos dos Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Resultados:

Este estudo buscou realizar uma avaliação das principais implicações cardíacas decorrentes dos tratamentos propostos na literatura para a COVID-19, além de trazer à tona a importância da avaliação de parâmetros cardíacos para futuros estudos clínicos que propõem tratamento farmacológico, e não apenas para os que já apresentam efeitos cardiopéculos conhecidos, considerando que lesões cardíacas são complicações inerentes à própria doença. Dessa forma, utilizando os descritores "treatment AND coronavirus", foram encontrados 8732 artigos e, após a aplicação dos critérios de inclusão, foram selecionados nove. Já ao aplicar os descritores "treatment AND coronavirus AND safety", foram encontrados 254 artigos, inicialmente, e seis deles foram incluídos. Entretanto, excluindo as repetições, foram avaliados um total de oito (Figura 1).



**Figura 1:** Busca sistemática.

**Fonte:** Elaborado pelos autores.

## AVALIAÇÃO DOS PRINCIPAIS TRATAMENTOS UTILIZADOS PARA A COVID-19: RISCOS NA FUNÇÃO CARDÍACA E NECESSIDADE DE ESTUDOS DETALHADOS...

Desses, cinco avaliavam a hidroxicloroquina e/ou cloroquina combinada ou não com azitromicina, ceftriaxona e/ou oseltamivir, um avaliou o remdesivir, e dois estudos analisaram a combinação de lopinavir-ritonavir em associação ou não com ribavirina e interferon-beta. Entretanto, do total de oito artigos encontrados, apenas dois (que utilizaram a cloroquina ou hidroxicloroquina como tratamento) buscaram avaliar parâmetros cardíacos dos pacientes durante os testes, e os demais não realizaram essa avaliação (Tabela 1).

**Tabela 1:** Estudos inseridos na revisão sistemática para construção do trabalho. N: Número de pacientes inseridos no estudo.

Autor	Título	N	Avaliação Cardíaca
Cao <i>et al.</i> (2020)	<i>A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19</i>	199	Não
Molina <i>et al.</i> (2020)	<i>No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection</i>	11	Sim
Chen <i>et al.</i> (2020)	<i>A Pilot Study of Hydroxychloroquine in Treatment of Patients With Moderate COVID-19</i>	30	Não
Borba <i>et al.</i> (2020)	<i>Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial</i>	81	Sim
Hung <i>et al.</i> (2020)	<i>Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial</i>	127	Não
Huang <i>et al.</i> , (2020)	<i>Treating COVID-19 with Chloroquine</i>	22	Não
Wang <i>et al.</i> (2020)	<i>Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial</i>	237	Não
Tang <i>et al.</i> (2020)	<i>Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial</i>	150	Não

**Fonte:** Elaborado pelos autores.

No estudo de Molina *et al.* (2020), em que onze pacientes hospitalizados receberam hidroxicloroquina (600 mg por dia por 10 dias) e azitromicina (500 mg no dia 1 e 250 mg do

dia 2 ao 5), houve a descontinuação do uso desta combinação em um paciente após quatro dias desde o início do tratamento devido ao prolongamento do intervalo QT (405 ms antes do tratamento para 460 ms e 470 ms depois de 4 dias de tratamento). Além desse, no trabalho desenvolvido por Borba *et al.* (2020), 81 pacientes internados com COVID-19 foram incluídos e randomizados em dois grupos para receber, por via oral, cloroquina de alta dosagem (600 mg duas vezes ao dia por 10 dias) ou de baixa dosagem (450 mg duas vezes ao dia no dia zero; 450 mg uma vez ao dia do dia um ao dia quatro e apenas placebo do dia cinco ao dia nove). Todos os pacientes do estudo receberam azitromicina; já a frequência de uso de oseltamivir foi de 86,8% e 92,5% nos grupos de baixa e alta dosagem, respectivamente. Diversos eventos cardíacos foram associados à alta dosagem de cloroquina em combinação com azitromicina, além de complicações cardíacas inerentes à própria doença. Mais de 15% dos pacientes do estudo apresentaram um prolongamento do intervalo QT maior do que 500 ms, além disso, 2,7% dos pacientes do grupo de alta dosagem de cloroquina apresentaram taquicardia ventricular, condição facilitada pelo aumento do intervalo QT, e 7,7% apresentaram miocardite. A suspeita de miocardite se deu pela elevação dos níveis de creatinina fosfoquinase (CK) e creatinina quinase – MB (CKMB), uma vez que essas, por sua vez, estavam aumentadas em 39,4% e 38,4% dos pacientes, respectivamente. Além disso, o aumento da CK foi mais comum no grupo de alta dosagem do que no grupo de mais baixa dosagem. Essas proteínas encontravam-se aumentadas desde o primeiro dia de internação, sugerindo, portanto, miocardite relacionada ao SARS-CoV-2. Ademais, cinco pacientes com doença coronariana preliminar foram incluídos no ensaio e, desses, três vieram a óbito. Nesse estudo, diversas outras funções cardíacas foram avaliadas, bem como as complicações associadas à infecção pelo SARS-CoV-2. Uma limitação deste estudo tratou-se do momento da randomização, no qual pacientes mais idosos ou com doenças cardíacas foram designados para o grupo de mais alta dosagem. Além disso, a amostra de tamanho reduzido também foi considerada um fator limitante para esse trabalho.

Em todos os outros estudos encontrados na análise sistemática não foi avaliado nenhum parâmetro cardíaco dos pacientes, o que, como observado nos resultados alcançados, é importante devido ao surgimento de lesões no miocárdio que elevam o risco de cardiotoxicidade, sendo esse um problema inerente à própria doença. Entretanto, algumas constatações importantes e que corroboram com os estudos de Molina *et al.* (2020) e Borba *et al.* (2020) foram encontradas. A exemplo disso, é possível ressaltar o trabalho desenvolvido por Hung *et al.* (2020) que, apesar de não realizar uma avaliação cardiovascular direta nos paciente, destaca o grande número de pessoas com comorbidades cardíacas internadas no hospital, principalmente com doença coronariana e hipertensão, as quais estavam suscetíveis ao perigo do uso de algumas medicações que poderiam causar o prolongamento do intervalo QT, o que culminaria em uma bradicardia grave e até um bloqueio átrio ventricular e parada cardíaca. Dessa forma, o estudo de Hung *et al.* (2020) aponta para que medicamentos que tenham esse efeito adverso devam ser utilizados com mais cautela nesses pacientes. Além disso, este trabalho também desenvolveu uma avaliação laboratorial dos pacientes incluídos e foi possível observar um aumento da Proteína C Reativa (PCR) em todos os pacientes positivos para COVID-19, tanto do grupo controle quanto do grupo tratado em pelo menos quatro vezes. Esse achado pode indicar lesão cardíaca associada a infecção pelo SARS-CoV-2, uma vez que o aumento da PCR ocorre durante a exagerada resposta inflamatória ocorrida no curso da infecção pelo vírus, podendo culminar em complicações cardíacas e até óbitos (COSTA *et al.*, 2020). Em trabalho de Guo *et al.*, (2020) os níveis plasmáticos aumentados de PCR se correlacionaram de maneira positiva e linear com os níveis elevados de troponina cardíaca, sugerindo, portanto, que a lesão miocárdica pode estar associada à patogênese inflamatória provocada pela doença e que a quantificação de PCR pode auxiliar nas avaliações sendo um importante marcador. Outros estudos também realizaram diversas associações ao

elevado nível plasmático de PCR e riscos cardíacos associados (SILVA *et al.*, 2012; BEATTIE *et al.*, 2003; ZOURIDAKIS *et al.*, 2004).

Já a pesquisa realizada por Wang *et al.* (2020) ressalta, assim como a de Hung *et al.* (2020), as comorbidades mais comuns para o agravamento da COVID-19, sendo as duas principais a doença coronariana e a hipertensão. Dessa forma, percebe-se a importância de uma avaliação de segurança cardiológica de todos os tratamentos propostos para a COVID-19 nesses pacientes. A Tabela 2 realiza uma síntese das doenças preexistentes à infecção por SARS-CoV-2 e das alterações laboratoriais mais comuns nos estudos inseridos.

Como é possível observar nessa tabela, a maioria dos estudos avaliados apresentavam como principal fator de risco a hipertensão (Wang *et al.* 2020, Hung *et al.* 2020 e Borba *et al.* 2020). A doença coronariana também é, em quatro dos oito artigos analisados, uma das três principais comorbidades dos pacientes internados, o que indica maior severidade da doença em pacientes com essas condições - o que, por sua vez, ressalta a importância da avaliação para os tratamentos indicados. Além disso, a observação do aumento das proteínas marcadoras de lesão cardíaca também ocorre em grande proporção em estudos aqui avaliados (Tabela 2), indicando que essa lesão está associada à infecção pelo SARS-CoV-2. Da mesma forma, os trabalhos de Hung *et al.* (2020) e Borba *et al.* (2020) evidenciam o elevado valor de PCR, o que indica risco cardíaco aumentado (GUO *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2012).

**Tabela 2:** Dados laboratoriais e comorbidades mais comuns associadas à COVID-19 encontradas na análise sistemática (somente cinco dos oito estudos incluídos na Tabela 1 fizeram essas observações)

Estudo	Hipertensão (%)	Doença coronariana (%)	Creatinina quinase aumentada (%)	Creatinina quinase MB aumentada (%)	PCR (mg/dL média)
Tang <i>et al.</i> (2020)	14,0 (21 de 150)	-	-	-	-
Wang <i>et al.</i> (2020)	43,2 (102 de 236)	7,2 (17 de 236)	17,0 (36 de 208)	-	-
Hung <i>et al.</i> (2020)	28,3 (36 de 127)	7,9 (10 de 127)	-	-	3,0
Borba <i>et al.</i> (2020)	45,5 (25 de 55)	9,1 (5 de 55)	39,4 (13/33)	38,4 (10 de 26)	8.5

Cao <i>et al</i> (2020)	-	-	13,4 (26 de 199)	-	-
----------------------------	---	---	------------------	---	---

**Fonte:** Elaborado pelos autores.

## DISCUSSÃO:

Os estudos clínicos controlados e/ou randomizados apresentam melhor evidência científica e servem como referência para tomada de decisões por profissionais da saúde quanto ao uso racional de medicamentos. Esses estudos são importantes para identificar possíveis efeitos adversos no uso de um tratamento (REIS *et al.*, 2008; MOHER *et al.*, 2001). No caso dos tratamentos sugeridos para a COVID-19, foi possível observar que, na data da presente pesquisa, havia poucos estudos clínicos controlados e/ou randomizados disponíveis na literatura para possíveis tratamentos para a doença. Além disso, dentre esses, uma pequena parcela avaliou os parâmetros cardíacos dos pacientes e, aqueles que o faziam, estavam relacionados a fármacos que já acarretam alterações cardíacas conhecidas, como foi o caso dos estudos que envolvem cloroquina ou hidroxicloroquina. Ainda assim, na presente pesquisa, apenas dois estudos controlados e/ou randomizados realizaram essas avaliações. Entretanto, ressalta-se que já é de conhecimento que os pacientes acometidos pela COVID-19 com alguma cardiopatia estão mais suscetíveis ao agravamento da doença, que por si já possui capacidade de gerar danos cardíacos (HUANG *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020).

Na Tabela 2, foi possível observar as comorbidades e complicações mais comuns no curso da COVID-19 nos estudos avaliados na revisão. É válido salientar que todos esses estudos avaliaram pacientes em estado agravado da doença, internados em UTI ou em enfermarias de hospitais. Portanto, pode-se observar que a hipertensão é, provavelmente, a doença preexistente mais relacionada ao prognóstico negativo da doença. Além disso, a doença coronariana também foi vista em todos os estudos como um dos três principais fatores de risco de agravamento da COVID-19. Dessa forma, percebe-se a influência de alterações crônicas cardiovasculares na progressão da patologia causada pelo vírus SARS-CoV-2. Isso enfatiza a importância das avaliações cardíacas antes e depois do início de testes para qualquer tratamento.

Avaliando os marcadores cardíacos CK, CK-MB e PCR, também expostos na Tabela 2, foi possível perceber que, dentre os estudos que realizaram tais observações, muitos deles se encontravam alterados. Os trabalhos associaram essas alterações à própria COVID-19, visto que os pacientes já apresentavam essas disfunções antes do início de qualquer tratamento, sugerindo lesões cardíacas provocadas pelo SARS-CoV-2. Isso evidencia, também, a importância das avaliações já sugeridas pela revisão. Entretanto, quando se considera a Tabela 1, observa-se a falta desse tipo de informação na comunidade científica.

Muitos trabalhos disponíveis na literatura mostram resultados semelhantes aos riscos trazidos pelas comorbidades, bem como em relação à progressão potencialmente cardíaca da doença. O trabalho de Zhou *et al.* (2020) buscou explorar fatores de risco de óbitos em pacientes hospitalizados diagnosticados com COVID-19 e descrever o curso clínico dos sintomas. No estudo, foi possível observar que doença coronariana e hipertensão estavam entre as comorbidades mais frequentes, sendo a primeira 24 vezes mais comum no grupo de não sobreviventes em relação ao grupo de sobreviventes. Além disso, essa análise demonstrou que a insuficiência cardíaca consistia em uma das complicações mais recorrentes. Quase metade dos pacientes internados avaliados apresentavam hipertensão ou doença



coronariana, ou ambas. Por fim, foi observado, também, no grupo de não sobreviventes, o aumento da troponina I (ZHOU *et al.*, 2020), marcador de lesão cardíaca que está associado ao infarto e insuficiência cardíaca (ANTMAN *et al.*, 1996). Da mesma forma, no trabalho de Huang *et al.* (2020), foi possível observar o aumento dessa mesma enzima associada a lesão cardíaca em 12% dos pacientes internados com COVID-19 até 2 de janeiro de 2020. Já é de conhecimento geral que complicações cardíacas em pacientes com pneumonias é algo comum. Situações clínicas, como infarto de miocárdio, arritmias e insuficiência cardíaca ocorrem como fatores de progressão de pneumonias, assim como a existência de doenças cardiovasculares preexistentes, como doença coronariana e hipertensão, também são fatores de risco (CANGEMI *et al.*, 2016; SHEBL *et al.*, 2015; ALDÁS *et al.*, 2016). Dessa forma, avaliando as semelhanças entre as demais pneumonias e a causada pelo vírus SARS-CoV-2, era de se esperar que a COVID-19 também pudesse elevar os riscos de danos cardíacos em pacientes saudáveis ou não, assim como o risco de mau prognóstico em pacientes com doenças preexistentes, especialmente, aquelas que atingem o sistema cardiovascular. Portanto, esses estudos também corroboram com o fato de que distúrbios cardiovasculares preexistentes possam auxiliar no curso da doença, assim como os provocados pelo próprio SARS-CoV-2.

A comunidade científica pôde observar as complicações cardíacas mais comuns no curso da COVID-19 e muitos desses prognósticos negativos foram associados ao vírus diretamente, além de situações clínicas inflamatórias geradas pelo sistema imunológico do hospedeiro. O estudo de Guo *et al.* (2020), com 187 pacientes, mostrou que um curso comum da doença é a miocardite. Esse tipo de inflamação pode acarretar em finalidades cardíacas negativas, como prolongamento do intervalo QT, arritmias, fibrilação ventricular e morte súbita. Esse mesmo estudo mostrou também que os pacientes que apresentavam troponina I aumentada estavam mais propensos a arritmias. O aumento desse importante marcador de lesão cardíaca se encontrava ainda mais elevado em pacientes com comorbidades, principalmente, os hipertensos. Em outra pesquisa, desenvolvida por Kunal *et al.* (2020), diversos achados de eletrocardiograma relacionados à COVID-19 foram encontrados, tais como taquicardia sinusal, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, fibrilação ventricular e bradicardia sinusal. Neste trabalho, a ocorrência de lesão cardíaca aguda foi de 25,9% dos pacientes e as complicações cardiovasculares mais comuns observadas por imagem ou outros métodos foram o choque cardiogênico e insuficiência cardíaca. Este estudo encontra como principais alterações de eletrocardiograma o prolongamento do intervalo QT e arritmias. O trabalho de Wang *et al.* (2020) é outra pesquisa que mostra que quadros de arritmias também podem surgir como complicações comuns da COVID-19. Dessa forma, como já supracitado, as situações clínicas inerentes à própria doença são diversas e podem levar a um prognóstico negativo da mesma, especialmente perante ao parâmetro cardiovascular, ainda mais se a terapia medicamentosa for inadequada. Dessa forma, quando é feita a análise do perfil de comorbidade dos pacientes, percebe-se a necessidade de uma importância ainda maior de avaliações corretas e detalhadas sobre o manejo farmacológico. Diversos outros estudos associaram a miocardite e outras lesões cardíacas à COVID-19 (DENG, 2020; FERNANDEZ, 2020; MAVROGENIS, 2020; MARCHIANO, 2021).

Atualmente, há um debate científico sobre quais seriam os mecanismos de lesão cardíaca ocorridos durante o desenvolvimento da COVID-19. Entretanto, ainda não se sabe ao certo se a lesão é causada direta ou indiretamente pelo vírus. Sabe-se que, durante o curso da doença, uma tempestade de citocinas ocorre, e que, por sua vez, pode levar a lesões em diversos órgãos, inclusive no coração (YE; WANG; MAO, 2020; WANG, 2021). Todavia, mecanismos de lesão direta foram levantados como hipótese na literatura, e, do ponto de vista taxonômico, trabalhos publicados mostram que o SARS-CoV, causador do SARS em 2002,

apresenta mecanismos direto de lesão cardíaca através do receptor ECA-2 (OUDIT, 2009). Como o SARS-CoV-2 apresenta uma taxonomia semelhante ao anterior, foram propostos mecanismos de lesão diretamente ao tecido miocárdico e células cardíacas (MARCHIANO, 2021; PEIGH, 2020; ZHENG *et al.*, 2020). Um dos mecanismos propostos por Zheng *et al.* (2020) para o surgimento de lesões miocárdicas e maior gravidade em pacientes cardíacos e hipertensos está relacionado à ECA-2. O estudo de Peigh *et al.* (2020) realizou uma análise de uma série de dois casos, no qual os pacientes apresentaram bradicardia sinusal devido a uma disfunção do nó sinusal. Esse sugeriu que, além da tempestade de citocinas, podendo, possivelmente, gerar lesões cardíacas, o vírus SARS-CoV-2 poderia causar essa disfunção diretamente, invadindo a célula através do receptor ECA-2.

Ademais, o estudo *in vitro* de Marchiano *et al.* (2021) apontou um efeito cardíaco direto do SARS-CoV-2 no tecido através de testes utilizando dois tipos celulares: cardiomiócitos derivados de células tronco (hPSC-CMs) e células de músculo liso (hPSC-sCMs). Foi observado que o vírus infecta seletivamente os cardiomiócitos através do receptor ECA-2. Finalmente, constatou-se que a infecção dos cardiomiócitos prejudica a função eletrofisiológica e contrátil do coração, além de elevar o risco de morte celular. Os autores observaram que em altas concentrações virais ocorria a cessação dos batimentos e sinais de morte celular em 48 horas. Além disso, diversos fatores virais foram observados dispersos no citoplasma das células infectadas, os quais sugerem tropismo viral pelos cardiomiócitos. Essas células cardíacas foram testadas com concentrações de receptores ECA-2 diminuídas e foi observado que, mesmo com cargas virais mais elevadas, a morte celular foi evitada e os achados referentes à entrada viral nas células não foram encontrados. A partir daí, a hipótese de que o SARS-CoV-2 infecta células através desses receptores pode ser justificada. Eletrofisiologicamente, foram também encontradas alterações, uma vez que as células infectadas apresentaram taxa de batimento reduzida, amplitude de pico de despolarização inferior e velocidade de condução elétrica diminuída. Com isso, diversas alterações na geração de sinais elétricos foram observadas, sugerindo que o vírus cria um local propício para o surgimento de arritmias através de um possível prolongamento do intervalo QT. A análise fisiológica e histológica mostrou que ocorre uma diminuição da densidade de cardiomiócitos, sua diferenciação e desorganização, o que leva a uma redução de geração de força. Dessa forma, sugere-se que o novo coronavírus afeta diretamente as funções mecânicas e elétricas do coração *in vivo*, podendo levar a disfunções cardíacas graves.

Com isso, foi possível observar a atuação viral de maneira direta ou indireta no tecido cardíaco, gerando danos que podem acarretar em um desfecho grave e óbitos. Além disso, também foi observado o risco aumentado para aqueles pacientes que apresentam alguma doença preexistente, principalmente as com envolvimento cardíaco, sendo a hipertensão e a doença coronariana a mais citada na literatura aqui investigada. Verificou-se também que a miocardite e o prolongamento do intervalo QT foram duas das principais adversidades relacionadas ao curso da doença, as quais podem acarretar em prognóstico negativo. Todas essas evoluções cardíacas provocadas pela doença podem ser potencializadas pelo uso de fármacos que levam a efeitos adversos cardíacos. Diversos medicamentos, a título de exemplo antivirais, como lopinavir-ritonavir, antimalariais, como cloroquina e hidroxicloroquina, e antimicrobianos, como azitromicina, podem ocasionar essa mesma alteração eletrofisiológica (MARTINS *et al.*, 2015; MUGWA, 2020; SVANSTRÖM; PASTERNAK; HVIID, 2013; BORBA *et al.*, 2020). Muitos desses fármacos vêm sendo sugeridos para tratamento da COVID-19, conforme observado na Tabela 1, o que gera uma problemática, visto que os mesmos, com seus potenciais cardiotoxicos, podem atuar em sinergismo com a doença.

O estudo de Mohammed *et al.*, (2018), demonstra que o antiviral ribavirina em combinação com interferon-alfa também pode apresentar alguns efeitos adversos cardíacos, como pericardite aguda, arritmias, insuficiência cardíaca e infarto de miocárdio. Entretanto, são necessários estudos mais amplos para melhor compreensão do mecanismo e as adversidades acerca disso. Pesquisas apontam que alguns interferons podem elevar o risco de lesão cardíaca, culminando em arritmias cardíacas e outras situações clínicas (ODASHIRO *et al.*, 2002; TERAGAWA *et al.*, 1996). A exemplo disso são estudos que relatam sobre a associação de interferon peguilado com ribavirina como intervenção farmacológica para o tratamento de infecção crônica causada pelo Vírus da Hepatite C (HCV) (CONDAT *et al.*, 2006), no qual há descrições de casos de efeitos cardiovasculares em decorrência dessa terapia, sendo este um fator relevante para que a comunidade médica esteja ciente sobre esses potenciais riscos e efeitos colaterais, bem como atentar-se a necessidade de avaliação cardíaca em pacientes que, possivelmente, farão uso desse tratamento (CHOY-SHAN, 2009). Além disso, em um estudo de revisão de 44 ensaios clínicos com o uso de interferon de todos os tipos, os autores abordam sobre complicações cardiovasculares, dentre as quais foram relatadas arritmia cardíaca, cardiomiopatia dilatada e sintomas de doença isquêmica do coração, incluindo infarto do miocárdio e morte súbita. No entanto, alguns pacientes que foram afetados por essas complicações apresentavam histórico de doença arterial coronariana ou tinham recebido tratamento anteriormente com fármacos cardiotoxicos. Assim, destaca-se a relevância da avaliação cardíaca nos pacientes que fazem uso dessa medicação (SONNENBLINK *et al.*, 1991; RENAULT *et al.*, 1989).

Diversos outros relatos e estudos disponíveis na literatura também demonstram o potencial cardiotoxico do remdesivir, em que pacientes que fizeram o uso desse fármaco apresentaram bradicardia, prolongamento do intervalo QRs e QT, hipotensão, parada cardíaca, hipertensão e fibrilação ventricular (GREIN *et al.*, 2020; GUBITOSA *et al.*, 2020; MULANGU *et al.*, 2019; WANG *et al.*, 2020). O remdesivir apresenta uma forma semelhante a adenosina (REINA, 2020) que, por sua vez, causa um bloqueio atrioventricular, prolongando o período refratário, o que pode ser um indicativo para as adversidades supracitadas (HUME; GRANT, 2014). Além do remdesivir, a combinação antiviral lopinavir/ritonavir, muito utilizada e testada em pacientes diagnosticados com COVID-19, também pode apresentar efeitos deletérios às funções cardíacas. Alguns estudos relatam que essa combinação pode levar ao prolongamento do intervalo QT e bradicardia. É importante ressaltar que lopinavir/ritonavir são inibidores de algumas enzimas do citocromo P450 (CYPs), o que resulta em um aumento da biodisponibilidade de alguns fármacos quando são associados ao tratamento e no prolongamento do intervalo QT (AUDREY *et al.*, 2020; BEYLS *et al.*, 2020; LIMSRENG *et al.*, 2016; NAKSUK; LAZAR; PEERAPHATDIT, 2020).

Além disso, foi possível observar nos resultados aqui apresentados o comum uso de alguns medicamentos para tratamento da COVID-19, como a azitromicina, principalmente, associada a cloroquina ou hidroxicloroquina (MOLINA *et al.*, 2020; BORBA *et al.*, 2020). Alguns estudos desaconselham a utilização dessa combinação devido aos efeitos cardiotoxicos sinérgicos que podem ocorrer, uma vez que esses fármacos podem causar o prolongamento do intervalo QT (MUBAGWA, 2020; GUANGDON, 2020; BORBA *et al.*, 2020). Além disso, a revisão de Martins *et al.* (2015) já apresentava os possíveis efeitos cardiotoxicos dos macrolídeos, como a azitromicina, em pacientes idosos, uma vez que o fármaco apresentou capacidade de induzir o prolongamento do intervalo QT, culminando em arritmias ventriculares graves e morte súbita. No estudo de Svanström, Pasternak e Hviid (2013), com mais de um milhão de pessoas inseridas, verificou-se um aumento significativo dos riscos cardiovasculares quando comparado ao grupo que utilizou azitromicina em relação aos que não utilizaram antibióticos. Dessa forma, é importante destacar os riscos pró-arritmogênicos desse fármaco. O trabalho

de Mabagwa (2020) salienta os efeitos adversos cardíacos provocados pela cloroquina/hidroxicloroquina, principalmente em relação ao prolongamento do intervalo QT, podendo causar arritmias cardíacas, bradicardia e, em alguns casos mais graves, até morte súbita. O trabalho também ressalta que a utilização desse fármaco em concomitância com outros que possuam esse mesmo efeito adverso pode ser arriscada devido as suas capacidades sinérgicas. O trabalho de Borba *et al.* (2020) alerta também para o uso de oseltamivir, uma vez que o mesmo possui ação eletrofisiológica e, da mesma forma, a associação pode causar algum dano relacionado. Desse modo, o presente estudo adverte para o uso de fármacos com efeitos adversos eletrofisiológicos cardíacos concomitantemente, especialmente em pacientes com COVID-19 agravada com ou sem comorbidades relacionadas.

Portanto, a partir da análise dos achados aqui descritos, é possível observar que muitos medicamentos que vêm sendo testados como protocolo clínico contra a COVID-19 mostram-se potencialmente cardiotóxicos. Isso trata-se de um agravamento que requer uma atenção especial tanto por parte da comunidade científica quanto de profissionais da saúde, uma vez que a própria doença é capaz de afetar as funções cardíacas dos indivíduos acometidos, bem como agravar o quadro daqueles que já possuem comorbidades cardiovasculares preexistentes. Sendo assim, torna-se imprescindível a avaliação na prática e incentivo a estudos clínicos capazes de avaliar os parâmetros cardiovasculares dos pacientes quanto ao uso desses medicamentos.

## CONCLUSÃO

A pandemia da COVID-19 foi considerada uma das mais graves de todos os tempos. Com isso, a busca por um tratamento eficaz torna-se essencial. Por meio do levantamento bibliográfico feito por esse trabalho, observou-se que poucos são os estudos realizados através de testes clínicos randomizados. Desses, apenas dois avaliavam o impacto na função cardíaca, mesmo sabendo-se que o vírus SARS-CoV-2 atua na ECA2 e que os pacientes com comorbidades cardíacas são considerados pacientes de risco para essa doença. Assim, essa revisão alerta para a importância de estudos clínicos mais detalhados e a avaliação completa do efeito desse tratamento nas condições cardiovasculares.

## REFERÊNCIAS

- ALDÁS, Irene *et al.* Early and late cardiovascular events in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. **Archivos de Bronconeumología (English Edition)**, Espanha, v. 56, n. 9, p. 551-558, set. 2020.
- ANTMAN, E. M. *et al.* Cardiac-Specific Troponin I Levels to Predict the Risk of Mortality in Patients with Acute Coronary Syndromes. **New England Journal of Medicine**, v. 335, n. 18, p. 1342–1349, 31 out. 1996.
- AUDREY, F. *et al.* Spontaneous reported cardiotoxicity induced by lopinavir/ritonavir in COVID-19. An alleged past-resolved problem. **International Journal of Cardiology**, out. 2020.
- BEATTIE, M. S. *et al.* C-reactive protein and ischemia in users and nonusers of  $\beta$ -blockers and statins: Data from the heart and soul study. **Circulation**. [S.l.], v. 107, n. 2, p. 245–250, 21 jan. 2003.
- BEYLS, C. *et al.* Lopinavir-Ritonavir Treatment for COVID-19 Infection in Intensive Care Unit: Risk of Bradycardia. **Circulation: Arrhythmia and electrophysiology NLM (Medline)**, , 1 ago.

2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7446985/>>. Acesso em: 19 nov. 2020

BORBA, M. G. S. *et al.* Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. **JAMA network open**, v. 3, n. 4, p. e208857, 24 abr. 2020.

CANGEMI, Roberto *et al.* Relation of cardiac complications in the early phase of community-acquired pneumonia to long-term mortality and cardiovascular events. **The American journal of cardiology**, v. 116, n. 4, p. 647-651, 2015.

CAO, Bin *et al.* A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. **New England Journal Of Medicine**, China, v. 382, n. 19, p. 1787-1799, 7 maio 2020.

CHEN, Jun *et al.* A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. **Journal Of Zhejiang University**, China, v. 2, n. 49, p. 215-219, maio 2020.

CHOY-SHAN, Alana; BEREZOVSKAYA, Sabina; ZINN, Andrew; SEDLIS, Steven P.; BINI, Edmund J.. Nonischemic cardiomyopathy related to pegylated interferon and ribavirin. **European Journal Of Gastroenterology & Hepatology**, New York, v. 21, n. 12, p. 1438-1440, dez. 2009.

COSTA, I. B. S. da S. *et al.* **The heart and COVID-19: What cardiologists need to know** **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. São Paulo, Arquivos Brasileiros de Cardiologia, , 1 maio 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.36660/abc.20200279>>.

CONDAT, Bertrand *et al.* Fatal cardiomyopathy associated with pegylated interferon/ribavirin in a patient with chronic hepatitis C. **European Journal Of Gastroenterology & Hepatology**, Bry-Sur-Marne, v. 18, n. 3, p. 287-289, mar. 2006.

DE WIT, E. *et al.* SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, n. 8, p. 523–534, 27 ago. 2016.

GALVÃO, Taís Freire; PANSANI, Thais de Souza Andrade; HARRAD, David. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 335-342, 2015. Disponível em <[http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-49742015000200017&lng=pt&nrm=iso](http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742015000200017&lng=pt&nrm=iso)>. acessos em 16 fev. 2021.

GREIN, Jonathan *et al.* Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. **The New England Journal Of Medicine**. La Paz, v. 382, n. 24, p. 2327-2336. 11 jun. 2020.

GUBITOSA, J. C. *et al.* Marked Sinus Bradycardia Associated With Remdesivir in COVID-19. **JACC: Case Reports**. New Jarsey, v. 2, n. 14, p. 2260–2264, 18 out. 2020.

HASÖKSÜZ, M.; KILIÇ, S.; SARAÇ, F. Coronaviruses and SARS-COV-2. **TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES**. Istanbul, v. 50, n. SI, p. 549–556, 21 abr. 2020.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**. Wuhan, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 15 fev. 2020.

HUME, Joseph; GRANT, August. Agentes utilizados em arritmias cardíacas. In: KATZUNG, Bertram. **Farmacologia Básica e Clínica**. 13. ed. New York: Artmed, 2014.

LIMSRENG, S. *et al.* Dyslipidemias and Elevated Cardiovascular Risk on Lopinavir-Based Antiretroviral Therapy in Cambodia. **PLOS ONE**. Phnom Penh, v. 11, n. 8, p. e0160306, 31 ago. 2016.

MARTINS, Josiane de Macêdo *et al.* Medicamentos que podem induzir prolongamento do intervalo QT utilizados por idosos em domicílio. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Belo Horizonte, v. 36, n. 2, p. 297-305, 2015.

MOHAMMED, A. Q. *et al.* Pegylated Interferon- $\alpha$  Plus Ribavirin Therapy Improves Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients With Chronic Hepatitis C Attaining Sustained Virological Response. **American Journal of the Medical Sciences**, v. 355, n. 6, p. 566–572, 1 jun. 2018.

MOHER, D. *et al.* The CONSORT statement: Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. **Lancet**, Ottawa, v. 357, p. 1191-1194, 14 abr. 2001. Disponível em: <<http://www.thelancet.com/article/S0140673600043373/fulltext>>. Acesso em: 30 mar. 2021.

MOLINA, J. M. *et al.* No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection **Medecine et Maladies Infectieuses** Elsevier Masson SAS. Paris, 1 jun. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195369/>>. Acesso em: 19 nov. 2020.

MUBAGWA, Kanigula. Cardiac effects and toxicity of chloroquine: a short update. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, Bukavu, v. 56, n. 2, p. 106057, ago. 2020.

MULANGU, S. *et al.* A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. **New England Journal of Medicine**. Democratic Republic of Congo, v. 381, n. 24, p. 2293–2303, 12 dez. 2019.

MULTICENTER COLLABORATION GROUP OF DEPARTMENT OF SCIENCE AND TECHNOLOGY OF GUANGDONG PROVINCE AND HEALTH COMMISSION OF GUANGDONG PROVINCE FOR CHLOROQUINE IN THE TREATMENT OF NOVEL CORONAVIRUS PNEUMONIA. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. **Zhonghua jiehe he huxi zazhi. Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases**, China, v. 43, n. 3, p. 185–188, 12 mar. 2020.

NAKSUK, N.; LAZAR, S.; PEERAPHATDIT, T. B. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. **European heart journal. Acute cardiovascular care**. Chicago, v. 9, n. 3, 6 maio 2020.

NASCIMENTO JUNIOR, José Adão Carvalho *et al.* SARS, MERS and SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment: a patent review. **Expert opinion on therapeutic patents**, v. 30, n. 8, p. 567-579, 2020.

ODASHIRO, K. *et al.* Arrhythmogenic and inotropic effects of interferon investigated in perfused and in vivo rat hearts influences of cardiac hypertrophy and isoproterenol. **Circulation Journal**. Japão, v. 66, n. 12, p. 1161–1167, 1 dez. 2002.

OUDIT, G. Y. *et al.* SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. **European Journal of Clinical Investigation**. Toronto, v. 39, n. 7, p. 618–625, jul. 2009.

OPAS (org.). **Folha informativa COVID-19**: escritório da opas e da oms no brasil. Escritório da OPAS e da OMS no Brasil. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em: 31 mar. 2021.

REINA, J. Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2. **Revista Espanola de Quimioterapia**. Palma, v. 33, n. 3, p. 176–179, 1 jun. 2020.

REIS, Fernando Baldy dos *et al.* A importância da qualidade dos estudos para a busca da melhor evidência. **Revista Brasileira de Ortopedia**, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 209-216, jun. 2008. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-36162008000600001>.

ROCCO, Isadora S.; GOMES, Walter J.; VICECONTE, Marcela; BOLZAN, Douglas W.; MOREIRA, Rita Simone L; ARENA, Ross; GUIZILINI, Solange. Cardiovascular involvement in COVID-19: not to be missed. **Brazilian Journal Of Cardiovascular Surgery**, São Paulo, v. 35, n. 4, p. 530-538, jul-ago. 2020. Sociedade Brasileira de Cirurgia Cardiovascular. <http://dx.doi.org/10.21470/1678-9741-2020-0224>.

SILVA, D.; LACERDA, A. P. de. Proteína C reativa de alta sensibilidade como biomarcador de risco na doença coronária. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, Lisboa, v. 31, n. 11, p. 733-745, fev. 2012.

SHEBL, R. Eman *et al.* Outcome of community-acquired pneumonia with cardiac complications. **Egyptian Journal Of Chest Diseases And Tuberculosis**, Zarig, v. 64, n. 3, p. 633-638, jul. 2015.

SONNENBLICK, Moshe; ROSIN, Arnold. Cardiotoxicity of Interferon\*. **Chest**, [S.L.], v. 99, n. 3, p. 557-561, mar. 1991.

SVANSTRÖM, H.; PASTERNAK, B.; HVIID, A. Use of Azithromycin and Death from Cardiovascular Causes. **New England Journal of Medicine**, Copenhagen, v. 368, n. 18, p. 1704-1712, 2 maio 2013.

TANG, Wei *et al.* Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. **Bmj**, China, n. 365, p. 1849, 14 maio 2020.

TERAGAWA, Hiroki; HONDO, Tatsuya; AMANO, Hajime; HINO, Fumiaki; OHBAYASHI, Makoto. Adverse Effects of Interferon on the Cardiovascular System in Patients with Chronic Hepatitis C. **Japanese Heart Journal**, Hiroshima, v. 37, n. 6, p. 905-915, 1996. International Heart Journal (Japanese Heart Journal). <http://dx.doi.org/10.1536/ihj.37.905>.

WANG, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 17 mar. 2020a.

WANG, Y. *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. **The Lancet**. Hubei, v. 395, n. 10236, p. 1569-1578, 16 maio 2020b.

ZHENG, Y. *et al.* COVID-19 and the cardiovascular system. **Nature Reviews Cardiology**. Zhengzhou, v. 17, n [S.I.], p. 259-260, 05 mar. 2020.

ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, Wuhan v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 28 mar. 2020.

ZOURIDAKIS, E. *et al.* Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. **Circulation**. [S.I.], v. 110, n. 13, p. 1747-1753, 28 set. 2004.

YE, Qing; WANG, Bili; MAO, Jianhua. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. **Journal Of Infection**, Hangzhou, v. 80, n. 6, p. 607-613, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.

WANG, R. Etoricoxib may inhibit cytokine storm to treat COVID-19. **Medical Hypotheses**, Shanghai, v. 150, p. 110557, mai. 2021.

ZHU, Zhen *et al.* Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. **Journal of Infection**, Jiangsu, v. 81, n. 1, p. e21-e23, 2020.

SULKOWSKI, M. S. *et al.* Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. **Nature reviews Gastroenterology & hepatology**, [S.I.], v. 8, n. 4, p. 212-223, 2011.

BEJAN-ANGOULVANT, T; ALEXANDRE, J. Mechanism of action and adverse effects of monoclonal antibodies. *Medicine Sciences: M/S*, Paris, v. 35, n. 12, p. 1114-1120, 2019.

FALZARANO, D. *et al.* Treatment with interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nature medicine*, [s.i.], v. 19, n. 10, p. 1313-1317, 2013.

ISBISTER, Geoffrey K.; PAGE, Colin B.. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the qt interval in clinical practice. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, v. 76, n. 1, p. 48-57, 20 jun. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.12040>.

FERNANDES, Flávia Medeiros; PAULINO, Aryelle Mayara da Silva; SEDDA, Bruna Camelo; SILVA, Eliane Pereira da; MARTINS, Rand Randall; OLIVEIRA, Antonio Gouveia. Assessment of the risk of QT-interval prolongation associated with potential drug-drug interactions in patients admitted to Intensive Care Units. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 27, n. 2, p. 229-234, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2018.11.003>.

GUYTON, Arthur Clifton. O eletrocardiograma normal. In: GUYTON, Arthur Clifton; HALL, John e. **Tratado de fisiologia médica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001. Cap. 11. p. 109-113.