

Complicações cardíacas em pacientes com covid-19: revisão integrativa da literatura

Temática: prática baseada em evidência.

Contribuições para a disciplina: os resultados da presente revisão são relevantes, pois se trata de uma síntese dos achados relacionados às principais complicações cardíacas em pacientes com Covid-19. O conhecimento sobre os principais achados clínicos, laboratoriais e de imagem pode favorecer o reconhecimento precoce das complicações cardíacas e auxiliar na tomada de decisão e no estabelecimento de condutas terapêuticas adequadas, a fim de evitar desfechos desfavoráveis durante o tratamento. Em suma, as complicações cardíacas evidenciadas podem contribuir para a implementação da assistência dessa doença tão emergente e ainda desconhecida na literatura científica.

RESUMO

Objetivo: verificar, a partir da literatura, quais as principais complicações cardíacas em pacientes com covid-19, durante o tratamento em unidade hospitalar. **Materiais e método:** revisão integrativa, realizada mediante busca de estudos em oito bases de dados nacionais e internacionais. A amostra final foi constituída por 16 estudos publicados entre janeiro e maio de 2020, os quais foram submetidos à avaliação estrutural pelos instrumentos Case Report Guidelines, para os relatos de caso, e Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, para os estudos observacionais. **Resultados:** as principais complicações cardíacas foram predominantemente os eventos obstrutivos, entendidos aqui com infarto agudo do miocárdio, seguido dos quadros arrítmicos graves e da insuficiência cardíaca, todos devido ao quadro de hiperinflamação em decorrência da infecção viral. **Conclusões:** o conhecimento sobre as complicações cardíacas durante o tratamento da covid-19 tornou-se importante, visto que pode colaborar para a adoção de protocolos de tratamento mais eficazes e orientar a assistência ofertada pelos profissionais de saúde, a fim de identificar tais complicações e intervir precocemente.

PALAVRAS-CHAVE (FONTE: DECS)

Infecções por coronavírus; assistência hospitalar; cardiologia; cuidados críticos; cuidados de enfermagem.

DOI: 10.5294/aqui.2020.20.4.3

Para citar este artigo / To reference this article / Para citar este artigo

Maier SRO, Rodrigues JPF, Sudré MRS, Dessotte CAM. Cardiac Complications in Patients with COVID-19: An Integrative Literature Review. *Aquichan*. 2020;20(4):e2043. DOI: <https://doi.org/10.5294/aqui.2020.20.4.3>

- 1 <https://orcid.org/0000-0002-4677-1674>. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. suellenromaier@usp.br
- 2 <https://orcid.org/0000-0002-4986-1130>. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. joao.ferreira.rodrigues@usp.br
- 3 <https://orcid.org/0000-0002-9515-5907>. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. maysrocha@usp.br
- 4 <https://orcid.org/0000-0002-5521-8416>. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. camarosti@usp.br

Recebido: 18/08/2020
Submetido a pares: 30/08/2020
Aceito por pares: 21/09/2020
Aprovado: 25/09/2020

Complicaciones cardíacas en pacientes con covid-19: revisión integrativa de la literatura

RESUMEN

Objetivo: verificar a partir de la literatura cuáles son las principales complicaciones cardíacas en pacientes con covid-19, durante el tratamiento en una unidad hospitalaria. **Materiales y método:** revisión integradora, realizada mediante la búsqueda de estudios en ocho bases de datos nacionales e internacionales. La muestra final estuvo conformada por 16 estudios publicados entre enero y mayo de 2020, que fueron sometidos a evaluación estructural, utilizando las Case Report Guidelines, para los reportes de caso, y el Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, para los estudios observacionales. **Resultados:** las principales complicaciones cardíacas fueron principalmente eventos obstructivos, entendidos aquí por infarto agudo de miocardio, seguidos de arritmias severas e insuficiencia cardíaca, todo debido a la condición de hiperinflamación por infección viral. **Conclusiones:** el conocimiento sobre las complicaciones cardíacas durante el tratamiento de la covid-19 ha cobrado importancia, ya que puede colaborar para la adopción de protocolos de tratamiento más efectivos y orientar la asistencia brindada por los profesionales de la salud, con el fin de identificar dichas complicaciones e intervenir tempranamente.

PALABRAS CLAVE (FUENTE: DECS)

Infecciones por coronavirus; atención hospitalaria; cardiología; cuidados críticos; atención de enfermería.

Cardiac Complications in Patients with COVID-19: An Integrative Literature Review

ABSTRACT

Objective: To verify, based on the literature, what the main cardiac complications are in patients with COVID-19, during treatment in a hospital unit. **Materials and methods:** An integrative review, carried out by searching for studies in eight national and international databases. The final sample consisted of 16 studies published between January and May 2020, which were subjected to structural evaluation by the following instruments: Case Report Guidelines, for case reports; and Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology, for observational studies. **Results:** The main cardiac complications were predominantly obstructive events, herein understood as acute myocardial infarction, followed by severe arrhythmic conditions and heart failure, all due to the hyperinflammation condition resulting from viral infection. **Conclusions:** The knowledge about cardiac complications during COVID-19 treatment has become important, since it can collaborate for the adoption of more effective treatment protocols and guide the assistance offered by health professionals, in order to identify such complications and intervene early.

KEYWORDS (SOURCE: DECS)

Coronavirus infections; hospital care; cardiology; critical care; nursing care.

Introdução

Em 2019, mais precisamente em dezembro, foram divulgados os primeiros casos da doença causada pelo *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (Sars-CoV-2), uma nova categoria de coronavírus (1). Os primeiros casos ocorreram na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, e, em menos de 30 dias, foram notificados casos em outros países e até em outros continentes (2).

Alguns autores descreveram que se tratava de uma zoonose, advinda de animais silvestres, mais precisamente os morcegos, com alta patogenicidade em humanos, acometendo primeiramente as vias aéreas, causando a síndrome respiratória aguda severa e, logo, acometendo os demais sistemas (3).

A doença viral, denominada "covid-19", apresenta potencial de transmissibilidade importante por via aérea e por contato. Trata-se de uma pneumonia viral, que acomete as vias aéreas superiores e inferiores, causando insuficiência respiratória grave, com a necessidade, em casos de demasiado esforço do indivíduo, ofertar oxigênio por pressão positiva, por meio da ventilação invasiva mecânica, ou seja, o paciente necessitará cuidados ininterruptos em uma unidade de terapia intensiva. Em alguns casos, a doença causa deterioração progressiva e rápida, levando o indivíduo a óbito (2).

No final de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou que a Sars-CoV-2, covid-19, tornou-se uma emergência de saúde pública, ou seja, uma pandemia (4, 5). Na atualidade, a covid-19 já acometeu a população de vários países nos distintos continentes, com os registros de contaminação superiores aos de outras doenças transmissíveis por via aérea, como, por exemplo, a influenza, e de mortalidade elevada em idosos e em indivíduos com doença crônica preexistente (6-8).

Devido à emergência, diversas condutas terapêuticas têm sido adotadas e as de sucesso têm sido divulgadas em vários países. Foram realizados estudos que buscassem aprovar a eficácia de drogas como hidroxicloroquina®, alfa-interferon® e lopinavir®, entretanto foram estudos não randomizados e sem cegamento, o que interferiu negativamente no nível de evidência das publicações. Também foram evidenciados alguns efeitos adversos cardiovasculares, como, por exemplo, o prolongamento do intervalo QT, as arritmias e o aumento do risco de morte súbita (9-11), a partir da interação medicamentosa entre algumas drogas de distintos grupos farmacológicos.

As repercussões respiratórias — febre, tosse, faringite, fadiga e complicações relacionadas ao quadro de pneumonia e à síndrome respiratória — são os primeiros sintomas nos indivíduos considerados sintomáticos. Todavia, estudos têm revelado o comprometimento de outros sistemas, como o cardíaco, a partir do surgimento de taquiarritmias e sinais de falência cardíaca (12, 13). Em outros estudos chineses, foram identificados, além das complicações descritas anteriormente, eventos cardíacos isquêmicos, característicos de infarto agudo do miocárdio em pacientes com covid-19 (14-16).

Os quadros obstrutivos em indivíduos com doença arterial coronariana (DAC) progressiva e outros distúrbios de condução ou mecânicos têm colaborado para o agravamento dos pacientes que necessitam cuidados intensivos. Alguns autores destacam a presença de comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e/ou diabetes *mellitus* (DM), como fatores de risco para o desenvolvimento de complicações cardíacas durante a assistência ao indivíduo com covid-19. O tratamento dessas doenças crônicas com inibidores da enzima conversora de angiotensina e com bloqueadores do receptor de angiotensina-2 aumenta a biodisponibilidade da enzima conversora de angiotensina 2, a qual é molécula-alvo da Sars-CoV-2, que se encontra nos tecidos epiteliais pulmonares, intestinais, renais e nos vasos sanguíneos (17, 18).

Por se tratar de uma doença emergente e com perfil patogênico variado que desencadeia repercussões sistêmicas importantes de modo que favoreça o acometimento do coração, buscou-se identificar, a partir da literatura, quais as principais complicações cardíacas em pacientes com covid-19 durante o tratamento hospitalar.

Materiais e métodos

Trata-se de uma revisão integrativa, a partir de artigos publicados de janeiro a maio de 2020. As fases relacionadas ao método de estudo foram distribuídas em caráter sequencial: a) identificação da questão de pesquisa; b) estabelecimento dos critérios para a inclusão e a exclusão dos estudos encontrados na literatura; c) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados consonantes com a questão orientadora; d) avaliação dos estudos incluídos na revisão; e) interpretação dos resultados encontrados; f) síntese do conhecimento (19-21).

A fase de seleção dos estudos ocorreu na primeira quinzena do mês de junho de 2020, por meio de busca eletrônica pareada de artigos originais e relatos de caso, dado o caráter pandêmico da

doença, que respondessem à pergunta de investigação, com a utilização da estratégia PICO (22) (acrônimo para paciente, intervenção, controle ou comparação e *outcomes*/desfecho), conforme o Quadro 1, para a construção do seguinte questionamento: há evidências científicas na literatura sobre as principais complicações cardíacas em pacientes com covid-19 durante o tratamento hospitalar?

A amostra final foi composta por artigos publicados na íntegra, advindos de estudos primários ou relatos de casos em que se evidenciassem as principais complicações cardíacas; publicados em 2020, em português, inglês ou espanhol. Foram excluídos os artigos que não descrevessem as principais complicações cardíacas durante o período de internação dos pacientes com covid-19.

As bases de dados eletrônicas acessadas foram Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), via PubMed; Scopus, via Elsevier; Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (Cinahl), via EBSCO; Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs); Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Base de Datos de Enfermagem (BDEnf), via Biblioteca Virtual da Saúde; Web of Science e Embase. A opção pelas referidas bases de dados foi justificada pela característica emergente da doença investigada, o que permitiu a utilização de descritores controlados e não controlados (palavras-chave) de forma combinada, a partir dos operadores booleano *AND* e *OR*, conforme descrição do Quadro 2.

Quadro 1. Descrição da questão de pesquisa com a utilização da estratégia Pico. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2020

Acrônimo	Definição	Descrição	Componente da questão prática
P	Paciente	Pacientes com covid-19.	Pacientes em tratamento por covid-19.
I	Intervenção	Tratamento dos pacientes com covid-19 em unidades hospitalares.	Tratamento em unidade não crítica ou unidade crítica (unidade de terapia intensiva).
C	Comparação	Não se aplica.	Não se aplica.
O	Desfecho	Repercussões cardíacas durante o tratamento da covid-19.	Principais complicações cardíacas durante o tratamento da covid-19.

Fonte: elaborado pelos autores baseado em dados de pesquisa.

Quadro 2. Combinações realizadas nas bases de dados: Medline, Scopus, Cinahl, Lilacs, IBECS, BDEnf, Web of Science e Embase. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2020

Bases de dados	Combinações nas referidas bases de dados
Medline/PubMed, MeSH	("coronavirus") AND ("Cardiovascular disease")
Scopus, Palavra-chave	("covid-19") AND ("complications") AND ("cardiac")
Cinahl, Títulos do Cinahl	("coronavirus infection") AND ("cardiac patients") OR ("coronavirus infection") AND ("cardiac output, decreased")
Lilacs, Descritores DeCS	("coronavirus infection") AND ("cardiovascular disease")
Web of Science, Palavra-chave	("covid-19") AND ("complications") AND ("cardiac")
Embase, <i>Emtree</i>	("coronavirus infection") AND ("cardiovascular disease")
IBECS, Descritores DeCS	("infecciones por coronavirus") AND ("enfermedades cardiovasculares") OR ("infeções por coronavirus") AND ("doenças cardiovasculares")
BDEnf, Descritores DeCS	("infeções por coronavirus") AND ("doenças cardiovasculares")

Fonte: elaborado pelos autores baseado em dados de pesquisa.

A opção pela utilização de descritores controlados, nas bases Medline/PubMed, Cinahl, Lilacs, Embase, IBECs e BDeF, e não controlados, nas bases Scopus e Web of Science, ocorreu devido à busca ter sido apoiada em oito bases de dados, com o objetivo de integrar as informações acerca da temática em estudo.

As combinações e a análise de dados foram realizadas pelos pesquisadores de forma independente, respeitando os critérios de inclusão e exclusão descritos anteriormente. Em seguida, foram proferidas as leituras dos títulos e selecionados aqueles que descrevessem as complicações cardíacas. Após esse processo, os artigos foram inseridos no gerenciador de referências Mendeley (20) para fazer a separação dos estudos duplicados.

Posteriormente à análise dos títulos, foram realizadas leituras criteriosas dos resumos e aqueles que se aproximassem do assunto central, proposto pela pergunta orientadora, foram selecionados para a leitura na íntegra. Para a consolidação, realizaram-se leitura e avaliação, sendo incluídos na amostra final 16 artigos que evidenciaram as complicações cardíacas por meio da evolução clínica dos pacientes investigados, de resultados de exames laboratoriais e de imagem que denotasse piora do quadro clínico.

A partir da seleção dos artigos, foi procedida à avaliação da consistência estrutural, com a utilização dos instrumentos: Case Report Guidelines (Care), para os relatos de caso, e Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (Strobe), para os estudos observacionais. Tais instrumentos representam diretrizes internacionais para a construção de relatórios de pesquisa (23-25).

O Care é composto por 13 tópicos, título, palavras-chave, resumo, introdução, informações sobre o paciente, aspectos clínicos, histórico, diagnóstico, tratamento/intervenções, desfecho, discussão, perspectiva e consentimento do paciente (24). Já o Strobe é composto por 22 itens, título e resumo; introdução, que contempla a justificativa e os objetivos; método, que evidencia tipo de estudo, local, participantes, variáveis, variáveis quantitativas, viés, coleta de dados, análise dos dados e análise estatística; resultados, que trazem os quantidade de participantes, caracterização dos participantes, principais resultados, desfecho, outras análises; discussões, que contemplam os resultados-chave, as limitações, a interpretação e a generalização; por fim, outras informações com ênfase no financiamento do estudo, caso haja (24).

Devido a que proposta de revisão está relacionada a uma doença emergente e pouco descrita na literatura até então, bus-

cou-se evidenciar a consistência estrutural de cada estudo a partir da análise, por meio dos instrumentos Care e Strobe. Todos os estudos selecionados contemplaram a descrição de todos os itens concernentes a cada tipo de estudo. A avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados foi realizada pelas autoras com base na ferramenta Critical Appraisal Checklist for Systematic Review and Research Synthesis do Joanna Briggs Institute (25-27).

A extração das informações relacionadas às principais complicações cardíacas ocorreu após a consolidação da amostra final de artigos incluídos na presente revisão, sendo extraídas informações voltadas à caracterização do manuscrito (nome dos autores, base de dados, ano, título e periódico) e à apresentação propriamente dita do delineamento metodológico, à população do estudo e às principais complicações cardíacas evidenciadas.

Resultados

Para a descrição do processo de busca, utilizou-se o fluxograma Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses (Prisma) com vistas a orientar a seleção dos estudos (26), conforme a Figura 1.

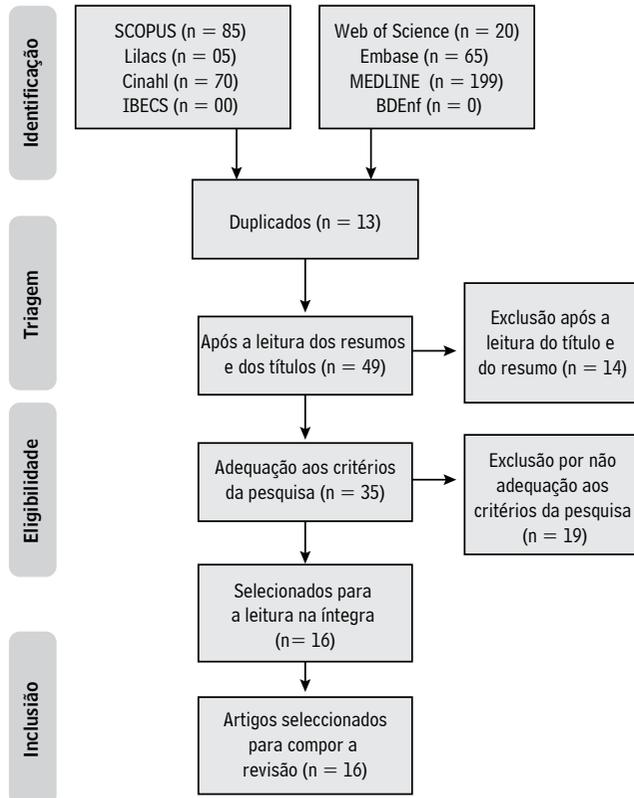
Foram selecionados 49 artigos para a leitura do título, destes 14 foram excluídos por não se tratarem de estudos primários ou relatos de caso, restando 35 artigos para a leitura dos resumos, com a exclusão de 19 artigos por não descreverem as complicações cardíacas em pacientes com covid-19 durante o tratamento hospitalar.

Após criteriosa seleção, 16 estudos compuseram a amostra final de artigos, dos quais sete foram publicados em periódicos indexados na Scopus, um na Web of Science, um na Embase e sete na Medline, todos publicados em 2020 e em inglês. As demais bases de dados investigadas não tiveram estudos selecionados para compor esta revisão.

Os estudos selecionados foram publicados em revistas eletrônicas e de acesso público, dos quais sete foram publicados em periódicos da área cardiovascular e os demais, em periódicos de outras áreas.

Quanto ao tipo de estudo, 14 estudos observacionais (de coorte ou transversal) e três relatos de caso. A amostra foi constituída por 14 desenvolvidos na China, dois na Itália, um na Inglaterra.

Figura 1. Fluxograma adaptado para a seleção dos estudos. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2020



Fonte: elaborado pelos autores baseado em dados de pesquisa.

Sobre os objetivos, quatro estavam relacionados às complicações cardíacas de pacientes com covid-19, sete relacionados a complicações cardiovasculares, situando as complicações cardíacas, e os demais se referiam a complicações de modo geral, com destaque para os eventos adversos cardíacos durante o tratamento.

No Quadro 3, estão apresentados os dados relacionados aos estudos selecionados, segundo autores, base de dados, título, periódico, local do estudo, objetivos, delineamento metodológico e complicações.

Com base nas complicações cardíacas evidenciadas pelos autores dos estudos selecionados, a discussão foi estruturada com ênfase em destacar o comprometimento cardíaco durante a terapêutica dos pacientes internados.

Discussões

As limitações deste estudo podem estar relacionadas à possibilidade de algum estudo, que não necessariamente apresentasse o objetivo de descrever as complicações cardíacas, porém as encontraram a partir da caracterização dos pacientes investigados. Outra possível limitação está associada ao número de estudos disponíveis na literatura, conforme a estratégia de busca utilizada, visto que se trata de uma doença nova e emergente, com potencial patogênico a ser conhecido e terapêutica ainda sendo implementada em diversos países. Apesar das limitações descritas, o presente estudo avança a partir da sumarização dos resultados acerca da atenção ao paciente com covid-19 durante a internação hospitalar.

De acordo com o Quadro 3, as complicações cardíacas descritas pelos autores dos artigos selecionados foram arritmias (1, 2, 15, 28, 31, 32), alteração na condução do impulso elétrico gerado pelo marca-passo fisiológico do coração; lesão cardíaca aguda (1, 7, 8, 12, 17, 32), lesão miocárdica (2), doença cardíaca coronariana (14, 31-34), doença coronariana obstrutiva (15, 16, 28, 30, 31) e insuficiência cardíaca (15, 28, 32).

Buscando compreender conceitualmente as complicações destacadas pelos autores dos estudos selecionados, verificou-se que as expressões “lesão cardíaca aguda”, “lesão miocárdica”, “doença cardíaca coronariana” e “doença coronariana obstrutiva” são sinônimas, pois se tratavam de doença aguda voltada à obstrução das artérias coronárias, identificadas a partir dos achados laboratoriais (elevação da troponina I, creatinofosfoquinase da mioglobina [CKMB] e Creatina quinase [CK]) e da descrição de sinais e sintomas apresentados pelos participantes dos estudos que compuseram esta revisão.

Dentro da amostra de artigos selecionados, foram incluídos aqueles que evidenciaram as principais complicações cardíacas em pacientes com covid-19 internados, considerando inclusive estudos com participantes portadores de doenças preexistentes, como, por exemplo, as doenças cardiovasculares (DCV), visto que elas tendem a elevar o risco de desenvolvimento de quadros mais graves em pacientes com covid-19, principalmente, pelo surgimento de eventos obstrutivos e pela presença de resposta inflamatória sistêmica (35, 36).

Quadro 3. Estudos selecionados para compor a revisão, conforme autores, base de dados, título, periódico, delineamento metodológico e complicações cardíacas. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil

Autores e base de dados	Título e periódico	Delineamento metodológico	População	Complicações
Huang <i>et al.</i> (12) Scopus	Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. <i>The Lancet</i>	Estudo observacional e prospectivo.	41 pacientes de um hospital na China.	Lesão cardíaca aguda.
Guo <i>et al.</i> (2) Scopus	Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). <i>JAMA Cardiology</i>	Estudo transversal e retrospectivo.	187 de pacientes um hospital na China.	Arritmia e lesão miocárdica.
Zhou <i>et al.</i> (14) Scopus	Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. <i>The Lancet</i>	Coorte multicêntrica e retrospectiva.	191 pacientes de dois hospitais na China.	Doença cardíaca coronariana.
Zeng <i>et al.</i> (16) Scopus	First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: A case report and insights. <i>Infection</i>	Relato de caso.	Um paciente de 63 anos de hospital na China.	Doença coronariana obstrutiva.
Lei <i>et al.</i> (1) Scopus	Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. <i>E Clinical Medicine</i>	Estudo transversal e retrospectivo.	34 pacientes chineses submetidos a cirurgia.	Arritmia e lesão cardíaca aguda.
Inciardi <i>et al.</i> (13) Scopus	Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <i>JAMA Cardiology</i>	Relato de caso.	Uma paciente de 53 anos de um hospital na Itália.	Doença coronariana obstrutiva.
Shi <i>et al.</i> (17) Scopus	Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. <i>JAMA Cardiology</i>	Coorte retrospectiva.	416 pacientes de um hospital na China.	Lesão cardíaca aguda.
Chen <i>et al.</i> (8) Web of Science	Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. <i>The BMJ</i>	Estudo de coorte retrospectiva.	161 pacientes de um hospital na China.	Lesão cardíaca aguda.
Inciardi <i>et al.</i> (28) Embase	Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. <i>European Heart Journal</i>	Estudo transversal e retrospectivo.	99 pacientes de um hospital na Itália.	Insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e doença coronariana.
Wang <i>et al.</i> (15) Medline	Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. <i>Journal of Infection</i>	Estudo transversal e retrospectivo.	339 pacientes de um hospital na China.	Infarto agudo do miocárdio, arritmias e insuficiência cardíaca.
Li <i>et al.</i> (29) Medline	Cardiovascular disease potentially contributes to the progression and poor prognosis of COVID-19. <i>Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases</i>	Estudo transversal e retrospectivo.	83 pacientes de um hospital na China.	Lesão miocárdica.
Xiong <i>et al.</i> (30) Medline	Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i>	Estudo transversal, retrospectivo e multicêntrico.	131 pacientes admitidos em hospitais na China.	Infarto agudo do miocárdio.
Zhang <i>et al.</i> (31) Medline	Do underlying cardiovascular diseases have any impact on hospitalised patients with COVID-19? <i>Heart</i>	Estudo transversal e retrospectivo.	541 pacientes de um hospital na China.	Infarto agudo do miocárdio e arritmias.
Zhen <i>et al.</i> (32) Medline	Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu. <i>Journal of Clinical Virology</i>	Estudo transversal e retrospectivo.	99 pacientes de um hospital na China.	Lesão miocárdica.

Autores e base de dados	Título e periódico	Delimitação metodológica	População	Complicações
Wan <i>et al.</i> (33) Medline	Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. <i>Journal of Medical Virology</i>	Estudo transversal.	135 pacientes de um hospital na China.	Doença coronariana aguda.
Rothstein <i>et al.</i> (34) Medline	Management of a patient presenting with anterior STEMI with concomitant COVID-19 infection early in the course of the U.S. pandemic. <i>Catheterization & Cardiovascular Interventions</i>	Relato de caso.	Uma paciente de 79 anos admitida em um hospital na Inglaterra.	Lesão cardíaca obstrutiva.

Fonte: elaborado pelos autores baseado em dados de pesquisa.

Todos os estudos selecionados (1, 2, 8, 13-17, 28-34) para a amostra final desta revisão trouxeram os eventos obstrutivos coronarianos como a principal complicação cardíaca evidenciada durante a internação de pacientes com covid-19. Os eventos obstrutivos representado predominantemente pelo infarto agudo do miocárdio, possivelmente, são resultados do aumento da carga de trabalho do miocárdio durante infecções, que acarretam lesões miocárdicas (37, 38-40). Além disso, a Sars-CoV-2 demonstrou desencadear uma resposta inflamatória sistêmica exagerada, que, além de lesão pulmonar aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo, pode levar a múltiplas complicações cardiovasculares (32, 34), angina instável, taquicardia, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, choque cardiogênico e até parada cardiorrespiratória (37, 39).

Os pacientes hospitalizados com covid-19 tendem a apresentar níveis séricos elevados de CK e lactato desidrogenase. Evidências de lesão do miocárdio, como aumento dos níveis de troponina I cardíaca alta (cTnI) (> 28 pg / mL), podem colaborar para o surgimento de eventos obstrutivos ao longo do tratamento (41). A elevação dos biomarcadores (troponina I e CKMB), as alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas foram evidenciadas, revelando um quadro de obstrução coronariana ao longo da internação (38, 39).

A lesão obstrutiva é causada pela ruptura da placa ou trombo das paredes do vaso, pela proliferação de citocinas, pela redução de oxigênio no músculo cardíaco, pelo espasmo coronariano, pelos microtrombos ou pela lesão endotelial ou vascular direta (7, 8, 12, 17, 32, 33, 34, 38, 42, 43). Tais situações descritas levam ao quadro obstrutivo, refletido pelas alterações nos biomarcadores cardíacos e nas alterações eletrocardiográficas, em especial a elevação do segmento ST.

A maioria dos estudos revelou a relação entre os achados laboratoriais e de imagem pelo exame eletrocardiográfico em pacientes em comorbidades (38, 44, 45). A elevação de troponina I e CKMB, aliada à depressão do segmento ST e/ou onda T invertida ao exame eletrocardiográfico, elevou o risco de óbito, quando aliada ao quadro de hipertensão arterial sistêmica em pacientes com DM (17, 29).

A elevação progressiva dos biomarcadores, além de indicar eventos obstrutivos coronarianos, pode indicar o desenvolvimento de complicações sistêmicas, como a coagulação intravascular disseminada (45, 46). Esse achado eleva, consideravelmente, as taxas de mortalidade por covid-19 (8, 12), em especial, nos pacientes com história prévia de HAS, DM, dislipidemia e/ou DAC (16, 33, 34, 38). Sob essa ótica, pode-se afirmar que as DCV são consideradas fatores de risco importantes para a ocorrência de complicações cardíacas durante a internação, elevando o potencial de gravidade e os óbitos, principalmente nos pacientes idosos (15, 29, 30, 31, 32, 33, 38).

Nessa perspectiva, percebeu-se a importância do acompanhamento dos biomarcadores cardíacos ao longo da internação com vistas a antecipar as complicações cardíacas, principalmente nos pacientes com covid-19 que apresentem comorbidades pregressas.

As arritmias foram destacadas em seis (1, 2, 15, 28, 31, 32) dos 16 artigos incluídos na amostra final desta revisão, todavia, apenas um (15) deles destacou qual o ritmo cardíaco. A fibrilação atrial foi destacada como a complicação cardíaca mais comum, devido às alterações no traçado eletrocardiográfico, além do aumento dos níveis séricos de cTnI hipersensível, em pacientes com covid-19 internados em unidades de terapia intensiva (15). Nos demais artigos (1, 2, 28, 31, 32), não foram descritas quais alte-

rações eletrocardiográficas ocorreram ao longo das internações dos pacientes com covid-19, no entanto os autores destacaram que os quadros arrítmicos podem elevar a gravidade do quadro clínico dos pacientes com covid-19, pela apresentação de ritmos cardíacos graves que evoluam para parada cardiorrespiratória, principalmente, nos pacientes com comorbidades cardiovasculares identificadas na admissão na unidade hospitalar.

O Centers for Disease Control and Prevention fez um levantamento com 72 pacientes internados em um centro médico norte-americano, dos quais 43 apresentavam DCV, seis apresentavam complicações cardíacas, como taquicardia supraventricular, fibrilação atrial, *flutter* atrial ou bloqueio átrio ventricular total (35). Desse modo, percebeu-se que os quadros arrítmicos precisam ser identificados precocemente para que as condutas terapêuticas sejam tomadas, com o objetivo de restauração do ritmo sinusal.

A insuficiência cardíaca foi evidenciada em três dos 16 estudos incluídos na amostra final desta revisão. Todos os artigos foram desenvolvidos com pacientes adultos e idosos diagnosticados com covid-19, portadores de DCV preexistentes; todavia, o desenvolvimento da insuficiência cardíaca esteve, predominantemente, relacionado ao perfil etário avançado dos pacientes investigados (15, 28, 32). Verificou-se também que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 40 %, ao exame ecocardiográfico, nos casos de insuficiência cardíaca, aliada à elevação da troponina I sérica, à elevação do segmento ST ao exame eletrocardiográfico favorecem a piora dos prognósticos dos pacientes com covid-19 (36, 38-40).

A infecção pela Sars-CoV-2 é uma doença leve em grande parte das pessoas, todavia uma pequena parcela dos pacientes acometidos pelo vírus tem desenvolvido insuficiência respiratória grave caracterizada por uma síndrome hiperinflamatória. A disfunção da célula endotelial vascular promovida pela infecção viral, aliada à depressão miocárdica associada à inflamação, à cardiomiopatia de estresse e/ou à resposta do hospedeiro pode causar ou piorar a insuficiência cardíaca, a isquemia relacionada à demanda e as arritmias (32).

Muitas discussões têm ocorrido acerca das complicações cardíacas, diagnosticadas a partir da existência dos quadros ar-

rítmicos identificados por meio dos traçados eletrocardiográficos e dos eventos obstrutivos nas artérias coronarianas, verificados por alterações eletrocardiográficas e ecocardiográficas, e pela dosagem dos biomarcadores cardíacos (47-49). Percebeu-se, a partir da síntese dos achados nos textos, que as complicações cardíacas podem ocorrer em distintos períodos da internação (40-52) e que a presença de comorbidades (38, 49) pode promover a piora do quadro clínico dos pacientes com covid-19.

Em síntese, os estudos que compuseram esta revisão permitiram destacar a importância da monitorização cardíaca dos pacientes em tratamento por covid-19, com o objetivo de intervir precocemente na reversão dos quadros arrítmicos e verificar achados eletrocardiográficos correspondentes à lesão miocárdica obstrutiva e à insuficiência cardíaca. Alguns estudos trouxeram a importância do acompanhamento dos biomarcadores cardíacos a fim de tornar as condutas terapêuticas cada vez mais precoces.

Destacou-se como limitação do estudo o número de artigos sobre a temática que revelassem de forma precisa as complicações cardíacas em pacientes com covid-19 durante a internação, por meio de estudos primários e com consistência metodológica. Até junho de 2020, existem muitos estudos em andamento que permitirão maior conhecimento sobre a doença e suas complicações.

Conclusões

As complicações cardíacas que mais emergiram foram eventos obstrutivos coronarianos, quadros arrítmicos e insuficiência cardíaca. Percebeu-se que tais complicações podem estar relacionadas à existência pregressa de DCV, verificada na admissão na unidade hospitalar, predominantemente em pacientes com idade superior a 60 anos, que estejam com covid-19.

O conhecimento sobre as complicações cardíacas durante o tratamento de pacientes com covid-19 tornou-se emergente, visto que pode colaborar para a adoção de protocolos assistenciais mais eficientes a fim de prevenir tais complicações, o que leva a desfechos favoráveis, principalmente, relacionados aos pacientes com DCV.

Conflitos de interesse: nenhum declarado.

Referências

1. Lei S, Jiang F, Sua W, Chend C, Chene J, Meif W *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *E Clinical Medicine*. 2020;21:e100331. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100331>
2. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T *et al.* Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;27:e201017. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
3. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17:181-92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7097006/>
4. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause-China. 2020. Available from: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>
5. World Health Organization. Novel coronavirus-China. 2020. Available from: <https://www.who.int/csr/don/12-april-2020-novel-coronavirus-china/en/>
6. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12(2):e135. Available from: <https://doi.org/10.3390/v12020135>
7. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199-207. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7121484/>
8. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395(1):507-13. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
9. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M *et al.* Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19: Results of an Open-Label Non-Randomized Clinical Trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;e105949 Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
10. Million M, Lagier J-C, Gautret P, Colson P, Fournier P-E, Amrane S *et al.* Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;35:e101738. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738>
11. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for drug interactions on QTc in exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment. *Circulation*. 2020;141:e906-7. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521>
12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/>
13. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D *et al.* Cardiac involvement in a patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-24. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395:1054-62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang Z *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;323(11):10619. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
16. Zeng J, Liu Y, Yuan J, Wang F, Wu W, Li J *et al.* First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: A case report and insights. *Infection*. 2020;10(ahead of print):1-5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01424-5>
17. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F *et al.* Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;e200950. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>

18. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
19. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm.* 2008;17(4):758-64. DOI: <https://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
20. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. *Texto Contexto Enferm.* 2019; 28:e20170204. DOI: <https://dx.doi.org/10.1590/1980-265X-TCE-2017-0204>
21. Melnyk BM, Fineout-Overholt E. Making the case for evidence based practice. Melnyk BM, Fineout-Overholt E, organizadores. *Evidence based practice in nursing & health care. A guide to best practice.* Philadelphia (US): Lippincot Williams & Wilkins; 2005. p. 3-24.
22. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latino-am Enfermagem.* 2007;15(3):508-11. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v15n3/v15n3a23.pdf>
23. Simera I, Altman DG, Moher D, Schulz KF, Hoey J. Guidelines for Reporting Health Research: The EQUATOR Network's Survey of Guideline Authors. *PLoS Med.* 2008;5(6): e139. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050139>
24. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *STROBE Initiative. J Clin Epidemiol.* 2008;61(4):344-9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18313558>
25. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D. The CARE guidelines: Consensus-based clinical case reporting guideline development. *Headache.* 2013;53(10):1541-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24266334>
26. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberrati A, Petticrew M *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Bio Med Central.* 2015;4(1):1-9. DOI: <http://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
27. Aromataris E, Munn Z. Chapter 1: JBI Systematic Reviews. In: Aromataris E, Munn Z, editores. *JBI Reviewer's Manual.* JBI; 2017. DOI: <https://doi.org/10.46658/JBIRM-17-01>
28. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, Cani DS, Pasquale MD, Tomasoni D *et al.* Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *European Heart Journal.* 2020;41:1821-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>
29. Li M, Dong Y, Wang H, Guo W, Zhou H, Zhang Z *et al.* Cardiovascular disease potentially contributes to the progression and poor prognosis of COVID-19. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* 2020;30(7):1061-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.04.013>
30. Xiong F, Tang H, Liu L, Tu C, Tian JB, Lei CT *et al.* Clinical characteristics of and medical interventions for COVID-19 in hemodialysis patients in Wuhan, China. *JASN.* 2020; ASN.2020030354. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030354>
31. Zhang J, Lu S, Wang X, Jia X, Li J, Lei H *et al.* Do underlying cardiovascular diseases have any impact on hospitalised patients with COVID-19? *Heart.* 2020;106:1119-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317110>
32. Zhen Y, Xua H, Yanga M, Zenga Y, Chena H, Liu R *et al.* Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu. *Journal of Clinical Virology.* 2020;127:104366. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104366>
33. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y *et al.* Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing. *Journal of Medical Virology.* 2020;92(7):797-806. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25783>
34. Rothstein ES, Welch TD, Andrus BW, Jayne JE. Management of a patient presenting with anterior STEMI with concomitant COVID-19 infection early in the course of the U.S. pandemic. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;1-6. DOI: <https://doi.org/10.1002/ccd.28967>
35. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831-40. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>

36. Ferguson J, Rosser JI, Quintero O, Scott J, Subramanian A, Gumma M *et al.* Characteristics and outcomes of coronavirus disease patients under nonsurge conditions, northern California, USA, March-April 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1679-85. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2608.201776>
37. Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):751-3. DOI: <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
38. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J *et al.* Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;27(7):E1-9. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
39. Ferrari F. COVID-19: dados atualizados e sua relação com o sistema cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):823-6. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200215>
40. Askin L, Tanrıverdi O, Askin H S. O efeito da doença de coronavírus 2019 nas doenças cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):817-22. DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200273>
41. Pacileo M, Giallauria F, Savarese C, Cirillo T, Crescibene F, Lorenzo AD *et al.* The role of echocardiography in SARS-CoV-2 pandemic: A compromise among appropriateness, safety and clinical impact. *Monaldi Archives for Chest Disease.* 2020;90:1358. Available from: <https://www.monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/1358/1028>
42. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):390-1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
43. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B *et al.* ST-Segment elevation in patients with Covid-19 — A case series. *N Engl J Med.* 2020;382:2478-80. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>
44. Wei-jie G, Zheng-yi N, Yu H, Wen-hua L, Chun-quan O, Jian-xing H *et al.* Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. DOI: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
45. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
46. Liu Z, Xue XB, Zhi XZ. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel Coronavirus Diseases (COVID-19) in China. *Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention.* 2020;41(2):145-51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32064853/>
47. Strabelli TMV, Uip DE. Covid-19 e o coração . *Arq Bras Cardiol.* 2020; 114(4):598-600. DOI: <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20200209>
48. Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Z, Gao Y *et al.* Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10228):e52. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30558-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30558-4)
49. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diab Res Care.* 2020;8:e001343. Available from: <https://drc.bmj.com/content/8/1/e001343>
50. Sama IE, Ravena A, Santema BT, Goor HV, Maaten JM, Cleland JGF *et al.* Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *European Heart Journal.* 2020;41:1810-7. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/19/1810/5834647>
51. Gemes K, Talback M, Modig K, Ahlbom A, Berglund A, Feychting M *et al.* Burden and prevalence of prognostic factors for severe COVID-19 in Sweden. *European Journal of Epidemiology.* 2020; 35:401-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00646-z>
52. Abajo FJ, Rodriguez-Martin S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A *et al.* Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: A case-population study. *Lancet.* 2020;395(1):1705-14. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31030-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31030-8/fulltext)