

# ALTERAÇÕES CARDÍACAS EM CASOS CONFIRMADOS DE INFECÇÃO POR SARS-COV-2: PROTOCOLO DE REVISÃO DE LITERATURA

*Data de aceite: 03/04/2023*

### **Elaine Ferreira Dias**

Hospital Risoleta Tolentino Neves  
<http://lattes.cnpq.br/2243840528571845>

### **Samantha de Almeida Silva**

Hospital Risoleta Tolentino Neves  
<http://lattes.cnpq.br/9245246630046719>

### **Silvia Novaes Dias**

Universidade Federal de Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/2535327889156747>

### **Raiane Costa Viana**

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.  
<http://lattes.cnpq.br/0120314309306606>

### **Adriane Kênia Moreira Silva**

Hospital Risoleta Tolentino Neves  
<http://lattes.cnpq.br/7497561321187012>

### **Marcus Fernando da Silva Praxedes**

Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
<http://lattes.cnpq.br/5235446913906852>

### **Maria Auxiliadora Parreiras Martins**

Universidade Federal de Minas Gerais  
<http://lattes.cnpq.br/4405925489665474>

**RESUMO:** A COVID-19 pode evoluir para gravidade em cerca de 20% dos pacientes acarretando hospitalização, necessidade de cuidados intensivos e risco de óbito. As alterações cardíacas podem ocorrer como complicação da fase inflamatória da COVID-19 e/ou como desfecho secundário associado ao uso de medicamentos. O objetivo desse estudo é apresentar o protocolo de revisão de literatura que visa analisar a ocorrência de complicações cardíacas em pacientes com COVID-19 e identificar a exposição a medicamentos potencialmente cardiotoxicos. As bases de dados da pesquisa serão MEDLINE (via Pubmed), LILACS (via BVS) e Cochrane. Os critérios de inclusão serão: estudos experimentais e observacionais, com resultados para alterações cardíacas em pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 e identificação por meio de biomarcadores de lesão cardíaca e/ou eletrocardiograma. A seleção dos estudos ocorrerá em duas etapas de forma independente. Inicialmente, será realizada a leitura de todos os títulos e resumos dos artigos por dois revisores e posteriormente a leitura na íntegra dos estudos previamente selecionados através dos critérios de elegibilidade. Serão extraídos os seguintes

dados: autor, ano, país, desenho do estudo e tamanho da amostra; informações dos participantes: idade, sexo, comorbidades, tipo de alterações cardíacas (exames laboratoriais ou eletrocardiograma) e uso de medicamentos. Os resultados serão tabulados no programa Microsoft Excel® 2010 e utilizados para construção de uma síntese narrativa e interpretação. **PALAVRAS-CHAVE:** COVID-19, infecções por coronavírus, lesões cardíacas, tratamento farmacológico, efeitos colaterais e reações adversas relacionadas a medicamentos.

## HEART ALTERATIONS IN CONFIRMED CASES OF INFECTION BY SARS-COV-2: LITERATURE REVIEW PROTOCOL

**ABSTRACT:** COVID-19 can progress to severity in about 20% of patients resulting in hospitalization, need for intensive care, and risk of death. Cardiac changes may occur as a complication of the inflammatory phase of COVID-19 and/or as a secondary outcome associated with the use of drugs. The purpose of this study is to present the literature review protocol that aims to analyze the occurrence of cardiac complications in patients with COVID-19 and to identify exposure to potentially cardiotoxic drugs. The search databases will be MEDLINE (via Pubmed), LILACS (via VHL) and Cochrane. Inclusion criteria will be: experimental and observational studies, with results for cardiac changes in patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 and identification by biomarkers of cardiac injury and/or electrocardiogram. The selection of studies will occur in two steps independently. Initially, all the titles and abstracts of the articles will be read by two reviewers, and then the studies previously selected using the eligibility criteria will be read in their entirety. The following data will be extracted: author, year, country, study design and sample size; information from the participants: age, gender, comorbidities, type of cardiac alterations (lab tests or electrocardiogram), and medication use. The results will be tabulated in Microsoft Excel® 2010 program and used for construction of a narrative synthesis and interpretation.

**KEYWORDS:** COVID-19, coronavirus infections, heart Injuries, drug therapy, drug-related side effects and adverse reactions.

## INTRODUÇÃO

No fim de 2019, o mundo foi surpreendido com os primeiros relatos de pneumonia por causa desconhecida em Wuhan, na China. Em janeiro de 2020, pesquisadores detectaram o causador de tal infecção como sendo o Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave de Coronavírus 2 (SARS-CoV-2).<sup>(1)</sup> A transmissão do novo coronavírus ocorre de pessoa para pessoa, principalmente por meio de gotículas respiratórias que são liberadas na tosse, espirro ou fala.<sup>(2)</sup> A enfermidade foi nomeada como Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) pela Organização Mundial da Saúde e declarada como pandemia em março de 2020.<sup>(3,4)</sup>

O Brasil é um dos países mais acometidos pela COVID-19 com número crescente de casos e mortes, sem apresentar ainda controle adequado da pandemia no âmbito da saúde pública.<sup>(5)</sup> Segundo dados do Ministério da Saúde, o país soma o acumulado de 13.445.006 casos confirmados e 351.334 mortes até o presente momento,<sup>(6)</sup> com grave

impacto sobre o sistema de saúde e a economia do país.

A COVID-19 manifesta-se com formas clínicas variadas, sendo as mais comuns as formas assintomáticas e com sintomatologia leve, podendo evoluir para doença grave ou crítica. A forma assintomática da infecção não impede sua transmissão, dificultando o controle da disseminação da doença.<sup>(2)</sup> Os sinais e sintomas leves são caracterizados por febre, tosse seca, perda repentina de olfato e paladar, dor de cabeça e, em alguns casos, diarreia.<sup>(7)</sup> Já a forma grave pode evoluir para pneumonia viral, síndrome respiratória aguda grave, sepse e choque séptico.<sup>(7)</sup>

Cerca de 20% dos pacientes apresentam a forma grave e 5% evoluem para doença crítica.<sup>(8)</sup> A infecção por SARS-CoV-2 apresenta taxa de mortalidade entre os pacientes criticamente enfermos de cerca de 40% e demonstra como causa da morte a insuficiência respiratória, com alterações nas funções hepática e cardíaca como consequência secundária ou relacionada à doença.<sup>(9,10)</sup>

Alguns indivíduos possuem risco elevado de apresentarem manifestações da forma grave da doença, com consequente hospitalização, necessidade de cuidados intensivos e até mesmo óbito. Pessoas com fatores risco teriam maior propensão para gravidade, incluindo idosos, e pessoas com comorbidades, tais como diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), doenças do trato respiratório (doença pulmonar obstrutiva crônica e asma), doenças cardíacas (insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana (DAC) e cardiomiopatias), obesidade, doença renal crônica (DRC) e imunocomprometimento (câncer, pessoas vivendo com HIV, transplantados).<sup>(6,7)</sup>

Há evidências de que a COVID-19 pode levar a alterações cardíacas, incluindo lesão miocárdica aguda, arritmias e síndrome coronariana aguda.<sup>(11)</sup> Apesar do mecanismo não estar bem estabelecido, acredita-se que a tempestade de citocinas inflamatórias, a infecção e morte de cardiomiócitos sejam as possíveis causas dessas lesões.<sup>(12)</sup> Além disso, as alterações cardíacas estão relacionadas com aumento da mortalidade em pacientes hospitalizados.<sup>(13)</sup>

Até o momento, há carência de protocolos definitivos para o tratamento de COVID-19. No entanto, agentes antimaláricos, corticosteroides, antimicrobianos, antivirais, imunomoduladores, antiparasitários e imunoglobulinas estão sendo utilizados de forma experimental.<sup>(14)</sup> Alguns desses medicamentos possuem efeito cardiotoxico potencial, sendo necessária cautela ao optar por seu uso em pacientes diagnosticados com a doença.<sup>(12)</sup>

O objetivo da presente revisão de literatura foi avaliar a ocorrência de alterações cardíacas em pacientes com COVID-19, bem como identificar a exposição desses pacientes a medicamentos potencialmente cardiotoxicos.

## MATERIAIS E MÉTODOS

### Critérios de inclusão

#### *Tipos de estudo*

Estudos experimentais e observacionais, publicados no período de dezembro de 2019 a 15 de outubro de 2020 que avaliaram alterações cardíacas em pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19. Não houve restrição de idioma de publicação.

#### *Participantes*

Estudos com pacientes de qualquer idade, ambos os sexos, com confirmação laboratorial para COVID-19 diagnosticada pela reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR), padrão ouro para diagnóstico da doença.

#### *Tipos de medidas de resultados*

Os desfechos avaliados nessa revisão serão alterações cardíacas em pessoas com diagnóstico de COVID-19, reveladas por eletrocardiograma (ECG), ou exames laboratoriais, a saber: troponina I, creatina quinase total (CK), creatina quinase banda miocárdica (CKMB), lactato desidrogenase (LDH), peptídeo natriurético tipo B (BNP) e N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP).

### Critérios de exclusão

Serão considerados como critérios de exclusão: estudos que não contemplavam o tema proposto, estudos duplicados, envolvendo animais, revisões (narrativa, sistemática ou integrativa), relato de caso, protocolos, posicionamento de sociedades médicas, comentários de artigos e estudos em aberto, bem como estudos sem confirmação laboratorial da COVID-19, pelo exame RT-PCR.

### Método de pesquisa para identificação do estudo

#### *Busca eletrônica*

A pesquisa na literatura será realizada nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), LILACS (via BVS) e Cochrane. A lista de referência dos artigos selecionados será verificada para buscar estudos adicionais não identificados na busca eletrônica inicial e que atendessem aos critérios de inclusão.

#### *Estratégia de pesquisa*

A estratégia de pesquisa combinará termos livres e de indexação para pesquisa no MEDLINE, com o uso de *Medical Subject Heading* (MeSH) e LILACS com o uso de

Descritores em Ciências em Saúde (DeCS). As respectivas estratégias de pesquisas utilizadas estão descritas na Tabela 1.

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos encontrados
Medline (via Pubmed)	("Coronavirus Infections" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome" OR "SARS" OR "Betacoronavirus" OR 2019-nCoV OR SARS-CoV-2 OR "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "COVID-19 drug treatment") AND ("Cardiovascular Diseases" OR "Heart Injuries" OR "Torsades de Pointes" OR "Arrhythmias, Cardiac" OR "Heart Diseases") AND ("Drug Therapy")	166
Lilacs (via BVS)	("Coronavirus Infections" OR "Infecciones por Coronavirus" OR "Infecções por Coronavirus" OR "COVID-19" OR "Doença pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV)" OR "Doença por Coronavírus 2019-nCoV" OR "Doença por Novo Coronavírus (2019-nCoV)" OR "Epidemia de Pneumonia por Coronavírus de Wuhan" OR "Epidemia de Pneumonia por Coronavírus de Wuhan" OR "Epidemia de Pneumonia por Coronavírus de Wuhan de 2019-2020" OR "Epidemia de Pneumonia por Coronavírus em Wuhan" OR "Epidemia de Pneumonia por Coronavírus em Wuhan de 2019-2020" OR "Epidemia de Pneumonia por Novo Coronavírus de 2019-2020" OR "Epidemia pelo Coronavírus de Wuhan" OR "Epidemia pelo Coronavírus em Wuhan" OR "Epidemia pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV)" OR "Epidemia pelo Novo Coronavírus 2019" OR "Epidemia por 2019-nCoV" OR "Epidemia por Coronavírus de Wuhan" OR "Epidemia por Coronavírus em Wuhan" OR "Epidemia por Novo Coronavírus (2019-nCoV)" OR "Epidemia por Novo Coronavírus 2019" OR "Febre de Pneumonia por Coronavírus de Wuhan" OR "Infecção pelo Coronavírus 2019-nCoV" OR "Infecção pelo Coronavírus de Wuhan" OR "Infecção por Coronavírus 2019-nCoV" OR "Infecção por Coronavírus de Wuhan" OR "Infecções por Coronavírus" OR "Pneumonia do Mercado de Frutos do Mar de Wuhan" OR "Pneumonia no Mercado de Frutos do Mar de Wuhan" OR "Pneumonia por Coronavírus de Wuhan" OR "Pneumonia por Novo Coronavírus de 2019-2020" OR "Surto de Coronavírus de Wuhan" OR "Surto de Pneumonia da China 2019-2020" OR "Surto de Pneumonia na China 2019-2020" OR "Surto pelo Coronavírus 2019-nCoV" OR "Surto pelo Coronavírus de Wuhan" OR "Surto pelo Coronavírus de Wuhan de 2019-2020" OR "Surto pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV)" OR "Surto pelo Novo Coronavírus 2019" OR "Surto por 2019-nCoV" OR "Surto por Coronavírus 2019-nCoV" OR "Surto por Coronavírus de Wuhan" OR "Surto por Coronavírus de Wuhan de 2019-2020" OR "Surto por Novo Coronavírus (2019-nCoV)" OR "Surto por Novo Coronavírus 2019" OR "Síndrome Respiratória do Oriente Médio" OR "Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS)" OR "Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV)" OR "Síndrome Respiratória do Oriente Médio por Coronavírus" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome" OR "Síndrome Respiratorio Agudo Grave" OR "Síndrome Respiratória Aguda Grave" OR "Pneumonia Asiática" OR "SARS" OR "SRAG" OR "SRAS" OR "Síndrome Respiratória Aguda Severa" OR "Síndrome Respiratória Grave Aguda" OR "Síndrome Respiratória Severa Aguda" OR "Betacoronavirus" OR 2019-nCoV OR "Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2" OR SARS-CoV-2 OR "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "COVID-19 drug treatment") AND ("Cardiovascular Diseases" OR "Enfermedades Cardiovasculares" OR "Doenças Cardiovasculares" OR "Heart Injuries" OR "Lesiones Cardíacas" OR "Traumatismos Cardíacos" OR "Lesões Cardíacas" OR "Ruptura Cardíaca Traumática" OR "Ruptura Traumática do Coração" OR "Torsades de Pointes" OR "Arrhythmias, Cardiac" OR "Arritmias Cardíacas" OR "Arritmias Cardíacas" OR "Arritmia OR "Aritmia Cardíaca" OR "Heart Diseases" OR "Cardiopatías OR Cardiopatías OR "Cardiopatía Grave" OR "Doenças Cardíacas" OR "Doenças do Coração" OR "Transtornos Cardíacos" OR "Transtornos do Coração") AND ("Drug Therapy" OR Quimioterapia OR "Tratamento Farmacológico" OR Farmacoterapia OR Quimioterapia OR Quimiotratamento OR "Terapia Farmacológica" OR "Terapia Medicamentosa" OR "Terapia com Drogas" OR "Terapia com Fármacos" OR "Terapia com Medicamentos" OR "Terapia por Drogas" OR "Tratamento Medicamentoso" OR "Tratamento com Drogas" OR "Tratamento com Fármacos" OR "Tratamento com Medicamentos")	243

Cochrane	("Coronavirus Infections" OR "Severe Acute Respiratory Syndrome" OR "SARS" OR "Betacoronavirus" OR 2019-nCoV OR SARS-CoV-2 OR "Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR "COVID-19 drug treatment") AND ("Cardiovascular Diseases" OR "Heart Injuries" OR "Torsades de Pointes" OR "Arrhythmias, Cardiac" OR "Heart Diseases") AND ("Drug Therapy")	8
----------	---	---

*Abreviatura: BVS: Biblioteca Virtual em Saúde*

Tabela 1: Estratégia de pesquisa da busca eletrônica com estudos publicados até 15 de outubro 2020.

## Coleta e análise de dados

### *Seleção dos estudos*

A seleção dos estudos ocorrerá em duas etapas. Inicialmente, será realizada a leitura de todos os títulos e resumos dos artigos por dois revisores de forma independente, observando os critérios de elegibilidade. A segunda etapa consistirá na leitura na íntegra dos estudos selecionados. Divergências na seleção de estudos em ambas as etapas serão resolvidas por um terceiro revisor.

### *Extração e gerenciamento de dados*

Um revisor extrairá os dados dos estudos escolhidos. Caso haja dados faltantes nos estudos selecionados, os autores serão contatados por e-mail para a obtenção das informações.

Os dados extraídos serão:

- 1) Dados da publicação: autor, ano, país, desenho do estudo e tamanho da amostra.
- 2) Informações dos participantes: idade, sexo, comorbidades, tipo de alterações cardíacas (exames laboratoriais ou eletrocardiograma) e uso de medicamentos.

### *Síntese dos dados*

Os resultados serão tabulados no programa Microsoft Excel® 2010 e utilizados para construção de uma síntese narrativa e interpretação.

## REFERÊNCIAS

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *NATURE*. 2020; 579 (7798): 270-273.
2. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, *et al.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020; 382(16): 1564-1567.

3. World Health Organization. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 [Internet]. World Health Organization, Geneva. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>. v. 10, fevereiro 2020. Acessado em 08 dezembro 2020.
4. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. World Health Organization, Geneva. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Acessado em 08 dezembro 2020.
5. Lowy Institute. Covid Performance Index: deconstructing pandemic responses. [Internet]. Disponível em: <https://interactives.lowyinstitute.org/features/covid-performance/>. Acessado em 06 de abril de 2021.
6. Ministério da Saúde. Painel coronavírus [Internet]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acessado em 11 de abril de 2021.
7. Centers for Disease Control and Prevention (USA). Orientação clínica provisória para o manejo de pacientes com doença confirmada por coronavírus (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. Acessado em 30 outubro dezembro 2020;
8. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020; 41(2): 145-151.
9. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One.* 2020; 15(7): e0235458.
10. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020; 324(8):782-793.
11. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75(18): 2352-2371.
12. Medeiros-Domingo A, Carrasco OF, Berni-Betancourt A. Potential pro-arrhythmic effects of pharmacotherapy against SARS-CoV-2. *Arch Cardiol Mex.* 2020; 90(Supl): 36-40.
13. 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; 5(7): 802-810.
14. Dias VMDCH, Carneiro M, Vidal CFL, Corradi MDFDB, Brandão D, da Cunha CA, et al. Orientações sobre diagnóstico, tratamento e isolamento de pacientes com COVID-19. *J. Infect. Control.* 2020; 9(2): 56-75.