

ALTERAÇÕES CARDÍACAS EM CASOS CONFIRMADOS DE INFECÇÃO POR SARS-COV-2

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: Nesse capítulo será apresentado os resultados da revisão de literatura que teve seu protocolo, “Alterações cardíacas em casos confirmados de infecção por SARS-CoV-2: protocolo de revisão de literatura”, publicado anteriormente. Foram selecionados dez estudos que incluíram um total de 3.056 participantes. A idade dos participantes variou entre <18 a 90 anos, com predominância do sexo masculino (70,0%). As comorbidades mais frequentemente foram: doenças cardiovasculares, doenças pulmonares crônicas e doença renal crônica. A ocorrência de alterações cardíacas variou de 7,4% a 44,0% dos participantes. Dois estudos selecionados abordaram alterações cardíacas relacionadas ao uso isolado ou combinado de hidroxiquina e azitromicina. Os achados sugerem maior susceptibilidade para o desenvolvimento de complicações cardíacas em pessoas com idade superior a 60 anos e doenças preexistentes, com risco aumentado frente à exposição a medicamentos cardiotoxicos. Monitorização cuidadosa do paciente e atuação multidisciplinar podem favorecer a prevenção de eventos adversos e aprimorar a qualidade da assistência.

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

ABSTRACT: This chapter will present the results of the literature review that had its protocol, “Cardiac alterations in confirmed cases of SARS-CoV-2 infection: literature review protocol”, published previously. Ten studies were selected that included a total of 3,056 participants. The age of the participants ranged from <18 to 90 years, with a predominance of males (70.0%). The most frequent comorbidities were cardiovascular disease, chronic lung disease, and chronic kidney disease. The occurrence of cardiac abnormalities ranged from 7.4% to 44.0% of the participants. Two selected studies addressed cardiac abnormalities related to the use of hydroxychloroquine and azithromycin alone or in combination. The findings suggest greater susceptibility to the development of cardiac complications in people older than 60 years and with preexisting diseases, with increased risk in the face of exposure to cardiotoxic drugs. Careful patient monitoring and multidisciplinary action may favor the prevention of adverse events and improve the quality of care.

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

1 | INTRODUÇÃO

O protocolo desta revisão de literatura, que teve o objetivo de analisar a ocorrência de complicações cardíacas em pacientes com COVID-19 e identificar a exposição a medicamentos potencialmente cardiotoxicos, foi anteriormente publicado. São apresentados nesse capítulo os resultados da pesquisa realizada.

2 | RESULTADOS

Cenário e característica do estudo

Dentre 420 artigos identificados inicialmente, 10 foram considerados elegíveis para inclusão na presente revisão de literatura. O fluxograma de seleção dos estudos está exposto na Figura 1.

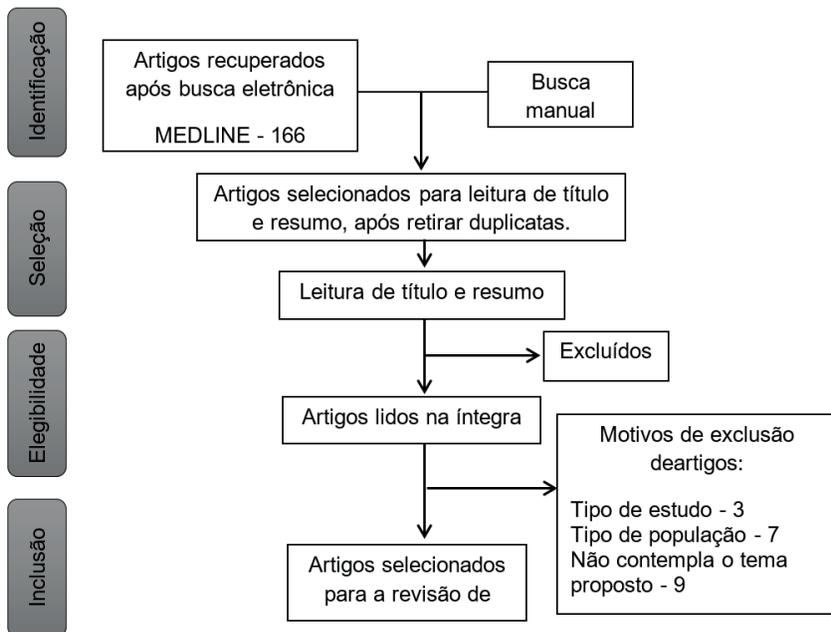


Figura 1: –Fluxograma do Processo de seleção dos artigos

Os desenhos dos estudos selecionados foram: duas séries de casos, quatro estudos de coorte, quatro estudos transversais com coleta de dados retrospectivos, sendo todos publicados em 2020. Identificou-se total de 3.056 participantes dos estudos, com variação do número de participantes de 62 a 1.438, e duração de seguimento de 16 a 65 dias. A idade dos participantes variou entre <18 e 90 anos, com predominância do sexo masculino (70,0%). As comorbidades mais frequentemente descritas nos estudos foram: DM, HAS, doença cardiovascular DCV, doenças pulmonares crônicas e DRC. Os estudos descreveram o uso de medicamentos, principalmente para tratamento experimental da COVID-19, dentre eles: antivirais, antimicrobianos, glicocorticoides, imunomoduladores, imunoglobulina e antimaláricos. As características de cada estudo são apresentadas na Tabela 1.

Autor/ Ano	País	Desenho de estudos	Amostra (N)	Média/ Mediana de idade (anos)	Comorbidades	Exames laboratoriais	Eletrocardio- grama	Medicamentos	Morta- lidade
Wan <i>et al.</i> , 2020 ⁽¹⁾	China	Série de casos	135	47	HAS, DM, DCV e câncer	LDH, CK	Não informado	Antiviral, imuno- moduladores, antimicrobianos, glicocorticóides	2,5%
Chen <i>et al.</i> , 2020 ⁽²⁾	China	Série de casos	274	62	HAS, DM, DCV	LDH, CK, Troponina I, NT-proBNP	Não realizado	Antiviral, glicocorticóides, antimicrobianos, imunomodula- dores	41%
Wu <i>et al.</i> , 2020 ⁽³⁾	China	Obser- vacional retrospec- tivo	280	43(±19)	DCV, CV, Doenças do Sistema Endócrino	LDH, CK, CKMB	Não realizado	Antiviral, glicocorticóides, antimicrobianos	0
Song <i>et al.</i> , 2020 ⁽⁴⁾	China	Obser- vacional retrospec- tivo	69	52	HAS, DM, DCV	LDH, CK, CKMB	Não realizado	Antiviral, antimicrobianos, glicocorticóides, imunomodulado- res, imunoglo- bulina	9%
Sardu <i>et al.</i> , 2020 ⁽⁵⁾	Itália	Coorte retrospec- tivo	62	58(±18)	DM, DCV, DPOC, DRC, Câncer	LDH, CK, Troponina I, BNP	Não realizado	Antiviral, antimicrobianos, glicocorticóides, imunomodulado- res, imunoglo- bulina, antimaláricos	14%
Padilla <i>et al.</i> , 2020 ⁽⁶⁾	Espa- nha	Coorte prospectivo	105	69	HAS, DM, DCV, DPOC,DRC.	LDH, CK, Troponina I,	Alteração do QTc basal acima de 470 ms em homens ou 480 ms em mulheres	Antimaláricos, antimicrobianos	2%
Mercurio <i>et al.</i> , 2020 ⁽⁷⁾	Israel	Obser- vacional retrospec- tivo	90	60(±17)	HAS, DM, DCV, DPOC/ ASMA	LDH	Alteração do intervalo QTc basal	Antimaláricos, antimicrobianos	4%
Shi <i>et al.</i> , 2020 ⁽⁸⁾	China	Coorte retrospec- tivo	416	45	HAS, DM, DCV, DPOC, DRC, Câncer	CKMB, Troponina I, NT-proBNP	Depressão e inversão da onda T, depressão do segmento ST e ondas Q	Antiviral, antimicrobianos, glicocorticóides, imunoglobulina	14%
Guo <i>et al.</i> , 2020 ⁽⁹⁾	China	Obser- vacional retrospec- tivo	187	58(±15)	HAS, DM, DCV, DPOC, DRC, Câncer	CKMB, Troponina I, NT-proBNP	Não realizado	Antiviral, antimicrobianos, glicocorticóides	23%

Rosenberg <i>et al.</i> , 2020 ⁽¹⁰⁾	Estados Unidos	Coorte retrospec- tivo	1438	63	Obesidade, Doença Pulmonar Crônica, DRC, DM, DCV, HAS	Não avaliados	Arritmias ou prolongamento do intervalo QT	Antiviral, glicocorticoides, antimicrobianos, imunomodula- dores	20%
--	-------------------	------------------------------	------	----	--	------------------	--	--	-----

Abreviaturas: DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial; DCV: doença cardiovascular; DRC: doença renal crônica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; CV: cerebrovascular; BNP: peptídeo natriurético tipo B; CK: creatina quinase; CKMB: creatina quinase banda miocárdica; LDH: lactato desidrogenase; NT-proBNP: N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B; QTc: QT corrigido.

Tabela 1: Características dos estudos selecionados

Marcadores de alterações cardíacas

Os 10 estudos selecionados detectaram alterações cardíacas em pacientes com COVID-19 por meio de sete marcadores cardíacos diferentes, sendo os mais utilizados o LDH (n=7)⁽¹⁻⁷⁾, CK (n=6)⁽¹⁻⁶⁾, troponina I (n=5)^(2,5,6,8,9), ECG⁽⁷⁻¹⁰⁾ e CKMB (n=4)^(3,4,8,9), NT-proBNP (n=3)^(2,8,9) e BNP (n=1).⁽⁵⁾

Pacientes com alterações cardíacas apresentaram insuficiência cardíaca aguda (ICA), lesão cardíaca aguda, prolongamento do intervalo QT e arritmias. Nove dos 10 estudos descreveram ocorrência de alterações cardíacas que variaram entre 7,4% a 44,0% nos participantes (Tabela 2).

Dois dos estudos selecionados abordaram alterações cardíacas relacionadas ao uso de medicamentos apontando que a associação de hidroxicloroquina (HDC) e azitromicina (AZI) levou a 13% alteração no QTc de 60 milissegundos ou mais e 21% QTc prolongado de 500 milissegundos ou mais. Ademais pacientes em uso dessa associação apresentaram maior risco de apresentarem parada cardíaca (*Odds Ratio* ajustado 2,13 [IC 95%, 1,12-4,05]) quando comparados com pacientes que não utilizaram nenhum medicamento cardiotoxíco^(6,7)

Autor/Ano	Alteração cardíaca (%)	Principais achados
Song <i>et al.</i> , 2020 ⁽⁴⁾	Alteração cardíaca 11,6%	- 34,8% uma ou mais doenças coexistentes - ≥60 anos: mais propensos à elevação de LDH (50,0%) - elevação de CKMB (11,0%) - mais propensos à lesão cardíaca (28,0%), internação em UTI (24,0%)
Sardu <i>et al.</i> , 2020 ⁽⁵⁾	Alteração cardíaca 22,5%	- Valores mais baixos da FEVE indicaram mortes (1.142, 1.008-1.294, $P < 0,05$) - Pacientes com elevação de IL-6 foram mais admitidos em UTI (1.617, 1.094–2.389), lesão cardíaca (1.367, 1.054–1.772) e mortes (4.742, 1.788–8.524)
Padilla <i>et al.</i> , 2020 ⁽⁶⁾	Alteração cardíaca 27,8%	- Comorbidades 75% dos pacientes - 13% prolongamento do QTc moderado a grave, com a tendência à alteração de CK, troponina I
Mercurio <i>et al.</i> , 2020 ⁽⁷⁾	Insuficiência cardíaca 10,0% Lesão cardíaca aguda 27,8%	- A associação de HDC e AZI: - 21% QTc prolongado de 500 milissegundos ou mais - 13% alteração no QTc de 60 milissegundos ou mais
Shi <i>et al.</i> , 2020 ⁽⁸⁾	Alteração cardíaca 19,7%	- 82 (19,7%) IM - Prevalência alta de HAS, DM, DAC e ICA nos pacientes com IM - IM esteve relacionada com maior mortalidade: (42 de 82 [51,2%] vs 15 de 334 [4,5%]; $P < 0,001$) - IM esteve associada com SDRA: (48 de 82 [58,5%] vs 49 de 334 [14,7%]; $P < 0,001$)
Guo <i>et al.</i> , 2020 ⁽⁹⁾	Alteração cardíaca 27,8%	- 52 (27,8%) IM - Comparando troponina normal x troponina elevada: HAS 20,7% vs 63,5%, $P < 0,001$ DAC 3% vs 32,7%, $P < 0,001$ ICA 0% vs 15,4%, $P < 0,001$ - 43 mortes, sendo 31 (59,6%) no grupo IM - Mortalidade: 13,3% DCV sem IM e 69,4% DCV com IM
Rosenberg <i>et al.</i> , 2020 ⁽¹⁰⁾	Alteração cardíaca 23,5%	- 56,1% internação em UTI - Pacientes utilizando HDC+AZI tem maior probabilidade de apresentarem parada cardíaca comparados com pacientes que não utilizaram nenhum medicamento (OR ajustado, 2,13 [IC 95%, 1,12-4,05])
Wan <i>et al.</i> , 2020 ⁽¹¹⁾	Lesão cardíaca aguda 7,4%	- 29,6% casos graves e críticos - Pacientes graves comparados a pacientes não graves > média de idade (56 [52-73] vs. 44 [3-49] $P < 0,0001$) - mais propensos a terem comorbidades (28 [70,0%] vs.15 [16,3%] $P < 0,0001$) - elevação de LDH (309 [253,8-408,3] vs. 212 [179,5-259]; $P < 0,0001$) - CK (82 [56,3-146,2] vs. 57 [36,5-86,5] $P > 0,0016$)
Chen <i>et al.</i> , 2020 ⁽²⁾	Lesão cardíaca aguda 44,0% Insuficiência cardíaca 24,0% (n = 274)	-Mortalidade 83% >60 anos - Pacientes falecidos (n=113) - 48% HAS - 72,0% maior elevação de troponina e 85,0% NT-proBNP - 77,0% lesão cardíaca aguda - 49,0% insuficiência cardíaca

Wu *et al.*,
2020⁽³⁾

Não informado

- 29,0% casos graves e críticos
- Pacientes graves comparados a pacientes não graves
- 63 anos mediana de idade
- 85,0% DM e DCV
- elevação de CK (76 [41–268] vs. 67 [52–104] $P=0,049$)
- elevação de CKMB (13 [7–24] vs. 9 [7–14] $P=0,038$)

Abreviaturas: DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensão arterial; DCV: doença cardiovascular; DAC: doença arterial coronariana; IM: injúria miocárdica; nl: normal; tropo: troponina; SDRA: síndrome do desconforto respiratório agudo; HDC: hidroxicloroquina; AZI: azitromicina; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; UTI: unidade de terapia intensiva; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IL-6: interleucina-6; CK: creatina quinase; CKMB: creatina quinase banda miocárdica; LDH: lactato desidrogenase; NT-proBNP: N-terminal do pró-peptídeo natriurético tipo B; QTc: QT corrigido; ICA: Insuficiência Cardíaca Aguda; VS: versus.

Tabela 2: Descrição da frequência de alterações cardíacas e principais achados dos estudos

3 | DISCUSSÃO

Essa revisão de literatura identificou nos estudos selecionados que indivíduos com idade superior a 60 anos apresentaram maior probabilidade de desenvolver síndrome do desconforto respiratório agudo, lesão cardíaca e serem admitidos em UTI.^(1,3,4,5,10) Em uma coorte de 1.591 pacientes com COVID-19 na região da Lombardia, Itália, demonstrou-se que 60,4% admitidos em UTI eram pacientes idosos (>60 anos).⁽¹¹⁾ Uma coorte brasileira evidenciou que a idade >65 anos foi um fator associado à mortalidade em pacientes com COVID-19.⁽¹²⁾ Pacientes hospitalizados em UTI são comumente acometidos pelo prolongamento do intervalo QT, por apresentarem distúrbios hidroeletrólíticos e/ou utilizarem medicamentos que podem ocasionar a Síndrome do QT longo como antimicrobianos, antimicóticos, sedativos, antidepressivos e antipsicóticos.⁽¹³⁾

Guo *et al.* (2020) avaliaram uma coorte com 187 pacientes e observaram que aqueles com lesão miocárdica eram mais idosos (mediana 71,4 anos), além de apresentarem mais frequentemente diagnóstico de HAS (63,0% vs 28,0%), DM (30,8% vs 8,9%), DAC (32,7% vs 3,0%) e ICA (15,4% vs 0%). Além disso, aqueles com DCV cursaram com elevação de troponina e maiores taxas de arritmias malignas.⁽⁹⁾ Em uma revisão sobre os efeitos da COVID-19 no sistema cardiovascular, foi relatado que a alteração cardíaca ocasionada pela doença ou associação com DCV pode levar ao quadro clínico mais grave. Ademais, pacientes com DCV apresentaram taxas de mortalidade 40,0% maiores em comparação a pacientes que não possuem comorbidades.⁽¹⁴⁾

A alteração cardíaca possivelmente é ocasionada por múltiplos fatores, que podem ser relacionados com os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), os quais são expressos nos pulmões e também no sistema cardiovascular, a tempestade de citocinas inflamatórias e a hipoxemia causada pelo SARS-CoV-2, resultando em danos aos cardiomiócitos.⁽¹⁵⁾ Nessa linha, os artigos selecionados apontaram que o vírus pode afetar o sistema cardíaco, com manifestações diversas como lesão miocárdica, insuficiência cardíaca, síndrome de Takotsubo (ST), arritmias, miocardite e choque.⁽¹⁶⁾ O curto tempo

de acompanhamento dos estudos (16 a 65 dias) pode estar associado a uma frequência menor de alterações cardíacas já que a maioria das complicações cardiovasculares se manifestam tardiamente.

Observou-se no estudo de Chen *et al.* (2020), maior mortalidade dos participantes (41,2%), sendo 83,0% dos pacientes idosos (>60 anos), 77,0% acometidos com lesão cardíaca, 49,0% com ICA, 72,0% maior elevação de troponina e 85,0% NT-proBNP. Em uma coorte de 191 pacientes, elevação da troponina I cardíaca durante a hospitalização foi encontrada em mais da metade dos pacientes que foi a óbito⁽¹⁷⁾, sugerindo que pacientes com alterações cardíacas têm risco aumentado de morte.^(9,10)

Observou-se que o acometimento cardíaco em pacientes com a COVID-19, pode ser sobreposto por outras causas que atuam como fatores confundidores das alterações cardíacas decorrentes da COVID-19, agravamento de condições prévias, ou reações adversas ocasionadas por medicamentos usados de forma empírica para tratar a infecção. O manejo dessas reações adversas é um desafio para a saúde pública, pois os aspectos fisiopatológicos ainda estão sendo elucidados, sendo grande a diversidade dos tratamentos experimentais utilizados e sem a existência de protocolos bem estabelecidos.

Até o presente momento, ainda não há evidências conclusivas sobre o uso de medicamentos para o tratamento da COVID-19.⁽¹⁸⁾ Os medicamentos em uso *off-label* como terapias experimentais contra a COVID-19, partem das premissas em reduzir o processo inflamatório, atuação como imunomoduladores, ação antiviral (com alteração de pH levando a inibição precoce da replicação viral por interferência com entrada viral mediada por endossomas ou transporte tardio do vírus envolvido). Fármacos como HDC, cloroquina e AZI, podem potencializar o risco de prolongamento do intervalo QTc (especialmente em pacientes com doença cardíaca preexistente ou associação de HDC+AZI), hipoglicemia, efeitos neuropsiquiátricos, interações medicamentosas e reações de hipersensibilidade.⁽¹⁹⁾ Observa-se que de acordo com a Associação Americana de Doenças Infecciosas, não é recomendado a pacientes hospitalizados com COVID-19, o uso isolado de HDC e/ou associada a AZI, devido a maior risco de reações adversas que benefícios.⁽²⁰⁾

Os pacientes com fatores de risco por serem idosos ou diagnosticados com doenças crônicas podem utilizar farmacoterapia mais complexa devido ao uso de um ou mais medicamentos.⁽²¹⁾ De acordo com a literatura, o envelhecimento acarreta mudanças estruturais e funcionais nos átrios, ventrículos, válvulas, miocárdio, pericárdio, no sistema de condução cardíaca e vascular.⁽²²⁾ Além disso, indivíduos idosos apresentam maior acometimento por DCV⁽²²⁾ reforçando a relevância do acompanhamento nessa população. O farmacêutico clínico nesse contexto da pandemia desempenha um papel essencial, contribuindo com o acompanhamento farmacoterapêutico desses pacientes, avaliando a prescrição e sinalizando possíveis interações relevantes ou reações adversas que possam evoluir para complicações cardíacas. O trabalho da equipe multiprofissional, envolvendo ainda médicos, enfermeiros e outros profissionais, enriquece a tomada de decisão sobre

o manejo e acompanhamento do paciente, com intuito de diminuir a morbimortalidade.⁽²³⁾

Observou-se ausência de estudos realizados em países de baixa e média renda como o Brasil. Estudos em diferentes países demonstraram características clínicas distintas dos pacientes com a COVID-19 e a gravidade da doença.⁽²⁴⁻²⁶⁾ Nesse contexto, faz-se necessário a realização de mais pesquisas que contemplem realidade brasileira.

Até o fechamento desse manuscrito, não foram encontradas revisões sobre alterações cardíacas associadas com a COVID-19 e o papel das terapias experimentais nesse contexto. Assim, esse trabalho poderá despertar iniciativas de realização de estudos adicionais futuros pra fornecerem novas contribuições nessa temática. A busca manual de estudos elegíveis na lista de referência dos artigos selecionados pode ter fortalecido a metodologia do presente estudo pela possibilidade de inclusão de estudos adicionais.

Algumas limitações merecem ser destacadas. Estudos relevantes podem não ter sido recuperados por nossa pesquisa, por utilizarem termos específicos ou não indexados. Além disso, alguns estudos não foram incluídos por ainda estarem em execução. As metodologias empregadas nos estudos se mostraram heterogêneas, dificultando a comparação direta dos seus resultados. A ausência de padronização nas informações encontradas pode refletir os conhecimentos ainda em construção sobre a COVID-19. O número limitado de participantes em alguns estudos pode reduzir o poder das inferências estatísticas.

4 | CONCLUSÃO

A revisão de literatura realizada demonstrou que as alterações cardíacas estão presentes em pacientes acometidos pela COVID-19, especialmente naqueles com idade superior a 60 anos e com comorbidades preexistentes. O uso de medicamentos cardiotoxicos e a condição clínica do paciente podem potencializar o risco de complicações cardíacas. Estudos adicionais são necessários para melhor elucidar os mecanismos envolvidos nessas alterações. Atuação multidisciplinar pode favorecer a prevenção de eventos adversos e aprimorar a qualidade da assistência.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Ronara Camila de Souza Groia Veloso e Catiane Costa Viana, pelas contribuições para o melhor desenvolvimento desse trabalho.

REFERÊNCIAS

1. 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. *J Med Virol.* 2020; 92(7): 797-806.

2. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020; 368:m1091.
3. Wu J, Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B, Liu J, *et al.* Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med.* 2020; 288(1): 128-138.
4. Song J, Hu W, Yu Y, Shen X, Wang Y, Yan J, *et al.* A Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes in Elderly and Younger Patients with COVID-19. *Med Sci Monit.* 2020; 26:e925047.
5. Sardu C, Maggi P, Messina V, Iuliano P, Sardu A, Iovinella V, *et al.* Could Anti-Hypertensive Drug Therapy Affect the Clinical Prognosis of Hypertensive Patients With COVID-19 Infection? Data From Centers of Southern Italy. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(17): e016948.
6. Padilla S, Telenti G, Guillén L, García JA, García-Abellán J, Ding C, *et al.*; COVID19-Elx Group. Predictive factors for cardiac conduction abnormalities with hydroxychloroquine-containing combinations for COVID-19. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56(4): 106142.
7. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, *et al.* Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(9): 1036-1041.
8. 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.
9. 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; 5(7): 811-818. Erratum in: *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 848.
10. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, *et al.* Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020; 323(24): 2493-2502.
11. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, *et al.*; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020; 323(16): 1574-1581.
12. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, do Nascimento IJB, Oliveira LM, Monteiro LS, *et al.*; Brazilian COVID- Registry Investigators. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: results from the Brazilian COVID-19 Registry. *Int J Infect Dis.* 2021: S1201-9712(21)00030-8.
13. Beitland S, Platou ES, Sunde K. Drug-induced long QT syndrome and fatal arrhythmias in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014; 58(3): 266-72.
14. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 831-840.

15. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17(5): 259-260.
16. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*. 2020; 41(19): 1798-1800.
17. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054-1062. Erratum in: *Lancet*. 2020; 395(10229): 1038.
18. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020; 323(18): 1824-1836.
19. Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020; 192(17): E450-E453. Erratum in: *CMAJ*. 2020; 192(21): E590.
20. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, *et al*. Diretrizes da Sociedade de Doenças Infecciosas da América para o Tratamento e Manejo de Pacientes com COVID-19. *Infectious Diseases Society of America 2021* ; Versão 4.1.1 Disponível em <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> .
21. Martins MAP, Reis AMM. (2020). Pharmacists in response to the COVID-19 pandemic in Brazil: where are we?. *Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde*. 2020; 11(3): 517-517.
22. Obas V, Vasan RS. The aging heart. *Clin Sci (Lond)*. 2018; 132(13): 1367-1382.
23. Parreiras Martins MAP, de Medeiros AF, de Almeida CDC, Reis AMM. Preparedness of pharmacists to respond to the emergency of the COVID-19 pandemic in Brazil: a comprehensive overview. *Drugs Ther Perspect*. 2020; 31: 1-8.
24. 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. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497-506.
25. Matsunaga N, Hayakawa K, Terada M, Ohtsu H, Asai Y, Tsuzuki S, *et al*. Clinical epidemiology of hospitalized patients with COVID-19 in Japan: Report of the COVID-19 REGISTRY JAPAN. *Clin Infect Dis*. 2020: ciaa1470.
26. Munblit D, Nekliudov NA, Bugaeva P, Blyuss O, Kislova M, Listovskaya E, *et al*. StopCOVID cohort: An observational study of 3,480 patients admitted to the Sechenov University hospital network in Moscow city for suspected COVID-19 infection. *Clin Infect Dis*. 2020:ciaa1535.