



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

**Desfechos clínicos em pacientes com doenças cardiovasculares
preexistentes e COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise**

Autora: Enfa. Carolina Favoretto

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Marla Andréia Garcia de Avila

Coorientador: Prof. Dr. Wilson Cañon Montañez

BOTUCATU

2023

CAROLINA FAVORETTO

**Desfechos clínicos em pacientes com doenças cardiovasculares
preexistentes e COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise**

Dissertação de Mestrado apresentado
ao Departamento de Enfermagem da
Faculdade de Medicina de Botucatu-
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho” – Mestrado Acadêmico
do Programa de Pós-graduação em
Enfermagem.

Orientadora: Profa. Dra. Marla Andreia Garcia de Avila

**BOTUCATU
2023**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Favoretto, Carolina.

Desfechos clínicos nos pacientes com doenças cardiovasculares pré-existentes e COVID-19 : uma revisão sistemática e meta-análise / Carolina Favoretto. - Botucatu, 2022

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Marla Andréia Garcia de Avila
Capes: 40400000

1. Doenças cardiovasculares - Complicações. 2. Infecções por coronavírus. 3. COVID-19 (Doença).

Palavras-chave: Complicações; Doenças cardiovasculares; Infecções por Coronavírus.

CAROLINA FAVORETTO

**Desfechos clínicos em pacientes com doenças cardiovasculares
preexistentes e COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise**

Dissertação de Mestrado apresentado
ao Departamento de Enfermagem da
Faculdade de Medicina de Botucatu-
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho” – Mestrado Acadêmico
do Programa de Pós-graduação em
Enfermagem.

Orientadora: Profa. Dra. Marla Andreia Garcia de Avila

Comissão examinadora

Prof.(a). Dr(a) Marla Andréia Garcia de Avila
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof.(a). Dr(a) Cassiane de Santana Lemos
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof.(a). Dr(a) Suzimar de Fátima Benato Fusco
Universidade Estadual de Campinas

Botucatu, _____ de _____ de _____.

RESUMO

FAVORETTO, C. **Desfechos clínicos nos pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes e COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise.** 2023. 96 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2023.

O vírus da Sars-Cov-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) responsável pela doença intitulada *coronavirus disease* (COVID-19) vem se disseminando mundialmente de maneira extremamente alta, sendo declarada uma pandemia pela OMS em março de 2020. Apesar de altamente contagioso, as taxas de letalidade são relativamente baixas na população geral, com a maioria dos infectados assintomáticos ou apresentando sintomas respiratórios de leve a moderados. No entanto, tem-se observado um risco maior de gravidade em pacientes com doenças crônicas preexistentes, incluindo as doenças cardiovasculares. Os objetivos do estudo são: analisar as evidências científicas disponíveis na literatura sobre os pacientes adultos com COVID-19 com doenças cardiovasculares preexistentes e verificar nos pacientes adultos com COVID-19 o efeito da doença DCV nos desfechos mortalidade, alterações de biomarcadores cardiovasculares, eventos tromboembólicos e lesão renal. Trata-se de uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados ou observacionais obtidos por meio das bases de dados Medline via PubMed, Embase, Latin America and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Scientific Library on Line (SciELO), e Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados (CENTRAL). para avaliar quais características clínicas dos pacientes infectados com COVID-19 e com doenças cardiovasculares preexistentes. O protocolo foi registrado na PROSPERO (Registro Internacional de Revisão Sistemática) código CRD42020185329. Os desfechos primários avaliados foram: sinais e sintomas coronarianos agudos, alterações de biomarcadores cardiovasculares, arritmia cardíaca, miocardite, choque cardiogênico, eventos tromboembólicos; eventos secundários que também foram avaliados: eventos vasculares periféricos, lesão renal, choque séptico, mortalidade cardiovascular, tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e duração da internação. Em conclusão, esta revisão sistemática e meta-análise indica que a presença de DCV prévia em indivíduos com COVID-19 estão associadas ao risco maior de desenvolver alteração de biomarcadores (Troponina), lesão renal aguda e principalmente mortalidade.

Descritores: Infecções por Coronavírus; Complicações; Doenças Cardiovasculares.

ABSTRACT

FAVORETTO, C. **Clinical outcomes of patients with pre-existing cardiovascular disease and COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** 2023. 96 f. Dissertation (Master's in Nursing) – Botucatu Medical School, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2023.

The Sars-Cov-2 virus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus) responsible for the disease called coronavirus disease (COVID-19) has been spreading worldwide at an extremely high rate, being declared a pandemic by the WHO in March 2020. Despite being highly contagious, lethality rates are relatively low in the general population, with the majority of those infected asymptomatic or presenting mild to moderate respiratory symptoms, however, a greater risk of severity has been observed in patients with preexisting diseases, including the diseases cardiovascular. As cardiovascular diseases are the leading cause of death in the world, according to the WHO, and also with the increasing number of new publications and data regarding COVID-19 and cardiovascular diseases emerging all the time, it was perceived the need to evaluate the evolution and clinical outcomes of these patients. The objective was to analyze the evidence available in the (inter)national literature on the clinical characteristics of adult patients with COVID-19 and pre-existing cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis of randomized or observational clinical trials obtained from the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE (1966 to present), EMBASE (1980 to present), LILACS (1982 to present), Scopus (international database produced by Elsevier) and Web of Science to assess the clinical characteristics of patients infected with COVID-19 with preexisting cardiovascular diseases and their outcomes, the protocol was registered in PROSPERO (International Systematic Review Registry) code CRD42020185329. The primary outcomes assessed were acute coronary signs and symptoms, changes in cardiovascular biomarkers, cardiac arrhythmia, myocarditis, cardiogenic shock, thromboembolic events; secondary events that were also evaluated: peripheral vascular events, kidney injury, septic shock, cardiovascular mortality, length of stay in the intensive care unit (ICU) and length of stay. It was possible to characterize the population infected by COVID-19 with previous cardiovascular diseases and find a significant relationship or absence of this between severity and clinical outcomes in populations, verifying that the association of these two diseases generates an additional risk factor for worse evolution of COVID-19.

Keywords: Coronavirus Infections; Complications; Cardiovascular diseases.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da Revisão Sistemática no formato PRISMA	38
Figura 2 – Gráfico de <i>florest plot</i> apresentando o risco relativo e intervalo de confiança de 95% para estudos sobre a associação entre mortalidade e doença cardiovascular preexistente em pacientes com COVID-19.....	60
Figura 3 – Gráfico de <i>florest plot</i> apresentando o risco relativo e intervalo de confiança de 95% para estudos sobre a associação entre alteração de biomarcadores cardíacos e doença cardiovascular preexistente em pacientes com COVID-19	61
Figura 4 – Gráfico de <i>florest plot</i> apresentando o risco relativo e intervalo de confiança de 95% para estudos sobre a associação entre eventos tromboembólicos e doença cardiovascular preexistente em pacientes com COVID-19	61
Figura 5 – Gráfico de <i>florest plot</i> apresentando o risco relativo e intervalo de confiança de 95% para estudos sobre a associação entre lesão renal e doença cardiovascular preexistente em pacientes com COVID-19.....	62

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estratégia PECO para elaboração da questão de pesquisa.....	29
Quadro 2 – Estratégia de busca na recuperação de artigos entre uma pergunta formulada e a informação armazenada em base de dados	29
Quadro 3 – Grau de recomendação dos estudos incluídos pelo Oxford Centre for Evidence-based Medicine.....	33
Quadro 4 – Escala de Avaliação da Qualidade de Newcastle-Ottawa	35
Quadro 5 – Fatores que podem reduzir a qualidade da evidência. 2020.	36
Quadro 6 – Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e mortalidade.....	40
Quadro 7 – Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e alteração de Troponina.....	47
Quadro 8 – Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e Eventos Tromboembólicos	50
Quadro 9 – Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e lesão renal aguda	52
Quadro 10 – Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e outros desfechos	53
Quadro 11 – Avaliação da Qualidade de estudos de coorte sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 com base na Escala de Newcastle-Ottawa	56
Quadro 12– Avaliação da Qualidade de estudos de caso-controle sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 com base na Escala de Newcastle-Ottawa.....	58
Quadro 13 – Avaliação da Qualidade de estudos de transversais sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 com base na Escala de Newcastle-Ottawa.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição de artigos identificados segundo bases de dados 37

LISTA DE SIGLAS

AACCN	– <i>American Association of Critical Care Nurses</i>
AVC	– Acidente Vascular Cerebral
BRA	– Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina
CENTRAL	– Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados
COVID-19	– <i>Coronavirus Disease</i>
DAC	– Doença Arterial Coronariana
DCV	– Doença Cardiovascular
ECA2	– Enzima Conversora de Angiotensina 2
ECR	– Ensaios clínicos randomizados
EUA	– Estados Unidos da América
FA	– Fibrilação Atrial
FE	– Fração de Ejeção
FR	– Febre Reumática
HAS	– Hipertensão Arterial Sistêmica
IAM	– Infarto Agudo do Miocárdio
IC	– Insuficiência Cardíaca
ICAM	– Molécula de Adesão Intercelular-1
iECA	– Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
IgG	– Imunoglobulina G
IgM	– Imunoglobulina M
IL-6	– Interleucina-6
LILACS	– <i>Latin America and Caribbean Health Sciences Literature</i>
LRA	– Lesão Renal Aguda
MHC	– Complexo Principal de Histocompatibilidade
MS	– Ministério da Saúde
NK	– <i>Natural Killer</i>
NO	– Óxido Nítrico
NOS	– Escala de Newcastle-Ottawa

OMS	– Organização Mundial da Saúde
OxLDL	– Oxidação da Lipoproteína de Baixa Densidade
PAMPs	– Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PCR	– Parada Cardiorrespiratória
Prospero	– <i>International prospective register of systematic reviews</i>
QCRI	– <i>Qatar Computing Research Institute</i>
ROS	– Espécies Reativas de Oxigênio
Sars-Cov-2	– <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
SBC	– Sociedade Brasileira de Cardiologia
SCA	– Síndrome Coronariana Aguda
SciELO	– <i>Scientific Library on Line</i>
SRAG	– Síndrome Respiratória Aguda Grave
TEP	– Tromboembolismo Pulmonar
TNF-alfa	– Fator de Necrose Tumoral
TnT	– Troponina T
TVP	– Trombose Venosa Profunda
VCAM	– Molécula de Adesão-1

SUMARIO

APRESENTAÇÃO	13
1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Doenças Cardiovasculares.....	14
1.2 COVID-19.....	20
1.2 COVID-19 e Doenças Cardiovasculares	24
2 OBJETIVOS.....	27
3 MÉTODO.....	28
3.1 Elaboração da Pergunta de Pesquisa	28
3.2 Estratégia de busca dos estudos	29
3.3 Critérios de inclusão e exclusão dos artigos	31
3.4 Desfechos clínicos incluídos	31
3.4.1 Desfechos primários.....	31
3.4.2 Desfechos secundários	32
3.5 Extração dos Dados	32
3.6 Avaliação do nível de evidência dos estudos incluídos	33
3.7 Avaliação da qualidade metodológica de estudos incluídos	34
3.8 Síntese dos dados.....	35
3.9 Classificação da Qualidade da Evidência com GRADE	35
4 RESULTADOS.....	37
4.1 Processo e resultado da busca bibliográfica	37
4.2 Caracterização da produção científica dos artigos incluídos	38
4.2.1 Período da publicação científica.....	38
4.2.2 Síntese dos principais estudos incluídos.....	39
4.2.3 Síntese da avaliação da qualidade metodológica de estudos incluídos	54
4.2.4 Análise da associação entre DCV preexistente e mortalidade	60
4.2.5 Análise da associação entre DCV preexistente e alteração de Troponina	60
4.2.6 Análise da associação entre DCV preexistente e eventos tromboembólicos ...	61
4.2.7 Análise da associação entre DCV preexistente e lesão renal	62
4.2.8 Análise da associação entre DCV preexistente e outros desfechos	62

5 DISCUSSÃO	63
6 CONCLUSÃO	69
REFERÊNCIAS.....	70
ANEXO A – PROTOCOLO DO ESTUDO.....	87
ANEXO B – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS.....	98
ANEXO C – ANÁLISE DO RISCO DE OCORRÊNCIA DE VIÉS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS: CASO-CONTROLE E ESTUDOS DE COORTE	99
ANEXO D – ANÁLISE DO RISCO DE OCORRÊNCIA DE VIÉS NOS ESTUDOS TRANSVERSAIS INCLUÍDOS.....	102
ANEXO E – ANÁLISE DO RISCO DE OCORRÊNCIA DE VIÉS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS – ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.....	103

APRESENTAÇÃO

Nasci em São Paulo, capital, em 16 de abril de 1990. Durante a graduação sempre fui fascinada pelas disciplinas de enfermagem clínico-cirúrgica voltadas aos cuidados críticos no Adulto. Durante o terceiro ano de graduação, comecei a realizar cursos de pequena duração no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – HCFMUSP) e conhecer mais sobre aquela instituição onde se vivencia a Cardiologia em todos seus diferentes níveis.

Em 2011, último ano de graduação, decidi que queria realizar o aprimoramento em Enfermagem em Cardiologia no InCor, após muita dedicação, veio a tão sonhada aprovação em 1º lugar. Durante um ano tive a oportunidade de realizar estágios em todos os setores da Instituição e aprender com os principais nomes da Cardiologia nacional. Após, desempenhei a função de Enfermeira Assistencial da UTI Clínica desta mesma instituição, atuando por mais de 5 anos na linha de frente assistencial e educacional, desempenhando o papel de preceptora da UTI Clínica junto aos residentes do Programa de Enfermagem em Cardiopneumologia da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EEUSP).

Posteriormente, tive a experiência em um dos hospitais de maior renome da América Latina, o Hospital Israelita Albert Einstein, novamente atuando no cuidado a pacientes de cuidados críticos. Em junho de 2018 surgiu um novo desafio em minha carreira como especialista da unidade de cirurgia cardíaca da empresa multinacional *Edwards Lifesciences*, podendo focar minha atuação e conhecimentos na área de valvulopatias cardíacas, (disfunção de valvas cardíacas) desempenhando funções de treinamento, educação continuada e consumo/construção de evidências científicas e assim o interesse na realização do mestrado em enfermagem em uma universidade pública. Por fim, tive essa oportunidade em um momento de crise global, aprovada por meio do edital COVID-19, o que me trouxe grande alegria e realização, apesar dos desafios enfrentados durante este período, sempre contando com o apoio de minha orientadora, a Prof.^a Dr^a. Marla.

Ressalto a minha gratidão por tudo vivenciado ao longo destes 11 anos de profissional, me permitindo não somente o desenvolvimento profissional, como o pessoal.

Carolina Favoretto

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doenças Cardiovasculares

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as doenças cardiovasculares (DCV) são definidas como um grupo de desordens que acometem o coração e vasos sanguíneos classificadas como: doença arterial coronariana (DAC), doença cerebrovascular, doença arterial periférica, doença cardíaca reumática, doença cardíaca congênita, trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP)¹. Caracterizadas como doenças crônicas que evoluem ao longo da vida e se mantêm assintomáticas por muitos anos², são consideradas a principal causa de mortalidade mundial. Em 2016 ocorreram mais de 17 milhões de mortes relacionadas às DCVs, e estima-se que em 2030 este número possa alcançar 23 milhões de óbitos/ano³. No Brasil, conforme a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), as DCVs ainda são responsáveis por quase um terço das mortes no Brasil e afetam desproporcionalmente a população mais vulnerável, com dificuldade no acesso aos cuidados de saúde de alta qualidade^{4,5}.

Similar ao observado no restante do mundo, no Brasil as DCVs são a principal causa de mortalidade, tendo como causa número um, a doença arterial coronária, seguida por doença tromboembólica, representada pelo Acidente Vascular Cerebral (AVC)⁶. No estudo *Global Burden Disease*⁷ foi identificada uma prevalência de 6,1% de DVC nacionalmente, representando um aumento desde 1990, justificado pelo envelhecimento populacional, também foi observada prevalência maior no sexo masculino. Contudo observou-se as maiores reduções percentuais em Rondônia, Minas Gerais, Distrito Federal, Paraná, Santa Catarina e São Paulo, em ordem decrescente⁶.

A DAC é causada pela formação de placas na parede das artérias coronárias que fornecem sangue ao coração. Estas placas são formadas pelo depósito de lipídios que com o passar do tempo geram o estreitamento na luz das artérias. A DAC é a etiologia de doença cardiovascular mais comum nos Estados Unidos da América (EUA), sendo muitas vezes diagnosticada pelo descobrimento de uma complicação, como o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM)⁸.

A doença cerebrovascular e o acidente vascular cerebral (AVC) são desordens que envolvem os vasos do sistema nervoso central e podem ocorrer por dois mecanismos: (a) hemorragia, por ruptura de vasos cerebrais/isquêmicos; (b) por

obstrução do fluxo, causada por formação de uma placa ou migração de um trombo. Independente do mecanismo, o resultado é o esgotamento de oxigênio das células nervosas, com posterior necrose do tecido cerebral local, caso não seja restaurado o fluxo prontamente. Alguns dos fatores de risco para o desenvolvimento do AVC são: hipertensão arterial sistêmica (HAS), tabagismo, consumo excessivo de álcool, distúrbios de coagulação, entre outros⁹.

Uma condição extracardíaca e não-cerebral que também afeta as artérias, principalmente devido à aterosclerose, é a doença arterial periférica. Nesta condição, a obstrução parcial das artérias periféricas reduz a perfusão aos tecidos irrigados pelas mesmas e, apesar de assintomática, geralmente pode progredir a sintomas clínicos, levando à necrose tecidual periférica. A identificação da doença vascular periférica pode ajudar a prevenir a progressão da doença e suas complicações, considerando que esta doença é um fator de risco para mortalidade cardiovascular, incluindo DAC e AVC¹⁰.

A doença cardíaca reumática é uma doença valvar crônica causada por lesão nas valvas cardíacas, em decorrência de resposta auto imune à infecção causada por *Streptococos* do Grupo A em indivíduos geneticamente suscetíveis, condição chamada de febre reumática (FR)¹¹. É importante destacar que a FR é um problema de saúde pública, especialmente em países de baixa e média renda, onde se estima que 33,4 milhões de pessoas convivam com a doença, sendo a principal causa de morte e invalidez cardiovascular em crianças e adultos jovens¹².

Outra apresentação de DCV é a doença cardíaca congênita, definida como anormalidade estrutural do coração ou grandes vasos torácicos visíveis macroscopicamente, com apresentação de repercussões clínicas significantes ou potencialmente significantes, responsáveis por aproximadamente 40% de todos os defeitos congênitos¹³. Dolk et al.¹⁴ relataram uma incidência entre 4 e 19/1.000 nascidos vivos, porém devido ao aumento da conscientização e ao uso de métodos de imagem e diagnóstico, como o Ecocardiograma *doppler*, pode justificar aumento da prevalência.

E por fim, as trombozes venosas profundas (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP), caracterizados pela migração de trombos de veias para o coração e pulmões, comprometendo o fluxo de sangue ideal para funcionamentos destes órgãos¹⁵. Estas são as terceiras DCVs com maior mortalidade nos EUA, após DAC e AVC, com incidência anual para TEP em 1 ou 2/1.000 pessoas, e mortalidade geral

entre 60.000 e 100.000/ano. Metade dos pacientes com TVP e 1/3 dos pacientes com TEP apresentarão complicações a longo prazo, como síndrome pós-trombótica e úlceras venosas, além de recorrência em 10 anos¹⁶.

Dois fatores-chave na fisiopatologia das DVCs são a aterosclerose e a inflamação. Aterosclerose é o espessamento e enrijecimento das paredes arteriais, que causam um grande impacto no sistema cardiovascular¹⁷, sendo níveis elevados de colesterol no plasma sanguíneo sua principal causa¹⁸.

Na vasculatura arterial existem áreas (geometria arterial: ramificação, bifurcações e grandes curvaturas), sendo mais propensas para a formação de lesões ateroscleróticas. As forças mecânicas como um fluxo turbulento, associado com esta geometria e forma dos vasos, influenciam a célula endotelial¹⁹. A aterosclerose ocorre nessas regiões como resultado de diferenças no fluxo, que está presente em locais de baixa tensão de cisalhamento, turbulência e fluxo oscilante, sendo fatores que favorecem para as lesões poderem se desenvolver²⁰. No estado regular, o estado quiescente do endotélio, é produzido óxido nítrico (NO) para se ligar a grupos cisteína no fator nuclear kappa B (NF-B) e na mitocôndria, que inibem processos celulares. Além disso, a camada endotelial é recoberta por um glicocálice, a qual é uma camada de proteoglicanos e componentes da matriz extracelular, envolvidos no transporte transendotelial, por exemplo, de lipoproteínas, que podem ser perdidas ou reduzidas na inflamação devido ao inibidor do ativador do plasminogênio. Na homeostase, as células endoteliais impedem a ativação plaquetária, a coagulação sanguínea e a adesão leucocitária por meio da secreção de substâncias como NO, prostaciclina, t-PA e antitrombina III²¹. Quando ocorre inflamação, há aumento do número de moléculas de adesão (E-selectina, ICAM e VCAM), que participam da infiltração de leucócitos por meio da camada endotelial²². Com os leucócitos, as lipoproteínas penetram no endotélio, sendo aprisionadas no espaço subendotelial e modificadas oxidativamente.

A disfunção endotelial na medicina cardiovascular moderna é descrita como alterações na produção e disponibilidade NO derivado do endotélio, prostaciclina e endotelina, bem como seu impacto na reatividade vascular. Nesse caso, espécies reativas de oxigênio (ROS), como o peróxido de hidrogênio (H₂O₂), atingem as moléculas reguladoras, o que leva à ativação das células²³. A membrana endotelial é permeável a compostos como NO e H₂O₂, que causa a ativação dos fatores de transcrição e protease. Além disso, a produção de ROS endoteliais pode ser

desencadeada por inflamação e células que participam deste processo, como leucócitos e fatores de crescimento.

Outros mecanismos que causam disfunção endotelial são a formação de peroxinitrito, desacoplamento da óxido nítrico sintase, inibição da formação de prostaciclina, estimulação da expressão de endotelina e redução da sinalização de NO devido à inibição da atividade da guanilato ciclase solúvel²⁴. Todos esses mecanismos promovem um ambiente vasoconstritor e pró-coagulante. Além disso, as células endoteliais podem fazer uma transição para as células mesenquimais. Consequentemente, a matriz extracelular se deposita entre as células e desregula as proteínas juncionais (por exemplo, ocludina e claudina-5), que perdem o contato célula-célula²¹. Como resultado, o endotélio perde sua integridade com a camada média e isso causa uma maior atividade nesse campo. Então, as alterações se estendem além da reatividade do metabolismo do NO, incluindo aumento do nível de permeabilidade para lipoproteínas, oxidação, adesão e acúmulo de leucócitos e alteração do metabolismo da matriz extracelular, com tudo isso se acumulando na parede arterial. Dessa forma, macrófagos, colesterol e células inflamatórias acessam a média e a aterosclerose começa. Além disso, as forças mecânicas como um fluxo turbulento, que está relacionado com a geometria e a forma dos vasos, também influenciam a célula endotelial¹⁹.

Acompanhando os mecanismos da disfunção endotelial, podemos observar que fatores também desempenham um papel enorme no desenvolvimento desta patologia. A aterosclerose é caracterizada pela retenção de lipídios e células inflamatórias como macrófagos, linfócitos T e mastócitos na parede arterial danificada, a íntima²⁵. Lipídios modificados ativam células inflamatórias na íntima, produzindo quimiocinas e citocinas como fator de necrose tumoral (TNF-alfa), interleucina -1, -4 e -6 e interferon-gama, que podem ativar outros leucócitos, células endoteliais e moléculas de adesão, especialmente células vasculares, molécula de adesão-1 (VCAM), molécula de adesão intercelular-1 (ICAM) e E-selectina, na superfície endotelial. Estas, no que lhe concerne, recrutam outras células inflamatórias. Como resultado, os macrófagos derivados de monócitos liberam enzimas para modificar as lipoproteínas²⁶.

Essas lipoproteínas modificadas tornam-se placas ateroscleróticas. Em seguida, os macrófagos absorvem e constroem as lipoproteínas ricas em colesterol do LDL, bem como secretam substâncias pró-oxidantes, que contribuem para o

processo de aterosclerose: ROS e RNS (reativas à diferentes tipos de nitrogênio). Estes são os mesmos compostos que participam da disfunção, que agrava a condição do endotélio, indicando que o processo é autoperpetuante. Isso não é desejável, porque esse dano das funções celulares de biomoléculas (como proteínas, carboidratos e lipídios) podem resultar em peroxidação lipídica e oxidação da lipoproteína de baixa densidade (OxLDL)²⁶. Neste contexto, os fosfolipídios oxidados desencadeiam a inflamação, devido à extensa ligação aos receptores Toll-like, que podem ativar os fatores de transcrição citocinas do fator nuclear-B (NF-B) que desencadeiam a pró-inflamação; portanto, OxLDL é chamado um marcador clínico de inflamação da placa²⁶.

O biomarcador OxLDL irrita as células endoteliais, aumentando a produção de moléculas de adesão. ROS e RNS convertem o LDL-C em OxLDL, que são construídos na camada íntima. A camada interna também migra as células musculares da média e se prolifera. Quando todos esses processos se combinam, a placa aterosclerótica é criada, apresentando tecido fibroso, células musculares e muitas células inflamatórias. Acelerando a renovação celular, provavelmente levará a maior permeabilidade macromolecular, aumentando a captação nas regiões com fluxo perturbado. Isso, levaria à aterosclerose expressão do fenótipo de VEGF aumentando em resposta ao baixo estresse de cisalhamento, levando a maior permeabilidade endotelial²⁷. Além disso, nos vasos, a hiperglicemia promove a superprodução de ROS pela cadeia de transporte de elétrons mitocondrial. Excesso de superóxido leva à quebra da fita de DNA e ativação da poli ADP ribose polimerase nuclear (PARP). Esses processos inibem a gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH), desviando os intermediários glicolíticos iniciais para as vias de sinalização patogênicas durante inflamação²⁸.

Como consequência destes aspectos moleculares e celulares da fisiopatologia das DCVs, destacamos a ocorrência de interrupção de suprimento sanguíneo ao músculo cardíaco, o miocárdio, situação que pode ser constatada por biomarcadores sanguíneos. Desde a década de 70, com destaque principalmente na década de 90, as troponinas têm recebido crescente atenção como marcadores altamente específicos de injúria celular miocárdica^{29,30}.

As troponinas formam um complexo que regula a interação cálcio-dependente da miosina com a actina. Esse complexo é formado por três componentes classificados conforme sua propriedade funcional: "T" (TnT) para ligação do complexo

das troponina com tropomiosina, “I” (TnI) para inibição das interações entre actina e “C” (TnC) para proteína de ligação com o cálcio³¹.

Esse complexo age como mediador do efeito do cálcio citosólico na interação entre a actina e miosina, principais proteínas contidas no sarcômero, unidade contrátil fundamental de todos os tipos de músculo estriado (de contração rápida, lenta e cardíaca). A Troponina I é uma proteína inibidora da ATPase da actina-miosina existindo três isoformas: duas esqueléticas e uma cardíaca. Essas isoformas são liberadas no sangue quando ocorrem focos de necrose podendo ser detectadas por métodos imunoquímicos. A troponina I cardíaca contém uma cadeia de aminoácidos N-terminais que a diferencia imunologicamente, e que não é expressa nas formas esqueléticas, possibilitando dessa forma que anticorpos monoclonais de reatividade cruzada extremamente baixa pudessem ser desenvolvidos facilitando diagnóstico de patologias como o infarto agudo do miocárdio (IAM)^{29,32,33}.

Em pacientes adultos, a TnIc leva de 4 a 8 horas para se elevar acima do limite de referência após o início do IAM. Seu pico ocorre entre 12 e 48 horas a partir do início dos sintomas e a elevação se mantém por aproximadamente em cinco dias, variando entre três e dez dias ou mais, dependendo da duração da isquemia e da reperfusão^{34,35}. Destaca-se que ainda não existe um consenso quanto aos valores mínimos a serem considerados e existem variações nos limites de detecção da TnIc a depender do equipamento utilizado³⁶. Desde 2001, já se buscavam padronizar os meios de detecção da TnIc e seus valores de normalidade por meio de um comitê formado pela “*Internation Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*” que estabeleceu recomendações específicas de qualidade para ensaios de troponina cardíaca. O objetivo foi a tentativa de definir critérios uniformes para que todos os ensaios objetivamente pudessem ser avaliados para suas qualidades analíticas e desempenho clínico. Essas recomendações orientam que um aumento da concentração de troponina cardíaca deve ser definido como uma medida superior ao percentil 99 da distribuição das concentrações de troponina cardíaca no grupo de referência, a qual é um limite muito baixo. Recomenda-se uma imprecisão total com limite de decisão $\leq 10\%$ (ou seja, sensibilidade funcional)³⁴. Portanto, para uso clínico dos valores da troponina, até que os limites de detecção e normalidade sejam padronizados, deve-se conhecer qual ensaio está sendo utilizado e os seus valores de referência³³.

1.2 COVID-19

O Sars-Cov-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*) é o nome oficial do vírus que atinge o mundo desde o ano de 2020. O nome da doença foi escolhido pela OMS para facilitar a identificação em estudos científicos e a divulgação na imprensa, além de evitar confusões com outros vírus da mesma família. O nome definido para a língua portuguesa é Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) do Coronavírus ²¹. As viroses causadas pelos coronavírus pertencentes à família dos *Coronaviridae* desencadeiam normalmente leve a moderada doença do trato respiratório, porém já foram responsáveis por três surtos somente neste século³⁷. O Sars-Cov-1 (ou apenas SARS) é o nome dado ao “irmão” do Sars-Cov-2, que causou uma epidemia na China em 2002, ambos vírus possuem achados radiológicos, clínicos e laboratoriais similares³⁸.

Do mesmo modo, definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o nome oficial da doença causada pelo Sars-Cov-2 é *coronavirus disease* (COVID-19). A COVID-19 apresenta um curso clínico heterogêneo, variando desde pacientes assintomáticos, a pacientes que evoluem para um resultado letal com falência de múltiplos órgãos e com uma grande variedade de taxas de letalidade que podem variar de 0,7 a 67%^{39–41}. Embora o sistema respiratório seja comumente envolvido nesta doença, a doença causada pelo SARS-CoV-2 pode ser considerada uma doença viral sistêmica, devido à disfunção de múltiplos órgãos associados e com manifestações cardíacas, renais, hematológicas, gastrointestinais, hepatobiliares, endócrinas, neurológicas e cutâneas⁴².

Os primeiros casos dessa doença viral predominantemente respiratória foram relatados vez em Wuhan, província de Hubei, China, no final de dezembro de 2019, e o SARS-CoV-2 se disseminou em todo o mundo rapidamente, obrigando a OMS declarar a doença uma pandemia em 11 de março de 2020⁴². No Brasil, o primeiro caso oficial foi identificado na cidade de São Paulo em 26 de fevereiro de 2020, apresentando um crescente aumento desde então. Segundo o Ministério da Saúde (MS) já foram confirmados mais de 36 milhões de casos de COVID-19 em território nacional. Mundialmente são 756.581.850 casos confirmados e 6.844.267 mortes⁴³, sendo 697.894 no Brasil ⁴⁴, dados atualizados em 17 de fevereiro de 2023.

O principal modo de transmissão do SARS-CoV-2 ocorre por meio da exposição às gotículas respiratórias que transportam o vírus infeccioso por contato próximo ou transmissão por gotículas de indivíduos pré-sintomáticos, assintomáticos ou sintomáticos que abrigam o vírus⁴². O período médio de incubação para SARS-CoV-2 é estimado em 5,1 dias, e a maioria dos pacientes desenvolverá sintomas dentro de 11,5 dias após a infecção⁴⁵.

Diversos cenários estão sendo discutidos para analisar os efeitos histopatológicos desencadeados na infecção pela COVID-19, inflamação, edema pulmonar e uma resposta imune super-reativa podem levar à hipóxia, desconforto respiratório e danos nos pulmões ⁴⁶.

É conhecido que o gene Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) está presente nas células epiteliais dos rins, intestinos, vasos sanguíneos e pulmão⁴⁷.

Para Huang et al.⁴⁸ os vírus da família coronavírus possuem uma proteína denominada proteína S, responsável pela comunicação com as células do agente hospedeiro, como é o caso da célula epitelial pulmonar. Essas células possuem uma alta expressão da ECA2 e reconhecem a proteína S do vírus, permitindo o início da infecção. Ao se ligar à célula, o vírus replica poliproteínas utilizando ribossomos das células hospedeiras, podendo a replicação entre outros processos ocorrerem nas células epiteliais⁴⁸.

O ECA2 é um receptor responsável pela regulação da pressão arterial dentro do Sistema Renina-angiotensina. Em relatório feito por Wu e McGoogan⁴⁹ com 72.314 casos do Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças indicou que indivíduos com doenças crônicas como diabetes e hipertensão estão mais suscetíveis a infecção, a hipótese seria pelo aumento da expressão do ECA2 por meio de *upregulation*, aumento causado por mecanismo compensatório devido uso de medicamentos inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e dos bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) para tratamento da hipertensão arterial e diabetes⁴⁹.

Yao et al.⁴⁶, observaram que o SARS-CoV2 adentra no corpo através do trato respiratório através dos cílios apicais, liga-se com o receptor ECA2 presente nos pulmões, se replica no epitélio da mucosa do trato respiratório e nas células epiteliais alveolares por meio dos microvilos, danificando o epitélio da mucosa brônquica e as células epiteliais alveolares. Entretanto, é importante pontuar que as respostas

imunológicas do hospedeiro contra o SARS-CoV2 podem também contribuir consideravelmente para a patogênese da COVID-19⁴⁶.

Segundo Chen et al.⁵⁰ a idade avançada, redução da contagem de células T CD4 e indicadores de imunossupressão são fatores significativos associados à admissão na UTI. Para Qin et al.⁵¹ a maioria dos casos que apresentam maior gravidade demonstraram níveis elevados de biomarcadores.

O tecido epitelial está localizado sobre o tecido conjuntivo, cobre e protege superfícies do corpo como no trato respiratório, digestório, urogenital, cavidades corporais, vasos sanguíneos e linfáticos⁵². Dentre algumas características do tecido epitelial existe a presença dos microvilos, que são evaginações na superfície apical das células com a finalidade de aumentar a superfície de absorção, principalmente em células absorptivas, mas também nas células epiteliais alveolares. Os cílios são outro tipo de característica do tecido epitelial, possuem movimento e tem a função de transportar materiais nas superfícies das células, como na traqueia⁵³.

Exame histológico em estudo⁴⁶ evidenciou diversas lesões pulmonares, incluindo inflamação exsudativa alveolar e intersticial com danos em diferentes graus, fibrose, degeneração tecidual, congestão e dilatação de capilares da parede alveolar, além de hemorragia focal. Além de comum dano alveolar difuso bilateral com infiltrados exsudativos compostos por células T CD4, linfócitos T CD8 e macrófagos localizados predominantemente nos espaços intersticiais e em torno de bronquíolos⁴⁶. Os linfócitos T CD4 puderam ser vistos ainda em grupos ao redor de pequenos vasos contendo pequenos trombos e plaquetas, confirmado por Fox et al.⁵⁴.

Com relação à resposta imunológica, em uma infecção por SARS-CoV2, nosso corpo utiliza elementos cruciais para tentativa de defesa do organismo, conseguindo diferenciar as células essenciais para o funcionamento do nosso corpo das exógenas com potencial infeccioso. O sistema imunológico é classificado em sistema imune inato e sistema imune adaptativo, protegendo o corpo de respostas contra as ameaças ao nosso organismo⁵⁵. Utiliza mecanismos de barreira em tecidos e órgãos com o auxílio de outros componentes como células e moléculas solúveis capazes de reconhecer, combater e gerar uma resposta específica para neutralizar o patógeno, podendo agilizar seu reconhecimento em um próximo contato. Contando com um sistema imune fragilizado ou exposto à abundantes partículas infecciosas, o organismo pode ter dificuldade para conter a infecção e os danos sofridos pelos

agentes invasores podem resultar em danos temporários, definitivos e até mesmo em morte⁵⁵.

Macrófagos, neutrófilos, células Natural Killer (NK) e células dendríticas compõem o sistema imune inato, em busca constante por Padrões Moleculares Associados aos Patógenos (PAMPs) – compreendem os lipopolissacarídeos, resíduos de manose e ácidos teicóicos – que ao serem encontrados, representam uma invasão que precisa ser combatida. Este reconhecimento é feito através de receptores da espécie *Toll-like*, presente nas membranas celulares e no interior dos macrófagos, neutrófilos e células dendríticas. Ao haver invasão, as células liberam interferons tipo I (IFN- α e IFN- β) que recrutam as células do sistema inato que reconhecem e realizam a contenção da infecção⁵⁶.

O Sistema Complemento é um mecanismo que recruta leucócitos e proteínas plasmáticas em uma tentativa de controlar a infecção, por meio uma série de medidas para contenção do vírus, dentre elas o surgimento de sinais inflamatórios como edema, calor, rubor, dor e perda da função nos tecidos e órgãos afetados, além de deposição de fibrina por meio da ativação de diversos elementos⁵⁶. Os invasores capturados são processados no interior dessas células e levados ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC), fazendo uma ligação com o sistema imune adaptativo na apresentação desses invasores. O sistema imune adaptativo tem como principal característica a memória capaz de reconhecer a invasão novamente em um contato futuro e a sua especificidade, identificando, neutralizando e destruindo os invasores por meio dos componentes celulares os linfócitos B, T CD4 e T CD8.

Os linfócitos T CD8 com auxílio do MHC tem o papel de reconhecer e neutralizar o vírus, enquanto os linfócitos T CD4 auxiliam os linfócitos B na formação de anticorpos, que após criados, agem como uma vacina, sendo capazes de se ligar ao vírus e impedir sua replicação⁵⁶.

As imunoglobulinas são anticorpos comumente verificados para observar a presença de infecção ou imunidade já adquirida após contato determinado vírus⁵⁷. A imunoglobulina M (IgM) indica presença de infecção ativa, já a imunoglobulina G (IgG) indica imunidade, confirmando contato prévio com agente infeccioso em determinado momento independente da presença de sintomas⁵⁷.

O método diagnóstico padrão é o teste de *swab* nasofaríngeo para o ácido nucleico do SARS-CoV-2 usando um ensaio de PCR em tempo real. A sensibilidade do teste de PCR depende de vários fatores que incluem a adequação da amostra,

coleta técnica, tempo de exposição e origem amostral⁵⁸. Outra possibilidade, os testes de antígeno SARS-CoV-2, são menos sensíveis, mas têm um tempo de resposta mais rápido em comparação com os testes de PCR molecular⁵⁹. Testes de anticorpos podem avaliar a presença de anticorpos que ocorre como resultado da infecção, estes testes têm limitações em especificidade e sensibilidade, e os resultados diferem entre os tipos de teste. Os testes sorológicos podem ser fundamentais na vigilância ampla do COVID-19 e para avaliar a imunidade conferida pela infecção ou vacinação⁴².

A grande maioria dos sintomas em pacientes com COVID-19 é representada por: febre, tosse e falta de ar e, menos comum, dor de garganta, anosmia, disgeusia, anorexia, náusea, mal-estar, mialgia e diarreia⁶⁰. Stokes et al., relataram que em pacientes dos EUA, entre 373.883 casos sintomáticos confirmados de COVID-19, 70% dos pacientes apresentaram febre, tosse, falta de ar, 36% relataram mialgia e 34% relataram dor de cabeça⁶¹.

Outras anormalidades clínico-patológicas encontradas em uma meta-análise de estudo com 8.697 pacientes com COVID-19 na China relataram: linfopenia (47,6%), níveis elevados de proteína C reativa (65,9%), enzimas cardíacas elevadas (49,4%) e função hepática anormal (26,4%)⁶². Outras alterações laboratoriais incluíram: leucopenia (23,5%), dímero D elevado (20,4%), velocidade de hemossedimentação elevada (20,4%), leucocitose (9,9%), procalcitonina elevada (16,7%) e função renal anormal (10,9%)⁶³.

1.2 COVID-19 e Doenças Cardiovasculares

Diversas complicações da COVID-19 são observadas como: choque séptico, insuficiência renal e danos cardiovasculares⁶⁴. Além das complicações, Zhang et al.⁶⁵ demonstraram que a DCV preexistente é a doença subjacente mais prevalente entre os pacientes com COVID-19, consoante as evidências médicas existentes. As DCVs prévias podem afetar a gravidade e a mortalidade desses pacientes⁶⁶, conforme relatado, pacientes com doenças cardiovasculares, têm mais probabilidade de desenvolver casos graves. Em meta-análise, incluindo 21 estudos e 77.317 pacientes hospitalizados, realizada por Sabatino et al.⁶⁷, foi descoberto que tanto as DCVs preexistentes quanto os fatores de risco para desenvolvimento de complicações

cardiovasculares estão associados à taxa de mortalidade de pacientes com COVID-19.

Estudos que analisaram desfechos de pacientes acometidos pela SARS e MERS-CoV observaram maior progressão da doença e mortalidade em pacientes com comorbidades prévias^{68,69} e com o avanço da COVID-19, o mesmo fenômeno vem sendo observado. Além disso, uma revisão americana⁷⁰ descreve que as infecções virais podem desencadear a Síndrome Coronariana Aguda (SCA), baseada em prévias experiências com os vírus da Influenza e outros Coronavírus.

Guo et al.⁶² numa coorte de 187 pacientes hospitalizados na cidade de Wuhan, verificaram que 27,8% dos pacientes apresentaram elevação da Troponina e a presença de complicações como necessidade de ventilação mecânica foi maior neste grupo, e o potencial preditivo dos marcadores cardíacos vem sendo amplamente estudados⁶².

Estudo realizado no Brasil⁷¹ reforçou a hipótese já levantada por outros autores de que a elevação de Troponina, além de prevalente, está associada à evolução para formas graves de COVID-19, identificando a Troponina como preditor independente de pior prognóstico em pacientes com COVID-19. Shi et al.⁷² em coorte chinesa de desenho semelhante, demonstrou que a elevação de troponina na admissão aumentou em 3,41(IC95% [1,62-716]) o risco de morte em pacientes com COVID-19. No estudo, pacientes com aumento da troponina tiveram uma maior taxa de VM invasiva frente aos que não tiveram elevação da troponina (18 de 82 [22,0%] contra 14 de 334 [4,2%]; $p < 0,001$). Além disso, a mortalidade também foi maior naqueles com injúria miocárdica frente aos sem injúria (42 de 82 [51,2%] em comparação com 15 de 334 [4,5%]; $p < 0,001$)⁷².

Um dos mecanismos propostos para a agressão miocárdica causada pelo SARS-CoV-2, existe em especial a intitulada “tempestade de citocinas”, desencadeada por um desequilíbrio nas respostas celulares dos linfócitos T *helper* Tipo 1 e Tipo 2. A Interleucina-6 (IL-6) é uma das que se elevam como resultado desse desequilíbrio celular, sendo inclusive um marcador de mortalidade já identificado. Essas citocinas agredem o miocárdio, causando elevação da troponina e disfunção cardíaca⁷³. Uma meta-análise conduzida por pesquisadores chineses, incluindo quatro estudos e 341 pacientes destacou que a prevalência de elevação de troponina (acima do percentil 99%) foi de 8 a 12%, e seus valores foram significativamente mais elevados em pacientes com formas mais graves de COVID-19⁷⁴.

Guo et al.⁶² publicou um achado importante demonstrando que pacientes com histórico de DCV e troponina normal, tiveram mortalidade menor do que aqueles sem história de DCV, e que elevaram a troponina durante a internação. Além disso, a Troponina aumentou significativamente ao longo da internação nos pacientes que evoluíram para óbito e isto não foi observado naqueles que sobreviveram⁷⁵. Portanto, a monitorização da troponina pode ajudar a identificar um subgrupo com maior chance de um curso clínico pior.

Considerando a disseminação do vírus pela corrente sanguínea, outra manifestação cardiovascular descrita na literatura como possível complicação da COVID-19 é a miocardite. Autópsias sugerem a presença de infiltrados celulares no miocárdio, além de redução da fração de ejeção (FE) associada a quadros severos de Miocardite⁶⁴. A *American Association of Critical Care Nurses* (AACCN) reportou também as possíveis manifestações cardíacas: angina, arritmias como fibrilação atrial (FA), taquiarritmias malignas e parada cardiorrespiratória (PCR), sinais agudos de Insuficiência Cardíaca (IC) e cardiomiopatia aguda devido ao dano miocárdico⁷⁰. Além das manifestações cardiovasculares, algumas meta-análises^{76,77} demonstraram maior severidade da infecção por COVID-19 em pacientes com comorbidades cardíacas prévias. Matsushita et al.⁷⁶ avaliaram 25 publicações, com um total de 76.638 casos incluídos, demonstrando uma associação positiva entre DCV prévia e severidade da COVID-19, com risco relativo de 5,05 (IC 95% 4,36–5,85)⁷⁶. Em outra meta-análise em parceria com pesquisadores indianos e britânicos, a associação de DCV com a gravidade da COVID-19 foi novamente constatada com um OR de 2,89 (IC 95% 1,98–4,21) em um grupo de 2.762 pacientes, distribuídos em 13 estudos⁷⁷.

Um desfecho amplamente estudado tem sido a mortalidade. Diferentes pesquisas destacam que a mortalidade em pacientes com COVID-19 e DCV prévia é maior quando comparado aos indivíduos sem a DCV. (34,35 e 36).

Baseado em todo este panorama relatado e número crescente de evidências e lacunas a serem preenchidas, surgiu a necessidade de um aprofundamento na temática visando compreender a influência da COVID-19 em pacientes adultos e idosos com doenças cardiovasculares preexistentes.

2 OBJETIVOS

Revisão da literatura para analisar como as DCVs preexistentes afetam pacientes adultos com COVID-19.

Verificar nos pacientes adultos com COVID-19 o efeito da doença DCV nos desfechos mortalidade, alterações de biomarcadores cardiovasculares, eventos tromboembólicos e lesão renal.

3 MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, conforme recomendação da Diretriz PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis*)⁷⁸. O protocolo de revisão sistemática foi registrado na PROSPERO (*International prospective register of systematic reviews*) com o código CRD42020185329⁷⁹ (Anexo A). Este estudo não precisou de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa, por se tratar de uma revisão sistemática da literatura.

As revisões sistemáticas têm como fonte de dados resultados de estudo primários, desta forma são consideradas estudos secundários. Os principais estudos incluídos em revisões sistemáticas são normalmente ensaios clínicos randomizados, porém, cada vez mais se observa a inclusão de outros métodos como estudos de coorte, caso controle, transversais e relatos de casos. Devido a esta diversidade, é importante que as revisões sistemáticas sigam etapas e procedimentos homogêneos para a combinação de seus resultados, por meta-análise⁸⁰.

Os métodos para elaboração de revisões sistemáticas preveem: (1) elaboração da pergunta de pesquisa; (2) busca na literatura; (3) seleção dos artigos; (4) extração dos dados; (5) avaliação da qualidade metodológica; (6) síntese dos dados (meta-análise); (7) avaliação da qualidade das evidências e (8) redação e publicação dos resultados⁸⁰.

3.1 Elaboração da Pergunta de Pesquisa

Para realização da pergunta do estudo, seguimos os componentes do acrônimo PECO, de forma que cada letra representa um componente da questão⁸¹ (Quadro 1). Sendo assim, a pergunta norteadora foi: quais foram os desfechos clínicos de pacientes adultos com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19?

Quadro 1 – Estratégia PECO para elaboração da questão de pesquisa

P	População de interesse	Pacientes adultos com COVID-19
E	Exposição	Doenças cardiovasculares preexistentes
C	Comparador	Pacientes sem histórico de doenças cardiovasculares preexistentes
O	Desfecho	Mortalidade, alteração de biomarcadores cardiovasculares, eventos tromboembólicos e lesão renal

3.2 Estratégia de busca dos estudos

Foi realizada busca na literatura para identificar todos os estudos nas bases de dados Medline via PubMed, 1966 até setembro 2020; Embase, 1980 até setembro 2020; *Latin America and Caribbean Health Sciences Literature* (LILACS), 1982 até setembro 2020; *Scientific Library on Line* (SciELO), até 30 de setembro 2020 e Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados (CENTRAL). A estratégia de busca foi adaptada para cada base de dados, a fim de localizar estudos relacionados (Quadro 2). Dois revisores, de forma independente (CF e RAP), realizaram a seleção inicial de títulos e resumos dos estudos com conteúdo relevantes.

Quadro 2 – Estratégia de busca na recuperação de artigos entre uma pergunta formulada e a informação armazenada em base de dados

(Continuação)

Estratégia de busca na recuperação de artigos
Medline via Pubmed, Web of Science, Cochrane: (COVID-19 OR 2019 novel coronavirus disease OR COVID19 OR COVID-19 pandemic OR SARS-CoV-2 infection OR COVID-19 virus disease OR 2019 novel coronavirus infection OR 2019-nCoV infection OR coronavirus disease 2019 OR coronavirus disease-19 OR 2019-nCoV disease OR COVID-19 virus infection) AND (complications OR associated disease OR sequelae OR sequel OR coexistent disease OR concomitant disease OR associated conditions OR coexistent conditions OR concomitant conditions) AND (Cardiovascular Diseases OR Cardiovascular Disease).

Fonte: O autor (2023).

Quadro 2 – Estratégia de busca na recuperação de artigos entre uma pergunta formulada e a informação armazenada em uma base de dados

(Conclusão)

Lilacs e Scielo:

(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 Coronavirus 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 Coronavirus 2019-nCoV 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) AND (complicações OR afecções associadas OR afecções coexistentes OR afecções concomitantes OR doenças associadas OR doenças coexistentes OR doenças concomitantes OR sequelas) AND (Doenças Cardiovasculares)

Medline via Embase/Scopus:

((COVID-19) OR (2019 novel coronavirus disease) OR (COVID19) OR (COVID-19 pandemic) OR (SARS-CoV-2 infection) OR (COVID-19 virus disease) OR (2019 novel coronavirus infection) OR (2019-nCoV infection) OR (coronavirus disease 2019) OR (coronavirus disease-19) OR (2019-nCoV disease) OR (COVID-19 virus infection associated disease)) AND ((complications) OR (sequelae) OR (sequels) OR (coexistent disease) OR (concomitant disease) OR (associated conditions) OR (coexistent conditions) OR (concomitant conditions)) AND (Cardiovascular Diseases OR Cardiovascular Disease)

FONTE: O autor (2023).

3.3 Critérios de inclusão e exclusão dos artigos

Os artigos foram incluídos conforme o tipo de população escolhida, exposição, controle e desfecho, sendo definido pacientes adultos com DCVs prévias comparados àqueles sem DCVs prévias, com COVID-19. Considerando a lacuna existente sobre a temática no momento do delineamento do estudo, foram inclusos:

- Ensaio clínico randomizado (ECR): estudos analíticos, prospectivos que analisam o efeito de uma intervenção, comparada a um grupo controle, e se bem realizados apresentam-se como uma poderosa fonte de dados, sendo que quando mal conduzidos, podem oferecer resultados tendenciosos⁸².

- Estudos transversais: estudos que realizam observações de variáveis, seja de casos, indivíduos ou outros dados em um momento único, como uma análise “fotográfica” dos fatos e não sua evolução⁸³. Estudos de caso-controle: estudos observacionais, retrospectivos, onde se seleciona uma população com um desfecho e outra semelhante sem o desfecho, realizando a comparação entre os dois grupos e analisando os possíveis fatores que podem estar relacionados à presença ou não do desfecho⁸⁴.

- Estudos de coorte: estudos observacionais, que podem ser retrospectivos ou prospectivos. Realiza-se a seleção de populações expostas e não expostas a um fator, e por acompanhamento por um período, analisa-se o fator de exposição para o desfecho final, podendo ser utilizado para análise de diversos temas, como: avaliação de fatores de risco, fatores prognósticos, intervenções diagnósticas ou terapêuticas⁸⁴.

Assim, dados duplicados, estudos qualitativos, outros idiomas exceto português, inglês e espanhol, e amostra de participantes < 18 anos foram excluídos do estudo.

3.4 Desfechos clínicos incluídos

3.4.1 Desfechos primários

Os desfechos clínicos de pacientes adultos com DCV preexistente e COVID-19, considerando:

- Sinais e sintomas coronarianos agudos = dor precordial⁸;

- Alterações da Troponina = acima do percentil 99 ($>0,034$ ng/mL e $<0,12$ ng/mL)]⁸⁵;
- Arritmia cardíaca = presença de batimentos cardíacos irregulares ou anormalmente rápidos ou lentos, como flutter atrial, fibrilação atrial, arritmias ventriculares e bradiarritmias⁸⁶;
- Miocardite = apresentação clínica com exames complementares alterados sugestivos de lesão inflamatória miocárdica⁸⁷;
- Choque cardiogênico = hipotensão sustentada (pressão arterial sistólica < 90 mm Hg por ≥ 30 min) e um índice cardíaco reduzido ($< 2,2$ L/min/m²) na presença de pressão capilar pulmonar normal ou elevada⁸⁸;
- Eventos tromboembólicos = confirmação de presença de trombo através de exames de imagem⁸⁹;

3.4.2 Desfechos secundários

- Lesão renal = aumento da creatinina sérica em pelo pelo menos 0,3 mg/dL ou 1,5 vezes a partir da linha de base baseado nos critérios da Resultado Global de Melhoria da Doença Renal (KDIGO)⁹⁰;
- Choque séptico = anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas com necessidade de terapia vasopressora para manter a Pressão Arterial Média (PAM) ≥ 65 mm Hg e lactato > 2 mmol/L (18 mg/dL) apesar de terapia e ressuscitação com fluido adequado⁹¹;
- Mortalidade = constatação de óbito;
- Tempo de permanência na UTI;
- Tempo de internação.

3.5 Extração dos Dados

Dois revisores analisaram independentemente os títulos e resumos de todos os trabalhos recuperados na pesquisa bibliográfica para identificar estudos potencialmente elegíveis. Estudos que não atenderam aos critérios de inclusão e duplicados foram eliminados nesta fase.

Os textos completos dos demais trabalhos foram obtidos para exame mais aprofundado e feitas as seleções finais para inclusão. Nesta fase da revisão, o aplicativo *Rayyan*, desenvolvido pelo *Qatar Computing Research Institute* (QCRI), foi

usado como uma ferramenta auxiliar organizar e selecionar artigos⁹². Os desacordos foram resolvidos por discussão com um terceiro revisor, sempre que necessário.

Um formulário de dados padrão foi utilizado para extrair os seguintes dados dos estudos selecionados: método; participantes; intervenção; desfechos avaliados; notas⁹³. O formulário de extração e gerenciamento de dados foi baseado na metodologia Cochrane⁹⁴ (Anexo B). Foi utilizado o fluxograma PRISMA⁷⁸ para comunicação de todo o processo de identificação e seleção de evidências para a revisão sistemática.

3.6 Avaliação do nível de evidência dos estudos incluídos

A avaliação dos estudos quanto ao nível de evidência (NE) e grau de recomendação foi realizada com base no instrumento do Oxford Centre *Evidence-Based Medicine* que classifica a validade da evidência sobre intervenções, de acordo com seu enfoque diagnóstico, etiológico, prognóstico ou terapêutico, sendo diretamente relacionado com o modelo de estudo utilizado, ou seja, o delineamento da pesquisa (Quadro 3). Tal hierarquia indica a sensibilidade de um estudo, sinalizando a que estudo deve ser dado maior peso, em situações nas quais uma mesma questão é examinada por diferentes tipos de estudo.

Quadro 3 – Grau de recomendação dos estudos incluídos pelo Oxford Centre for Evidence-based Medicine

a:	Revisões sistemáticas (com homogeneidade) de ensaios clínicos randomizados e controlados
1b:	Ensaios clínicos randomizados e controlados individuais (com intervalo de confiança estreito)
1c:	Todos ou nenhum ensaio clínico randomizado e controlado
2a:	Revisões sistemáticas (com homogeneidade) de estudos de coorte
2b:	Estudo de coorte individual ou ensaios clínicos randomizados e controlados de baixa qualidade (por exemplo, <seguimento de 80%)
2c:	Pesquisa de "Resultados"; estudos ecológicos
3a:	Revisão sistemática (com homogeneidade) de estudos de caso-controle
3b:	Estudo de caso-controle individual
4:	Séries de casos (e estudos de coorte e caso-controle de baixa qualidade)
5:	Opinião de especialistas sem avaliação crítica explícita, ou baseada em fisiologia, pesquisa de bancada ou "primeiros princípios"

FONTE: Oxford Centre for Evidence-based Medicine (2009).

3.7 Avaliação da qualidade metodológica de estudos incluídos

Dois revisores avaliaram independentemente a qualidade dos estudos e quaisquer divergências resolvidas por consenso ou por meio de consulta com um terceiro revisor. Para estudos observacionais, como estudos de coorte, caso-controle, avaliou-se a qualidade dos estudos utilizando a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS)⁹⁵ (Anexo C) e, para estudos transversais, a Escala de Newcastle-Ottawa modificada (Anexo D).

A Escala de Avaliação da Qualidade de Newcastle-Ottawa foi adaptada para avaliação de estudos transversais a partir da revisão sistemática, "*Exposure to second-hand smoke and the risk of tuberculosis in children and adults: systematic review and a meta-analysis of 18 observational studies*"⁹⁶ e tem sido utilizada em vários estudos com finalidade de avaliar a qualidade.

A Escala de Newcastle-Ottawa (Quadro 4) para estudos de coorte, caso-controle e transversal é composta por 8, 8 e 6 itens, respectivamente. Cada item pode receber um ponto (uma estrela), exceto do item "Comparabilidade", em que a pontuação varia de 0 a 2 estrelas. O baixo risco de viés nos estudos pode receber uma pontuação máxima de nove estrelas para estudos de coorte e caso-controle, e sete estrelas para estudos transversais. Estudos de coorte e de caso-controle de 6 a 8 estrelas foram classificados como moderados, e aqueles com cinco estrelas ou menos foram considerados de baixa qualidade. Estudos transversais com classificação entre 4 e 6 estrelas foram avaliados como moderados, e aqueles com três estrelas ou menos foram considerados de baixa qualidade⁹⁷. A classificação de cada estudo incluído, sendo coorte, caso-controle e transversal estão descritos conforme os seus critérios nos Anexos B, C e D respectivamente.

Para ensaios clínicos randomizados, avaliou-se o risco de viés usando a ferramenta *Cochrane Collaboration*⁹⁴, com os seguintes critérios: geração de sequência aleatória (viés de seleção); ocultação de alocação (viés de seleção); cegamento (viés de desempenho e viés de detecção), considerando cegamento de participantes e pessoal e /cegamento da avaliação de resultados; dados de resultados incompletos (viés de atrito); relatórios seletivos (viés de relato); e outros vieses⁹⁴ (Anexo E).

Quadro 4 – Escala de Avaliação da Qualidade de Newcastle-Ottawa

Desenho do Estudo	CrITÉRIOS	Número de itens	Pontuação	Classificação
Coorte	Seleção	4	9*	Qualidade alta
	Comparação	1	6-8*	Qualidade moderada
	Desfechos	3	<5	Baixa qualidade
Caso-controle	Seleção	4	9*	Qualidade alta
	Comparação	1	6-8*	Qualidade moderada
	Desfechos	3	<5	Baixa qualidade
Transversal	Seleção	3	7*	Qualidade alta
	Comparação	1	4-6*	Qualidade moderada
	Desfechos	2	<3*	Baixa qualidade

FONTE: Wells et al.⁹⁵

Nota: *Corresponde à estrela.

3.8 Síntese dos dados

Uma síntese narrativa para cada resultado foi elaborada no texto e em tabelas e quadros de evidências. Quando apropriado, os dados foram combinados e sintetizados em uma meta-análise usando o *software RevMan 5.3.5* (aqui usamos o programa R com a rotina Meta para obtenção dos riscos relativos conforme modelos de efeitos aleatórios dada a heterogeneidade existente). A heterogeneidade estatística foi avaliada usando a estatística I^2 . A escala com valor de I^2 próximo a 0% indica não heterogeneidade entre os estudos; com valor próximo de 25% indica baixa heterogeneidade; com valor próximo de 50% indica heterogeneidade moderada ou substancial; e com valor próximo de 75% indica alta heterogeneidade⁹⁴.

3.9 Classificação da Qualidade da Evidência com GRADE

No método GRADE, a qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alta, moderada, baixa ou muito baixa. A qualidade da evidência reflete a confiança no resultado apresentado. Se a revisão apresentou o resultado de um desfecho classificado como de qualidade alta, entende-se que pesquisas futuras dificilmente modificarão o efeito observado; ao passo que um desfecho de qualidade muito baixa provavelmente terá suas estimativas alteradas com a publicação de novos estudos⁹⁸.

O sistema GRADE propõe uma metodologia compreensiva e sistemática para graduar e sumarizar a qualidade de evidência nas revisões sistemáticas e diretrizes, para fornecer um suporte no manejo das recomendações clínicas⁹⁹. A abordagem GRADE avalia os desfechos analisados e para classificar a qualidade da evidência começa com o desenho do estudo (ensaios ou estudos observacionais) e aborda cinco razões que podem reduzir a qualidade da evidência, conforme o quadro 5¹⁰⁰.

Quadro 5 – Fatores que podem reduzir a qualidade da evidência. 2020.

Fator	Consequência
Limitações no desenho ou execução do estudo	↓ 1 ou 2 níveis/pontos
Inconsistência de resultados	↓ 1 ou 2 níveis/pontos
Evidências indiretas	↓ 1 ou 2 níveis/pontos
Imprecisão	↓ 1 ou 2 níveis/pontos
Viés de publicação	↓ 1 ou 2 níveis/pontos

FONTE: JBI (2013)

4 RESULTADOS

4.1 Processo e resultado da busca bibliográfica

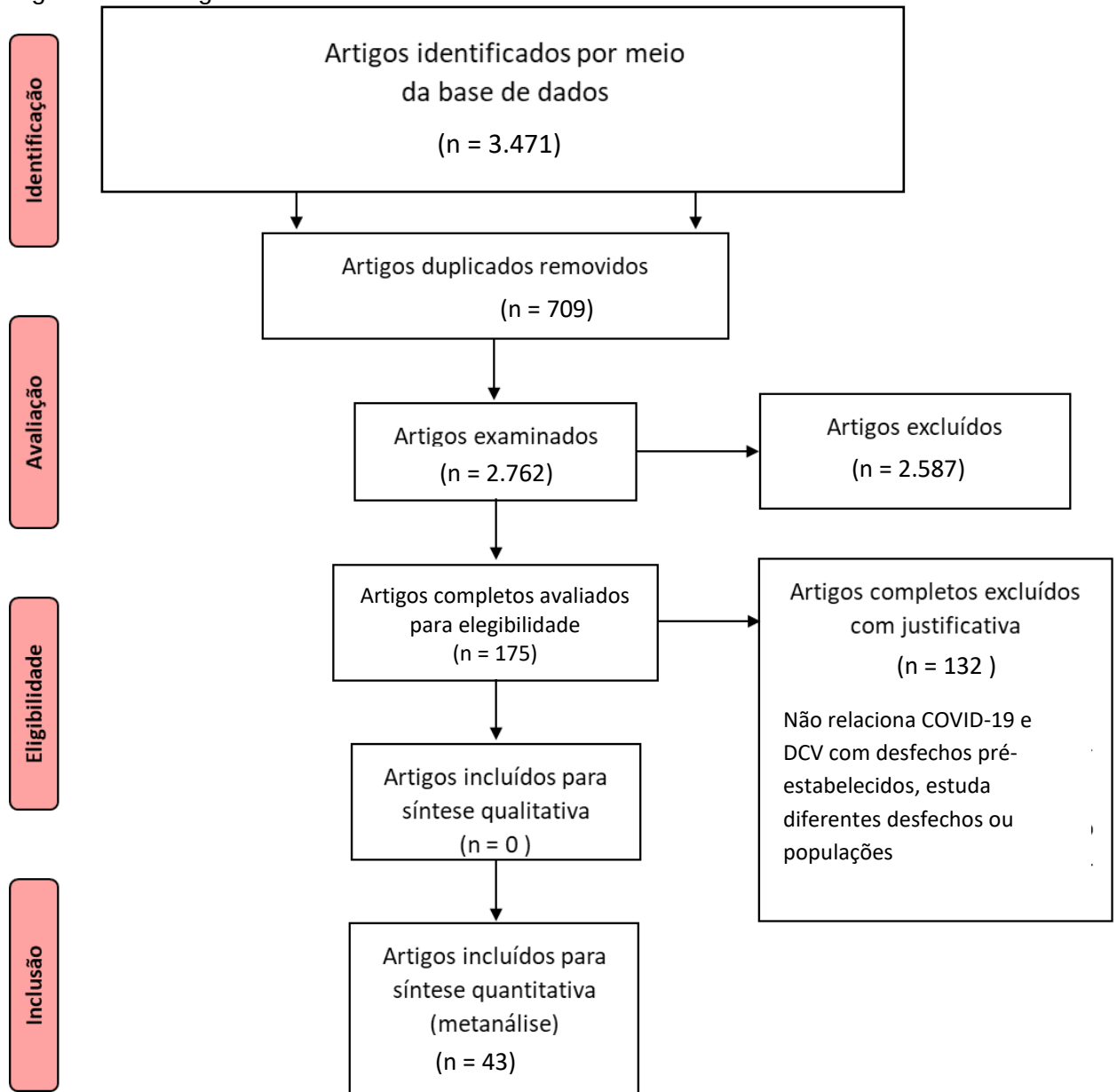
A pesquisa nas bases de dados citadas resultou na recuperação de 3.471 artigos, conforme distribuição na Tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição de artigos identificados segundo bases de dados

Bases de Dados	Artigos Identificados
Pubmed	1159
Lilacs	10
Cochrane	23
Embase	528
Web of Science	225
Scopus	1126
TOTAL	3471

Do total de 3.471 estudos foram excluídos 709, pois eram pesquisas em duplicatas, totalizando assim 2.762 estudos. Após leitura do título e resumo dos 2.762 artigos, foram recuperados 175 estudos. Destes, foram feitas leituras na íntegra e excluídos 132 estudos, por não preencherem o critério de inclusão como: não se enquadrarem no delineamento de estudo pré-determinado, não investigarem a condição de interesse e/ou não investigarem os desfechos de interesse, idiomas diferentes dos predeterminados e população menor de 18 anos. Portanto, a amostra para extração e gerenciamento de dados ficou constituída por 43 artigos que preencheram todos os critérios de elegibilidade. Esses dados estão resumidos no Fluxograma PRISMA (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma da Revisão Sistemática no formato PRISMA



4.2 Caracterização da produção científica dos artigos incluídos

4.2.1 Período da publicação científica

Do total dos 43 artigos analisados, destacaram-se publicações no ano de 2020, correspondendo a 100% das publicações.

4.2.2 Síntese dos principais estudos incluídos

Nos Quadros 6, 7, 8, 9 e 10 são apresentadas as sínteses dos estudos incluídos com os seguintes dados: autores, desenho/nível de evidência, país, objetivo do estudo, número de participantes, faixa etária (adultos, idosos ou ambos), como foi realizado diagnóstico de COVID-19, DCV prévia e desfechos. Quando os autores não relatavam o tipo de estudo, utilizou-se referencial teórico^{82,101} para identificar o delineamento do estudo.

Quadro 6 – Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e mortalidade

	Estudo	Desenho / Nível de Evidência	País	Objetivo do estudo	Faixa etária e número de participantes	Diagnóstico de COVID-19	Doença cardiovascular prévia	Desfecho Mortalidade total do estudo: Não vs Sim Mortalidade em DCV: Não vs Sim
1	Aladağ, N e Atabey, RD ¹⁰²	Estudo transversal Retrospectivo Unicêntrico 4	Turquia	Diferença mortalidade entre COVID vs COVID + DCV	50 Adultos (> 18 anos)	Orientação provisória para nova pneumonia por coronavírus publicada pelo Ministério da Saúde da Turquia.	- DAC = 22 - IC = 20	15 vs 35 - DAC = 15 (42.86%) vs 7 (46.67%) <i>p</i> 1.000 - IC = 16 (45.71%) vs 4 (26.67%) <i>p</i> 0.345
2*	Gutiérrez Rodríguez, J et al. ¹⁰³	Estudo transversal Prospectivo Unicêntrico 4	Espanha	Estudar características de pacientes com > de 80 anos com algum grau de dependência e / ou comprometimento cognitivo com COVID-19 Taxa de mortalidade e as variáveis associadas ao aumento risco de mortalidade.	58 Idosos (> 80 anos)	COVID-19 confirmado por diagnóstico laboratorial	- DCV = 44	34 vs 24 - DCV = 26 (76,5%) vs 18 (75%) <i>p</i> 0,897
3*	Harrison, SL et al. ¹⁰⁴	Estudo de coorte - 54 dias (36–68) Retrospectivo Multicêntrico 2b	EUA	Determinar associações entre idade, sexo, etnia, comorbidades e mortalidade de adultos com COVID- 19 nos EUA	31.461 Adultos (> 18 anos)	Conforme os critérios fornecidos pela TriNetX com base nas Diretrizes de codificação dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)	- IAM = 1.280 - IC = 2.297 - Doença vascular periférica = 1.601 - Doença cerebrovascular = 1.922	30165 vs 1296 - IAM = 3,4% (1.018) vs 20,2% (262) <0.001 - IC = 6,3% (1.898) vs 30,8% (399) <0.001 - Doença vascular periférica = 4,5% (1.365) vs 18,2% (236) <0.001

Quadro 6 – Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e mortalidade

(continuação)

41

								- Doença cerebrovascular = 5,5% (1.668) vs 19,6% (254) <0.001
4*	Li, J et al. ¹⁰⁵	Estudo de coorte - durante o tempo da epidemia recrutamento: 23/01/2020 a 14/03/2020 Retrospectivo Multicêntrico 2b	China	Investigar as características clínicas e prognóstico de pacientes COVID-19 + DCV.	596 pacientes: 215 com doença cardiovascular + 384 sem doenças cardiovasculares	Diretriz temporária da Organização Mundial de Saúde	- DCV = 215	542 vs 54 - DCV = 18 (4.7%) vs 36 (16.7%) <0.001
9*	Wang, L et al. ¹⁰⁶	Estudo de coorte - 01/1 a 6/02/2020 foram incluídos, até 5 de março. Unicêntrico 2b	China	Descrever as características clínicas e investigar os fatores prognósticos em idosos COVID-19+ para estratificação de risco	339 Idosos (> 60 anos)	Diretriz provisória para nova pneumonia por coronavírus pela Comissão Nacional de Saúde da República Popular da China.	- DCV = 53 (15.7%) - Doença cerebrovascular = 21 (6.2%)	274 vs 65 - DCV = 32 (11.7%) vs 21 (32.8%) <0.001 - Doença cerebrovascular = 11 (4.0%) vs 10 (15.6%) <0.001
11*	Fan, H et al. ¹⁰⁷	Estudo transversal retrospectivo Unicêntrico 3b	China	Analisar as características clínicas em COVID-19	73 Adultos (> 18 anos)	Diretriz provisória para nova pneumonia por coronavírus pela Comissão Nacional de Saúde da República Popular da China.	- DCV e doença cerebrovascular = 7 (9.59%)	47 vs 26 - DCV = 0 (0%) vs 7 (14.89%) <i>p</i> 0.010
13*	Gao, S et al. ¹⁰⁸	Estudo de coorte 23/01/2020 a 29/02/2020 retrospectivo Unicêntrico 3b	China	Reportar as características de idosos com COVID-19 em Wuhan, China, e descrever o fatores de risco para os	210 Alta = 175 Morte = 35 Idosos (> 65 anos)	Confirmação de COVID19 conforme a orientação provisória da OMS e confirmação laboratorial de SAR-CoV2 foi feita por RT-PCR	- DCV = 52 (25%) - Doença cerebrovascular = 13 (6%)	175 vs 35 - DCV = 35 (20%) vs 17 (49%) <0.001 - Doença cerebrovascular = 6 (3%) vs 7 (20%) <0.001

Quadro 6 – Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e mortalidade

(continuação)

				pacientes idosos mais frágeis com COVID-19				
19*	Pan, F et al. ¹⁰⁹	Estudo de caso-controle retrospectivo Unicêntrico 3b	China	Análise características clínicas, investigações laboratoriais e radiográfica para pacientes graves com COVID-19	124	COVID 19 severo confirmado cumprindo critérios da OMS para admissão ao hospital doença respiratória	- DAC = 19 (15,3%)	35 vs 89 - DCV = 6 (17.1%) vs 13 (14.6%) <i>p</i> 0.724
21*	San Román, JA et al. ¹¹⁰	Estudo de coorte 15/03 a 11/04/2020 Multicêntrico 3b	Espanha	Investigar relevância do impacto dos fatores de risco cardiovascular e a prevalência de doença cardíaca prévia em pacientes com COVID-19	533 68 com DCV Adultos (> 18 anos)	Confirmado por rt-PCR usando amostras nasofaríngeas.	- DCV = 68	402 vs 130 - DCV = 101 (22%) vs 29 (43%) < .001
22	Shi, S et al. ¹¹¹	Estudo coorte retrospectivo - 01/01/2020 até 23/02/2020, data final de FUP Unicêntrico 3b	China	Determinar o valor preditivo de indicadores miocárdicos na morte intra-hospitalar, e as características e potenciais causas de lesão miocárdica em casos de graves COVID-19.	671 casos (morte, 62; sobreviventes, 609) Adultos (> 18 anos)	COVID-19 confirmado laboratorialmente	- DAC = 60 (8.9%) - IC = 22 (3.3%) - Doença cerebrovascular = 22 (3.3%) - FA = 7 (1.0%)	609 vs 62 - DAC = 39 (6.4%) vs 21 (33.9%) <i>p</i> 0.001 - IC = 9 (1.5%) vs 13 (21.0%) <i>p</i> <0.001 - Doença cerebrovascular = 14 (2.3%) vs 8 (12.9%) <i>p</i> <0.001 - FA = 5 (0.8%) vs 2 (3.2%) <i>p</i> 0.130
23*	Sousa, G et al. ¹¹²	Estudo de coorte retrospectivo – todos os casos até 14/04/2020 (último dia de pesquisa)	Brasil	identificar os fatores de risco para mortalidade e sobrevivência de casos COVID-19 no estado do Ceará	2070 casos Adultos (> 18 anos)	COVID-19 confirmado laboratorialmente	- DCV = 152 (7.3%)	1939 (93.7%) vs 131 (6.3%) - DCV = 66 (43.4%) vs 86 (56.6%) <i>p</i> <0.001

Quadro 6 – Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e mortalidade

(continuação)

43

		Multicêntrico 2b						
24*	Vena, A et al. ¹¹³	Estudo de coorte retrospectivo – hospitalizados com COVID-19 durante 25/02/2020 até 25/03/2020, dados foram registrados até 19/04/2020. Unicêntrico 2b	Itália	Descrever as características clínicas, manejo e resultado de indivíduos com COVID-19 no norte da Itália e fatores de risco associados à mortalidade hospitalar	317 casos Adultos (> 18 anos)	Resultado positivo de RT-PCR de uma amostra respiratória.	- DCV = 55	155 vs 120 - DCV = 16 (10.3%) vs 39 (32.5%) <i>p</i> <0.001
26*	Zhou, F et al. ¹¹⁴	Estudo de coorte retrospectivo – 29/12/2019 resultado até 31/01/2020 Multicêntrico 2b	China	Explorar fatores de risco de morte intra-hospitalar e descrever o curso sintomas e achados laboratoriais na hospitalização	191 pacientes 54 = morte 137 = alta hospitalar Adultos (> 18 anos)	Diagnóstico de COVID-19 conforme a orientação provisória da OMS	- DAC = 15 (8%)	137 vs 54 - DAC = 13 (24%) vs 2 (1%) <i>p</i> <0.0001
27*	Guan, WJ et al. ¹¹⁵	Estudo de coorte retrospectivo – 11/12/2019 e 31/01/2020 – FUP 10 dias Multicêntrico 2b	China	Avaliar o risco de resultados adversos graves em pacientes com COVID-19 por estratificação conforme o número e tipo de comorbidades	1590 cases Adultos (> 18 anos)	O diagnóstico de COVID-19 foi feito com base na Orientação provisória da OMS	- DCV = 59 (3.7%) - Doença cerebrovascular = 30 (1.9%)	1540 vs 50 - DCV = 42 (2.7%) vs 8 (13.6%) <i>p</i> <0.05
28*	Hernández-Galdamez, DR et al. ¹¹⁶	Estudo transversal Multicêntrico 4	México	Descrever a prevalência de doenças preexistente não comunicáveis em pacientes com COVID-19 e analisar	211,003 casos Adultos (> 18 anos)	Casos COVID-19 confirmados em laboratório	-DCV = 4,949 (2.35%)	Mortalidade: - DCV = 3567 vs 1382 (5.33%) <i>p</i> 0.000

Quadro 6 – Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e mortalidade

(continuação)

44

				os riscos de hospitalização, UTI, intubação e óbito no México				
29*	Li, M et al. ¹¹⁷	Estudo de coorte retrospectivo – 01/02/2020 a 20/02/2020 Unicêntrico 2b	China	Abordar o papel das doenças cardiovasculares na progressão e prognóstico de COVID-19.	83 pacientes Non-CVD = 41 CVD = 42 Adultos (> 18 anos)	Diretriz de Diagnóstico e Tratamento da COVID-19 pela Comissão Nacional de Saúde e Administração Nacional de Medicina Tradicional Chinesa da China.	- DCV = 42 (50%) - DAC = 5 (6%)	77 vs 6 - DCV = 0 vs 6 (14.3%) p 0.04
31*	Shang, Y et al. ¹¹⁸	Estudo de coorte retrospectivo 1/10/2020 monitorados até 31/03/2020, a data final de FUP Multicêntrico 2b	China	Explorar fatores de risco para mortalidade de COVID-19 grave, e estabelecer um sistema de pontuação para prever mortes intra-hospitalares	452 casos severos Adultos (> 18 anos)	COVID-19 confirmado conforme a orientação provisória da OMS	- DAC = 28 (24-8%)	64 vs 49 - DAC = 8 (12-5%) vs 20(40-8%) p 0.001
32*	Xu, PP et al. ¹¹⁹	Estudo de coorte retrospectivo – 10/01/2020 a 3/03/2020 Multicêntrico 2b	China	Explorar o valor preditivo das características clínicas, laboratoriais e de TC na admissão para desfechos a curto prazo de pacientes com COVID-19.	701 casos Adultos (> 18 anos)	coronavírus-2 (SARS-CoV-2) foi confirmado por RT-PCR	- DCV = 35 (5%)	659 vs 33 - DCV = 20 (3%) vs 12 (36%) < 0.001
33*	Yang, Q et al. ¹²⁰	Estudo de coorte retrospectivo – 1/01/2020 até 29/02/2020	China	Investigar o efeito da hipertensão sobre os resultados pacientes com COVID-19	226 pacientes 176 = não óbito 50 = óbito	Diagnóstico clínico de COVID-19 de acordo as Diretrizes provisórias da OMS	- DAC = 13	176 vs 50 - DAC = 6 (3.41%) vs 7 (14%) p 0.010

Quadro 6 – Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e mortalidade

(continuação) 45

		Unicêntrico 2b			Adultos (> 18 anos)			
34*	Zhang, JX et al. ¹²¹	Estudo de coorte retrospectivo – inclusão 11/01 a 6/02/2020, FUP até 9/03/2020. Unicêntrico 2b		Explorar as características clínicas de pacientes COVID-19 com DCV	541 pacientes 144 (26,6%) histórico de CVD Adultos (> 18 anos)	Definido como um resultado positivo de RT-PCR consistente com histórico, sintomas clínicos e resultados radiográficos	- DCV = 144 (26,6%)	91 vs 53 -DCV = 21 (5.3%) vs 32 (22.2%) $p < 0.001$
35	Gil-Rodrigo, A et al. ¹²²	Estudo de coorte prospectivo – 01/03/2020 e 30/04/2020. Multicêntrico 2b	Espanha	Descrever as características clínicas de pacientes com COVID-19 tratados em emergência na Espanha, e avaliar associações entre características e resultados.	1000 pacientes Óbito = 119 Adultos (> 18 anos)	Definidos como resultado positivo de RT-PCR por swab nasofaríngeo	- DAC = 77 (7,7%) - IC = 73 (7,3%) - Doença cerebrovascular = 64 (6,4%)	881 vs 119 - DAC = 53 (6% não óbito) vs 24 (20,2% óbito) - IC = 46 (5, 2%) vs 27 (22,7%)
39*	Menezes Soares, RC et al. ¹²³	Estudo de coorte – inclusão 29/02/2020 até última atualização 11/06/2020 Multicêntrico 2b	Brasil	Analisar as relações de fatores clínicos, comorbidades e características demográficas com internação e óbito pelo COVID-19.	10,713 pacientes Mortes = 821 (7.7%) Faixa (<= 60 anos)	Confirmados para COVID-19 se PCR ou teste sorológico positivo ou se caso suspeito que entrou em contato com alguém com um diagnóstico laboratorial	DCV: 2541 - 2,015 (79.3% não hospitalizados) + 526 (20.7% hospitalizados)	:696 (60%) vs 456 (39,6%) - DCV = 270 (51.3%) vs 256 (48.7%) < 0.001
40*	Rastad, H et al. ¹²⁴	Estudo de coorte retrospectivo – 20/02/2020 até 25/03/2020 Multicêntrico 2b	Irã	Determinar o risco e preditores de mortalidade intra-hospitalar do COVID-19 em pacientes com DM e DCV.	2957 casos Adultos (> 18 anos)	Confirmação radiológica de COVID-19	- DCV = 314 (10.6%)	2656 vs 301 - DCV = 260 (9.8%) vs 54 (17.9%) 0.009

Quadro 6 – Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e mortalidade

(conclusão)

46

42	Russo V et al. ¹²⁵	Estudo de transversal retrospectivo Multicêntrico 4	Itália	Descrever a prevalência de terapias antitrombóticas pré-admissão em pacientes com COVID-19 e possível associação entre com a SDRA	192 pacientes	COVID 19 confirmado laboratorialmente por PCR + em esfregaço de nariz / garganta ou amostra de escarro positivo para SARS-CoV-2.	- FA = 24 (12.5%) - IC = 20 (10.4%) - DAC = 26 (13.5%)	157 vs 35 - FA = 20 (12.7%) vs 4 (11.4%) 1.000 - IC = 14 (8.9%) vs 6 (17.1%) 0.257 - DAC = 16 (10.2%) vs 10 (28.6%) 0.009
----	-------------------------------	---	--------	---	---------------	--	--	--

Quadro 7 – Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e alteração de Troponina

(continuação)

	Estudo	Desenho / Nível de Evidência	País	Objetivo do estudo	Faixa etária e número de participantes	Diagnóstico de COVID-19	Doença cardiovascular prévia	Alteração Troponina: Não vs Sim
4*	Li, J et al. ¹⁰⁵	Estudo de coorte - durante o tempo da epidemia recrutamento: 23/01/2020 a 14/03/2020 Retrospectivo Multicêntrico 2b	China	Investigar as características clínicas e prognóstico de pacientes COVID-19 + DCV.	596 pacientes: 215 com doença cardiovascular + 384 sem doenças cardiovasculares	Diretriz temporária da Organização Mundial de Saúde	- DCV = 215 - DAC = 36 - FA = 10 - Doença cerebrovascular = 21	78 (36.3%) vs 48 (12.6%) <0.001
5*	Liu, D et al. ¹²⁶	Estudo de coorte – inclusão 01/2020 a 02/2020, seguidos até 1/3/2020. Multicêntrico 2b	China	Análise das características e gravidade dos pacientes com dano miocárdico em NCIP (Nova pneumonia infectada com coronavírus)	215 Adultos (> 18 anos)	RT-PCR em tempo real para confirmar a presença de SARS-CoV-2	- DAC = 21 (9.8%) - Doença Cerebrovascular = 2 (0.9%)	- DAC = 11 (7.1%) vs 10 (16.4%) 0.039 - Doença Cerebrovascular = 0 (0%) vs 2 (3.3%) NS
6	Lombardi, CM et al. ¹²⁷	Estudo transversal Multicêntrico 4	Itália	Prevalência e prognóstico da lesão miocárdica em pacientes com COVID-19	614 Adultos (> 18 anos)	PCR + para SARS-CoV-2	- IC = 87 - DAC = 137 - FA = 100 - Cirurgia cardíaca prévia = 66	- IC = 24 (7,2%) vs 63 (22,8%) P <0, 001; - DAC = 50 (15,0%) vs 87 (31,5%) P <0,001 - FA = 33 (9,9%) vs 67 (24,3%) P <0,001). - Cirurgia cardíaca prévia = 27 (8.1%) vs 39 (14.1%)
7*	Raad, M et al. ¹²⁸	Estudo de coorte longitudinal	EUA	Resultados dos pacientes com comorbidades	1020 Adultos (> 18 anos)	PCR + para SARS-CoV-2	- IC = 127 (13%) - DAC = 123 (12%)	- IC = 30 (5%) vs 97 (25%) <0.001

Quadro 7 – Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e alteração de Troponina

48

(continuação)

		09/03/2020 a 15/04/2020 Retrospectivo Unicêntrico 2b		cardiovasculares, fatores associados à lesão cardíaca e associação da lesão cardíaca com a gravidade da doença em pacientes com COVID-19.			- FA/flutter atrial = 66 (7%) - Doença cerebrovascular = 59 (12%) - Qualquer DCV = 268 (26%)	- DAC = 43 (7%) vs 80 (21%) <0.001 - FA/flutter = 18 (3%) vs 48 (12%) <0.001 - Doença cerebrovascular = 20 (7%) vs 39 (20%) <0.001 - Qualquer DCV = 94 (15%) vs 174 (45%) <0.001
8	Shi, S et al. ⁷²	Estudo de coorte retrospectivo – 20/01/2020 a 10/02/2020 – 15/02/2020 Unicêntrico 3b	China	Associação entre lesão cardíaca e mortalidade em COVID-19.	416 pacientes: 82 com dano miocárdico + 334 sem danos miocárdicos Adultos (> 18 anos)	Diretriz temporário da Organização Mundial de Saúde	-IC = 17 (4.1%) - DAC = 44 (10.6%) - Doença cerebrovascular = 22 (5.3%)	- IC = 5 (1.5%) vs 12 (14.6%) <.001 - DAC = 20 (6.0%) vs 24 (29.3%) <.001 - Doença cerebrovascular = 9 (2.7%) vs 13 (15.9%) <.001
14*	He, F et al. ¹²⁹	Estudo de coorte retrospectivo – 15/01/2020 a 10/03/2020 Unicêntrico 2b	China	Descrever características clínicas e identificar fatores de risco para admissão em (UTI) de pacientes COVID-19 com DCV	288 DCV = 85 (29.51%) Adultos (> 18 anos)	Definido como tendo um resultado positivo de RT-PCR	-DCV = 85 (29.51%)	- DCV = 8 (6.5%) vs 14 (21.2%) 0.002
15	Inciardi, RM et al. ⁶⁴	Estudo de coorte – FUP 14 dias Unicêntrico 3b	Itália	Descrição das características demográficas, apresentação clínica e resultados de pacientes com COVID-19 e DCV e compará-los com pacientes COVID-19 sem histórico de DCV	99 pacientes 53 DCV prévia 46 sem DCV prévia Adultos (> 18 anos)	Diagnóstico confirmado por resultados PCR nasofaríngeo positivos	- IC = 21 (21%) - FA = 19 (19%) - DAC = 16 (16%)	- DCV = 34 vs 16 <0,001
16	Lala, A et al. ¹³⁰	Estudo de transversal, retrospectivo Multicêntrico	EUA	Entender lacunas dos mecanismos pelos quais SARS-CoV-2 afeta o	2736 Adultos (> 18 anos)	Infecção confirmada laboratorialmente para SARS-CoV-2	- IC = 276 (10.1%) - FA = 206 (7.5%)	- DAC = 171 (9.8%) vs 185 (34.9%) <0.001 - IC = 75 (4.3%) vs 134 (25.3%) <0.001

Quadro 7 – Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e alteração de Troponina

(continuação)

49

		4		sistema cardiovascular e como pode alterar os resultados clínicos em alterações de biomarcadores cardíacos			- DAC = 453 (16.6%)	- FA = 91 (5.2%) vs 69 (13.0%) <0.001
17*	Li, L et al. ¹³¹	Estudo de coorte retrospectivo Unicêntrico 3b	China	Analisar os possíveis fatores de risco associado a dano miocárdico em pacientes críticos com COVID-19	82 pacientes 34 com danos miocárdicos + 48 sem danos miocárdicos Adultos (> 18 anos)	COVID-19 confirmado por PCR em amostras do trato respiratório, baseado nas Diretrizes da OMS	- DCV = 20 (24.39%) - Doença cerebrovascular = 6 (7.32%)	- DCV = 6 (12.50%) vs 14 (41.18%) 0.003 - Doença cerebrovascular = 2 (4.17%) vs 4 (11.76%) 0.266*
22	Shi, S et al. ¹¹¹	Estudo coorte retrospectivo - 01/01/2020 até 23/02/2020, data final de FUP Unicêntrico 3b	China	Determinar o valor preditivo de indicadores miocárdicos na morte intra-hospitalar, e as características e potenciais causas de lesão miocárdica em casos de graves COVID-19.	671 casos (morte, 62; sobreviventes, 609) Adultos (> 18 anos)	COVID-19 confirmado laboratorialmente	- DAC = 60 (8.9%) - IC = 22 (3.3%) - Doença cerebrovascular = 22 (3.3%) - FA = 7 (1.0%)	- DAC = 31 (5.5%) vs 29 (27.4%) <0.001 - IC = 9 (1.6%) vs 13 (12.3%) <0.001 - Doença cerebrovascular = 11 (1.9%) vs 11 (10.4%) <0.001 - FA = 6 (1.1%) vs 1 (0.9%) 1.000
36	Xie, T et al. ¹³²	Estudo de caso-controle retrospectivo – 15/01/2020 a 14/03/2020 Unicêntrico 3b	China	Investigar o efeito da DCV na COVID-19	62 casos Adultos (> 18 anos)	SARS-CoV-2 foi confirmado por RT-PCR.	- DCV = 33 (53,2%) - DAC = 7 (11,3%) - IC = 2 (3,2%) - FA = 1 (1,6%)	- DCV = 6.0 vs 8.7 p 0.002
38	Chen, L et al. ¹³³	Estudo caso controle retrospectivo Unicêntrico 3b	China	Descrever as características eletrocardiográficas (ECG) de pacientes com COVID-19 e	63 pacientes Com lesão cardíaca = 23 Sem lesão cardíaca = 40	COVID-19 confirmado laboratorialmente	- DAC = 4 (6.3%) - Arritmias = 5 (7.9%)	- DAC = 0 (0%) vs 4 (17.4%) 0.015 - Arritmias = 1 (2.5%) vs 4 (17.4%) 0.055

Quadro 7 – Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e alteração de Troponina

50

(conclusão)

				identificar parâmetros do ECG associados ao envolvimento cardíaco.	Adultos (>18 anos)			
41	Zeng, JH et al. ¹³⁴	Estudo caso-controle retrospectivo – 11/01/2020 a 1/04/2020 Unicêntrico 3b	China	Comparar características clínicas e ecocardiográficas de pacientes em UTI vs não UTI.	416 pacientes UTI = 35 (8%)	Diagnosticado com COVID-19 conforme a orientação provisória da OMS	- DAC = 13 (3%) - Arritmia = 4 (1%) - Doença valvar = 2 (0,5%)	- Troponina elevada = 24 (7%) vs 5 (36%) <0.05

Quadro 8 – Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e Eventos Tromboembólicos

(continuação)

	Estudo	Desenho / Nível de Evidência	País	Objetivo do estudo	Faixa etária e número de participantes	Diagnóstico de COVID-19	Doença cardiovascular prévia	Evento Tromboembólico: Não vs Sim
10	Annie F et al. ¹³⁵	Estudo de coorte - FUP 16,5 dias com AVC e 36,5 dias sem AVC. Retrospectivo Multicêntrico 3b	EUA	Incidência e resultados de AVC isquêmico agudo em adultos jovens usando um banco de dados multinacional.	9,358 64 (0,7%) AVCi Adultos (< 50 anos)	Infecção por COVID19 confirmada laboratorialmente	- IC = 10 (15,6%)	- IC = 54 (1.5%) vs 10 (15.6%) p <0.001
12	Fauvel, C et al. ¹³⁶	Estudo de coorte retrospectivo – 26/02/2020 e	França	Descrever as características de pacientes COVID-19 com	1240 Adultos (> 18 anos)	Seguindo os critérios da OMS, determinada por resultados positivos da	- Doença arterial	- DAP = 54 (4.8%) vs 6 (5.8%) 0.827

Quadro 8 - Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e Eventos Tromboembólicos

(conclusão) 51

		20/04/2020, - o tempo curto entre a hospitalização e a coleta de seus dados (15 dias, IQR 10-20) Permitiu que os investigadores recuperassem grande quantidade de dados Multicêntrico 2b		TEP e os fatores de risco associados		PCR (RT-PCR) ou por características de imagem típicas TC de tórax	periférica = 60 (4.9) - FA = 86 (8.6) - DAC = 133 (10.7) - IC = 117 (9.5)	- FA = 116 (10.3%) vs 1 (1.0%) 0.004 - IC = 105 (9.3%) vs 12 (11.8%) 0.526 - DAC = 124 (10.9%) vs 9 (8.7%) 0.460
20*	Ren, B et al. ¹³⁷	Estudo transversal prospectivo Multicêntrico 4	China	Examinou como a formação de trombose é prevalente em pacientes com COVID-19	48 Adultos (> 18 anos)	Pacientes com COVID-19 confirmado em tratamento em unidade de terapia intensiva	- DCV = 11 (22.9%) - Doença cerebrovascular = 7 (14.6%)	- DCV = 1 (14.3%) vs 8 (22.2% distal) vs 2 (40% proximal) 0.71 - Doença cerebrovascular = 1 (14.3%) vs 5 (13.9% distal) vs 1 (20% proximal) 0.82
25*	Zhang, L et al. ¹³⁸	Estudo série de casos Unicêntrico 4	China	Análise dados de pacientes com COVID-19 para comparar as características clínicas, achados laboratoriais e resultados entre pacientes com e sem AVC e investigar o curso clínico e fatores de risco relacionados à morte em pacientes com AVC	651 pacientes 602 (92%) - não AVC 49 (8%) - AVC Adultos (> 18 anos)	Diagnóstico acordo com a orientação provisória da OMS	- DCV = 67 (10%)	DCV = 50 (8%) vs 17 (35%) <0.001
30*	Santoliquido, A et al. ⁸⁹	Estudo de coorte, entre 3/04/2020 e 10/04/2020 prospectivo Unicêntrico 2b	Itália	Determinar a incidência de TEV entre pacientes não UTI hospitalizados por COVID-19 que recebem trombopprofilaxia farmacológica.	84 pacientes Adultos (> 18 anos)	Diagnóstico estabelecido de infecção por SARS-CoV-2, confirmado por um ensaio molecular positivo em esfregaços orais / nasofaríngeos.	- DCV = 11 (13.1%)	- DCV = 11 (14.8%) vs 0 (0.0%) ns

Quadro 9 – Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e lesão renal aguda

	Estudo	Desenho / Nível de Evidência	País	Objetivo do estudo	Faixa etária e número de participantes	Diagnóstico de COVID-19	Doença cardiovascular prévia	Lesão Renal: Não vs Sim
4*	Li, J et al. ¹⁰⁵	Estudo de coorte - durante o tempo da epidemia recrutamento: 23/01/2020 a 14/03/2020 Retrospectivo Multicêntrico 2b	China	Investigar as características clínicas e prognóstico de pacientes COVID- 19 + DCV.	596 pacientes: 215 com doença cardiovascular + 384 sem doenças cardiovascular	Diretriz temporária da Organização Mundial de Saúde	- DCV = 215 - DAC = 36 - FA = 10 - Doença cerebrovascular = 21	- Lesão renal = 13 (3.4%) vs 25 (11.6%) p 0.064
37*	Yan, Q et al. ¹³⁹	Estudo de coorte retrospectivo – inclusão desde 27/01/2020 até 17/02/2020, FUP até 18/03/2020 Unicêntrico 2b	China	Explorar a associação entre IRA e mortalidade em pacientes mais velhos com COVID-19	882 pacientes Idosos (> 65 anos)	Confirmado COVID-19 conforme a orientação provisória da OMS	- DCV = 515 (58.2%) - Doença cerebrovascular = 38 (4.3%)	Lesão renal aguda - DCV = 436 (56.8%) vs 79 (68.7%) p 0.016 - Doença Cerebrovascular = 31 (4.0%) vs 7 (6.1%) p 0.314
43	Pelayo J et al. ¹⁴⁰	Estudo transversal retrospectivo Unicêntrico 4	EUA	Descrever as características clínicas e resultados da lesão renal aguda (IRA) na população de afroamericanos	223 pacientes Adultos (> 18 anos)	Confirmado de COVID- 19 via PCR+	- IC = 24 - FA = 23 - DAC = 35	- IC = 5 (4%) vs 19 (17%) p 0.002 - FA= 8 (7%) vs 15 (14%) p 0.126 - DAC= 15 (13%) vs 20 (18%) p 0.360

Quadro 10 – Característica dos estudos sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 e outros desfechos

	Estudo	Desenho / Nível de Evidência	País	Objetivo do estudo	Faixa etária e número de participantes	Diagnóstico de COVID-19	Doença cardiovascular prévia	Desfecho
15	Inciardi, RM et al. ⁶⁴	Estudo de coorte – FUP 14 dias Unicêntrico 3b	Itália	Descrição das características demográficas, apresentação clínica e resultados de pacientes com COVID-19 e DCV e compará-los com pacientes COVID-19 sem histórico de DCV	99 pacientes 53 DCV prévia 46 sem DCV prévia Adultos (> 18 anos)	Diagnóstico confirmado por resultados PCR nasofaríngeo positivos	- IC = 21 (21%) - FA = 19 (19%) - DAC = 16 (16%)	Tempo de internação: - DCV = 11.8 ± 8.3 (Sim) vs 10.8 ± 3.4 (Não) p 0.48 Choque séptico -DCV= 6 (11% - Sim) vs 0 (0% - Não) p 0.019
18	Liu, Q et al. ¹⁴¹	Estudo de transversal, retrospectivo Multicêntrico 4	China	Caracterizar os pacientes COVID-19 que desenvolveram arritmia cardíaca e fatores de risco na previsão da arritmia cardíaca.	234 Adultos (> 18 anos)	COVID-19 confirmados laboratorialmente	- DAC = 19 (8,1%)	Arritmia cardíaca - DAC = 17 (7.6% - Não) vs 2 (20.0% - Sim) p 0.190
41	Zeng, JH et al. ¹³⁴	Estudo caso- controle retrospectivo – 11/01/2020 a 1/04/2020 Unicêntrico 3b	China	Comparar características clínicas e ecocardiográficas de pacientes em UTI vs não UTI.	416 pacientes UTI = 35 (8%)	Diagnosticado com COVID-19 conforme a orientação provisória da OMS	- DAC = 13 (3%) - Arritmia = 4 (1%) - Doença valvar = 2 (0,5%)	- Taquicardia atrial ou ventricular = 3 (17% Sim) vs 3 (0.8% Não) <0.05 - IC aguda = 1 (6% DCV) vs 4 (1% DCV ausente) p 0.20

Verificou-se que houve um predomínio de pesquisas realizadas na China (56%), seguido por EUA (12%) e Itália (9%), predominando os estudos com delineamento de coorte (65%) e unicêntricos (53%). Nos estudos, a amostra variou de 50 a 31.461 participantes, com diferentes DCVs prévias como doença arterial coronariana, fibrilação atrial e insuficiência cardíaca. Os desfechos dos pacientes com COVID-19 com maior destaque foi a mortalidade (n=25, 55%)^{89,102–125}. Outros desfechos encontrados foram alterações de biomarcadores, neste caso a Troponina (n=12, 28%)^{64,72,111,127–134,141}, eventos tromboembólicos em (n= 6, 14%)^{64,89,135–138} e lesão renal (n=4, 9%)^{105,129,139,140}. Destaca-se, que foram identificadas três pesquisas conduzidas na América Latina, sendo uma no México¹¹⁶ e duas no Brasil^{112,123}.

Outros desfechos identificados foram: tempo de internação hospitalar e na UTI, presença de arritmias, diagnóstico de miocardite, sinais e sintomas coronarianos agudos (precordialgia e dispneia e choque cardiogênico). No entanto, não foram analisados por meio da meta-análise, devido ao número reduzido de dados/publicações retratando estes desfechos.

4.2.3 Síntese da avaliação da qualidade metodológica de estudos incluídos

A avaliação do risco de viés, conforme as escalas específicas de Newcastle-Ottawa para estudos de coorte, caso-controle e transversais, dos estudos incluídos foi realizada (Quadros 11, 12 e 13). Assim, quatro estudos de coorte (6 estrelas) foram considerados de qualidade moderada, tendo o restante dos estudos de coorte e caso-controle apresentado pontuação entre quatro e cinco estrelas, classificando-os como de baixa qualidade. Com relação aos estudos transversais, 8 entre 10 estudos apresentaram 4 estrelas, considerados de qualidade moderada. Nenhum foi classificado como de alta qualidade.

Analisando os Quadros 11, 12 e 13, na avaliação dos estudos de coorte e caso-controle é possível identificar como maior fragilidade o critério de Seleção, por meio dos dados de “Representatividade da coorte exposta” e de “Definição do caso é adequada”, respectivamente, não recebendo pontuação em nenhum dos estudos identificados, outros itens que se destacam foram: “Adequação do tempos das coortes e taxa de não resposta”, que fazem parte do critério de Desfechos, apresentando dados incompletos/ausência de registro em sua grande maioria. Nos estudos

transversais os itens “Não respondentes” e “Apuração da exposição (fator de risco)”, parte do critério de Seleção não pontuaram, demonstrando ser a maior debilidade na avaliação de qualidade dos estudos transversais.

Quadro 11 – Avaliação da Qualidade de estudos de coorte sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 com base na Escala de Newcastle-Ottawa

(continuação)

Artigo	SELEÇÃO				COMPARAÇÃO	DESFECHO			
	Representatividade da coorte exposta	Seleção da coorte não exposta	Determinação da exposição	Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo	Comparabilidade das coortes com base no projeto ou análise	Avaliação do Resultado	O acompanhamento foi longo o suficiente para que os resultados ocorressem	Adequação do acompanhamento das coortes	Total
3 - Harrison, SL et al. ¹⁰⁴	c	a*	a*	b	a*	a*	a*	b*	5*****
4 - Li, J et al. ¹⁰⁵	c	a*	a*	a*	a*	a*	a*	d	6*****
5 - Liu, D et al. ¹²⁶	c	a*	a*	b	a*	a*	a*	b*	5*****
7 - Raad, M et al. ¹²⁸	c	a*	a*	b	a*	a*	a*	d	5*****
8 - Shi, S et al. ⁷²	c	a*	a*	b	a*	a*	a*	d	5*****
9 - Wang, L et al. ¹⁰⁶	c	a*	a*	b	a*	a*	a*	d	5*****
10- Annie, F et al. ¹³⁵	c	a*	a*	b	a*	a*	a*	d	5*****
12 - Fauvel, C et al. ¹³⁶	c	a*	a*	b	a*	a*	b	b*	4****
13 - Gao, S et al. ¹⁰⁸	c	a*	a*	b	a*	a*	a*	d	5*****
14 - He, F et al. ¹²⁹	c	a*	a*	b	a*	a*	a*	d	5*****
15 - Inciardi, RM et al. ⁶⁴	c	a*	a*	b	a*	a*	b	d	4****
17 - Li, L et al. ¹³¹	c	a*	a*	b	a*	a*	b	c	4****
21 - San Román, J et al. ¹¹⁰	c	a*	d	a*	a*	a*	b	d	4****

Quadro 11 - Avaliação da Qualidade de estudos de coorte sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 com base na Escala de Newcastle-Ottawa

(conclusão)

22 - Shi, S et al. ¹¹¹	c	a*	a*	b	a*	a*	a*	c	5*****
23 - Sousa, G et al. ¹¹²	c	a*	a*	b	a*	a*	a*	d	5*****
24 - Vena, A et al. ¹¹³	c	a*	a*	b	a*	a*	a*	a*	6*****
26 - Zhou, F et al. ¹¹⁴	c	a*	a*	b	a*	a*	b	d	4****
27 - Guan, W et al. ¹¹⁵	c	a*	c	a*	a*	a*	b	d	4****
29 - Li, M et al. ¹¹⁷	c	a*	c	a*	a*	a*	b	d	4****
30 - Santoliquido, A et al. ⁸⁹	c	a*	a*	b	a*	a*	b	d	4****
31 - Shang, Y et al	c	a*	a*	b	a*	a*	a*	a*	6*****
32 - Xu, P. P. et al	c	a*	a*	b	a*	a*	a*	d	5*****
33 - Yang, Q et al	c	a*	a*	b	a*	a*	a*	d	5*****
34 - Zhang, J. X. et al	c	a*	a*	b	a*	a*	a*	d	5*****
35 - Gil-Rodrigo, A et al	c	a*	a*	b	b**	a*	a*	d	6*****

FONTE: O autor (2023).

Quadro 12– Avaliação da Qualidade de estudos de caso-controle sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 com base na Escala de Newcastle-Ottawa

SELEÇÃO					COMPARAÇÃO	DESFECHO			
Artigo	A definição do caso é adequada	Representatividade de dos casos	Seleção do controle	Definição do controle	Comparabilidade de casos e controles com base no projeto ou análise	Determinação da exposição	Mesmo método de verificação para casos e controles	Taxa de não resposta	Total
19 - Pan, F et al. ¹⁰⁹	c	a*	b	a*	a*	d	a*	d	4****
25 - Zhang, L et al. ¹³⁸	c	a*	b	a*	a*	d	a*	d	4****
36 - Xie, T et al. ¹³²	c	a*	b	a*	b**	d	a*	d	5*****
38 - Chen, L et al. ¹³³	c	a*	b	a*	a*	a*	a*	d	5*****
41 - Zeng, J et al. ¹³⁴	c	a*	b	a*	a*	d	a*	d	4****

FONTE: O autor (2023).

Quadro 13 – Avaliação da Qualidade de estudos de transversais sobre a Relação pacientes com doenças cardiovasculares preexistentes com COVID-19 com base na Escala de Newcastle-Ottawa

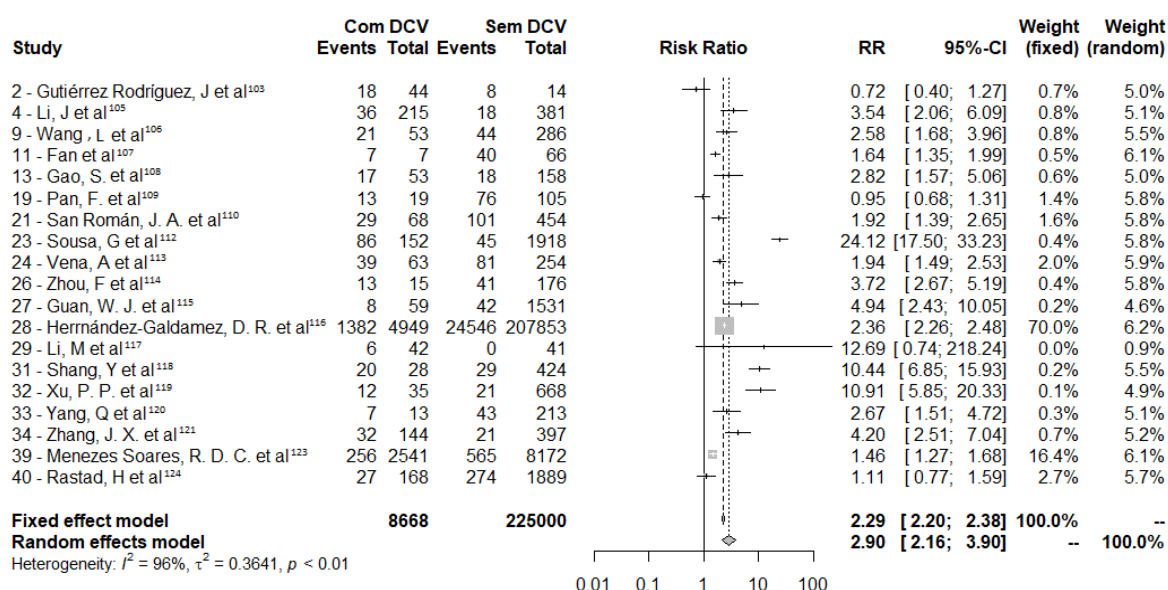
Artigo	SELEÇÃO			COMPARAÇÃO	DESFECHOS		Total
	Representativ idade dos casos	Não respondente:	Apuração da exposição (fator de risco):	Os sujeitos em diferentes grupos de resultados são comparáveis, com base no desenho do estudo ou análise. Os fatores de confusão são controlados.	Avaliação do resultado:	Teste estatístico:	
1 - Aladağ, N.e Atabey, RD ¹⁰²	a*	c	c	a*	b*	a*	4****
2 - Gutiérrez Rodríguez, J et al. ¹⁰³	a*	c	c	a*	b*	b	3***
6 - Lombardi, CM et al. ¹²⁷	a*	c	c	a*	b*	a*	4****
11 - Fan, H et al. ¹⁰⁷	a*	c	c	a*	b*	a*	4****
16 - Lala, A et al. ¹³⁰	a*	c	c	a*	b*	a*	4****
18 - Liu, Q et al. ¹⁴¹	a*	c	c	a*	b*	a*	3***
20 - Ren, B et al. ¹³⁷	a*	c	c	a*	b*	b	4****
28 - Hernández Galdamez, DR et al. ¹¹⁶	a*	c	c	a*	b*	a*	4****
42 - Russo et al. ¹²⁵	a*	c	c	a*	b*	a*	4****
43- Pelayo et al. ¹⁴⁰	a*	c	c	a*	b*	a*	4****

FONTE: O autor (2023).

4.2.4 Análise da associação entre DCV preexistente e mortalidade

A meta-análise foi usada para derivar o risco relativo (RR) na associação entre DCV prévia e mortalidade (Figura 2). O conjunto do tamanho do efeito desta associação foi obtido por dados de 220.897 pacientes de 19 estudos. As estimativas de pontos RR para a mortalidade em pacientes com COVID-19 e DCV prévia variou de 0,72 a 24,12 (Figura 2). O RR geral combinado de mortalidade por COVID-19 associada a DCV prévia foi de 2,90 (IC 95%: 2,16–3,90), ou seja, implicando em um risco de morte 2,9 vezes maior quando comparado aos pacientes que não tinham DCV. Entre estudos a heterogeneidade foi alta ($I^2 = 96\%$, $p = <0,01$).

Figura 2 – Gráfico de *florest plot* apresentando o risco relativo e intervalo de confiança de 95% para estudos sobre a associação entre mortalidade e doença cardiovascular preexistente em pacientes com COVID-19



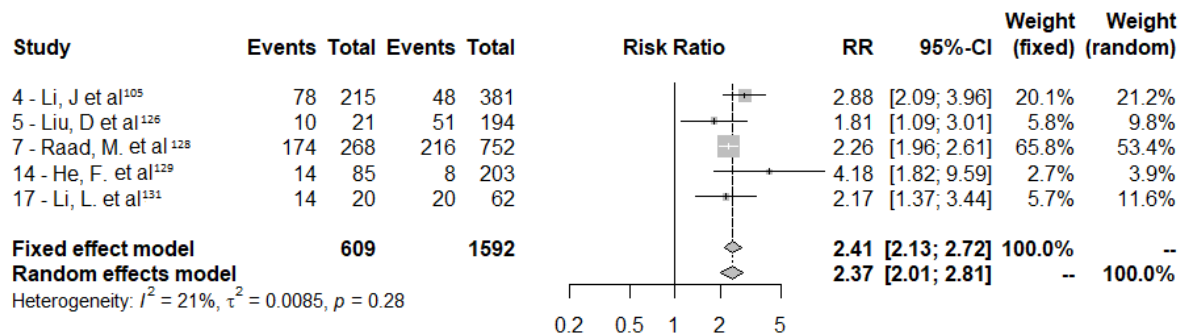
FONTE: O autor (2023).

4.2.5 Análise da associação entre DCV preexistente e alteração de Troponina

Comparado com indivíduos sem DCVs preexistentes, o risco de alteração de biomarcadores cardiovasculares, neste caso especificamente a Troponina foi significativamente maior nos em pacientes com as DCVs preexistente (RR 2,37 [IC 95% 2,01 a 2,81]) (Figura 3). Cinco publicações avaliaram esta associação, com um

total de 2.201 pacientes. Dos estudos, todos constataram essa diferença, com um risco de alteração de biomarcadores 2,37 vezes maior. A variação entre as publicações foi baixa ($I^2 = 21\%$, $p = <0,28$).

Figura 3 – Gráfico de *florest plot* apresentando o risco relativo e intervalo de confiança de 95% para estudos sobre a associação entre alteração de biomarcadores cardíacos e doença cardiovascular preexistente em pacientes com COVID-19

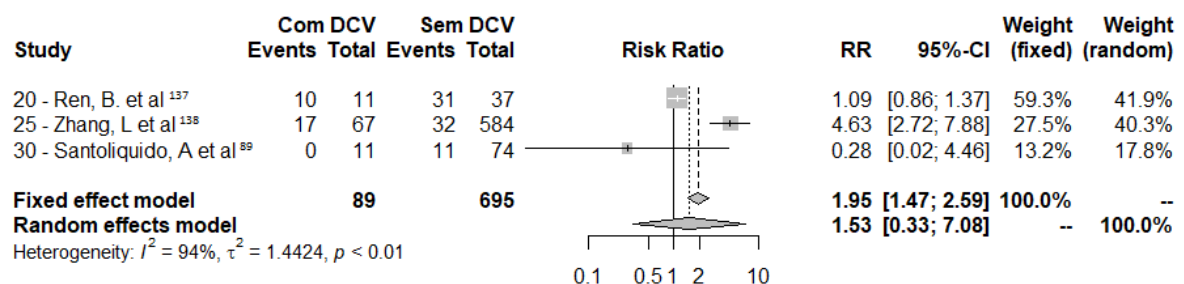


FONTE: O autor (2023).

4.2.6 Análise da associação entre DCV preexistente e eventos tromboembólicos

Para a análise considerando a ocorrência de eventos tromboembólicos em pacientes com DCV prévia e COVID-19, incluiu-se três estudos e 783 indivíduos, destes 89 com DCV. A análise de efeitos aleatórios resultou em um RR de 1,53 (IC 95% 0,33-7,08, I^2 68,5%) (Figura 4), com alta heterogeneidade revelada ($I^2 = 94\%$, $p = <0,01$). Esta análise não demonstrou um maior risco de eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19 e DCV prévia, e somente um estudo¹³⁸ apresentou diferenças entre as amostras (RR 4,63 [IC 95% 2,72 a 7,88]).

Figura 4 – Gráfico de *florest plot* apresentando o risco relativo e intervalo de confiança de 95% para estudos sobre a associação entre eventos tromboembólicos e doença cardiovascular preexistente em pacientes com COVID-19

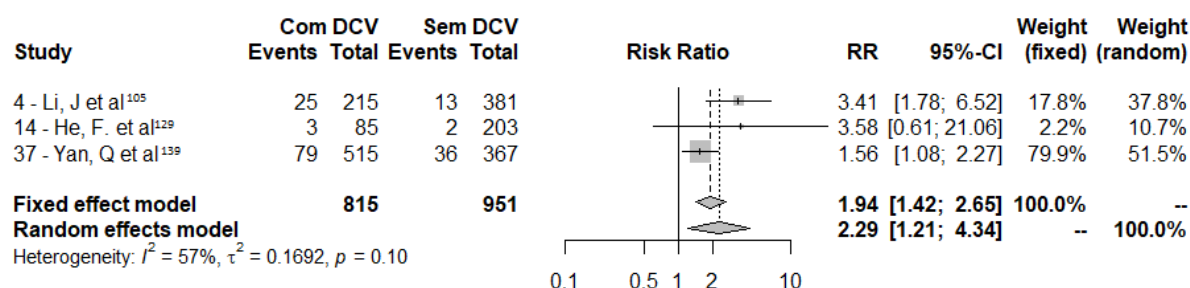


FONTE: O autor (2023).

4.2.7 Análise da associação entre DCV preexistente e lesão renal

Todos os estudos elegíveis com dados de adultos com COVID-19 e DCV preexistente associado ao desenvolvimento de lesão renal relataram uma associação positiva em grupo quando comparado ao grupo sem DCV prévia. A estimativa de risco relativo foi de 2,29 (IC de 95% 1,21–4,34), variando de 1,56 a 3,58, um total de 1.766 pacientes distribuídos em 3 estudos. (Figura 5) O I² nessa meta-análise não ultrapassou 75%, sendo um limiar comum de alta heterogeneidade (I² = 57%, p = 0,10), considerado este como moderada heterogeneidade.

Figura 5 – Gráfico de *forest plot* apresentando o risco relativo e intervalo de confiança de 95% para estudos sobre a associação entre lesão renal e doença cardiovascular preexistente em pacientes com COVID-19



FONTE: O autor (2023).

4.2.8 Análise da associação entre DCV preexistente e outros desfechos

Outros desfechos como: sinais e sintomas coronarianos, arritmias cardíacas, choque séptico e tempos de permanência em UTI e de internação foram encontrados respectivamente em 1⁽⁴¹⁾, 2^(4,18), 1⁽¹⁵⁾, 1⁽⁴⁾ artigos, além disso nos desfechos miocardite, choque cardiogênico e tempo de permanência em UTI não foram encontrados nenhum artigo, não sendo possível realizar uma análise das correlações entre a DCV preexistentes e estes desfechos.

5 DISCUSSÃO

O destaque do presente estudo foi a associação entre COVID-19 em adultos e idosos com DCV e o desfecho mais prevalente no *corpus* da análise foi a mortalidade. Nossos achados mostram que a mortalidade foi 2,9 vezes maior em pacientes com DCV, quando comparado aos pacientes que não tinham DCV prévia. Destaca-se que essa população ainda não havia recebido imunização para a COVID-19.

Nosso estudo corrobora com as pesquisas de Ssentongo et al.¹⁴², Pranata et al.¹⁴³ e Noor et al.¹⁴⁴, conduzidas nos EUA, Indonésia e Índia, respectivamente. Em meta-análise desenvolvida por Ssetongo et al.¹⁴² pesquisadores da Pensilvânia (EUA) realizada tendo por base 14 estudos e 484 pacientes, verificou-se que o risco de mortalidade foi duas vezes maior para mortalidade em pacientes com DCV¹⁴². Já a meta-análise desenvolvida por Pranata et al.^{142,143} apresentou um RR de 2,25, demonstrando 2 vezes maior risco de mortalidade em pacientes com DCVs prévia e COVID-19. E por fim, na revisão sistemática e meta-análise conduzida por Noor et al.¹⁴⁴, que reuniu 16 estudos, com um total de 8.925 pacientes adultos e idosos, o risco relativo de mortalidade encontrado foi 2,5 vezes maior nos indivíduos com DCV.

Taxas maiores de mortalidade foram encontrados em Bae et al.¹⁴⁵, De Almeida-Pititto et al.¹⁴⁶ e Li et al.¹⁴⁷, com 3,2; 4 e 5 vezes maior risco de mortalidade em pacientes com COVID-19 e DCV prévia, reforçando a associação entre mortalidade e DCV. Em concordância com nossa análise, a maioria dos estudos que compõem estas análises são de pacientes provenientes da China.

Destaca-se que embora identificarem as DCVs como fator de risco para mortalidade, Bae et al.¹⁴⁵ detectaram que pacientes com DCV prévia com <50 anos, apresentavam maior risco de mortalidade (35,7% contra 10,9%, OR 5,66, IC95%, 4,12 a 7,79) em comparação aos maiores de 60 anos (37,1% em comparação com 23,8%, OR 2,10, IC95% 1,68 a 2,61). A referida pesquisa sul-coreana incluiu 48.317 pacientes e a prevalência de DCV prévia foi 4,51%, 9,26% e 15,02% nos pacientes com idade <50 anos, 50-60 anos e ≥60 anos, respectivamente. Destaca-se que todos dados são referentes ao período prévio à vacinação.

Também destacamos o estudo de Li et al.¹⁴⁷ que realizou análise específica referente à lesão miocárdica e mortalidade. Seus dados relacionaram a alteração de

biomarcadores, como troponina (que caracteriza a lesão miocárdica) ao desfecho mortalidade.

As menores taxas de mortalidade foram identificadas no estudo de Mirjalili et al.¹⁴⁸ que realizou análise específica de uma população de 11.755 iranianos e encontraram um risco de 0,8. E também no estudo de Singh et al.¹⁴⁹ que conduziu pesquisa na Índia, reportando um risco de 1,88. Entende-se que esta diferença nas taxas encontradas pode-se justificar pela pouca quantidade de estudos destes países em nossa análise, caracterizando possíveis diferenças geográficas quanto ao perfil de pacientes, diagnósticos e tratamentos.

No estudo realizado por Thakur et al.¹⁵⁰, sobre a mortalidade e as diferenças geográficas, foi identificado que os pacientes com COVID-19 e DCV tiveram uma mortalidade muito maior (40%, IC 95%: 34%, 46%), se comparado com grupo sem comorbidades prévias. A pesquisa destaca que na América Latina, a doença renal crônica (81%) e a hepatopatia (65%), apresentaram maiores taxas de mortalidade, enquanto outras comorbidades, como as DCVs obtiveram taxas semelhantes (51-55%) em estudos latino-americanos. Dados estes que foram maiores do que em estudos de outras regiões geográficas. Já nos estudos europeus, pacientes com DCV, tiveram uma taxa de mortalidade mais alta [(0.44 (0.36, 0.52)] em comparação com outros estudos dos EUA ou Ásia [(0.40 (0.31, 0.51) e 0.36 (0.28, 0.45)]. Em pacientes asiáticos, as maiores taxas de mortalidade foram observadas em pacientes com AVC (48%), seguido por DRC (38%) e DCV (36%), enquanto DCV (40%) e AVC (39%) tiveram a maior mortalidade. Uma tendência crescente na mortalidade foi observada junto à pacientes com faixas etárias mais altas, com COVID-19, DCV, malignidade e ao menos uma comorbidade¹⁵⁰.

Do mesmo modo, Sahni et al.¹⁵¹ ao analisar 33 estudos, com um total de 20.475 participantes incluídos, identificaram um risco máximo de desenvolvimento de COVID-19 severa ou fatal em pacientes com DCV preexistente (OR: 3,44, IC 95%: 2.65-4.48) seguido de doença pulmonar crônica, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. Desse modo, a presença de comorbidades, sinaliza maior risco de severidade ou mortalidade por COVID-19, sendo o risco maior identificado nos pacientes com DCV preexistente¹⁵¹.

Pode haver vários mecanismos que representam o alto risco de mortalidade da COVID-19 junto aos pacientes com DCV. Primeiramente, pacientes com DCV prévia são mais propensos a desenvolver um estado hemodinâmico instável quando

infectados com o vírus¹⁵². A pneumonia grave coloca uma carga de trabalho considerável nos ventrículos, o que pode exacerbar a disfunção ventricular esquerda preexistente, chegando a causar choque cardiogênico¹⁵³. Em segundo lugar, reações inflamatórias causadas pela COVID-19 podem evoluir com a doença arterial crônica em síndrome coronariana aguda (SCA)^{154,155}. Uma inflamação sistêmica e local pode levar a um estado hipercoagulativo e ruptura de placa aterosclerótica, culminando em eventos trombóticos¹¹⁴. Em terceiro lugar, a prioridade de tratamento para a COVID-19, em favor de limitar a transmissão viral, acaba negligenciando outros problemas de saúde, expondo os pacientes com DCV a desfechos clínicos desfavoráveis.

Outro achado relevante do presente estudo foi a associação entre COVID-19 em pacientes com DCV e alterações de biomarcadores cardiovasculares, mais especificamente, a Troponina. Foi encontrado um risco de 2,37 vezes maior de alteração na Troponina em pacientes portadores de DCV prévia contra pacientes que não tinham DCV.

Similar ao encontrado em nosso estudo, foi identificado por Shah et al.¹⁵⁶ que o aumento da Troponina cardíaca ocorreu em pacientes com DCVs prévias como DAC (16.4% contra 4.7%, $p < 0.001$) e (IC 31.9% contra 14.5%, $p < 0.001$) em um total de 635 pacientes nos EUA. Perroni et al.¹⁵⁷ demonstraram, em estudo multicêntrico, que pacientes com Troponina considerada elevada apresentaram maior frequência de doença cardiovascular prévia ($p < 0,01$).

A elevação da Troponina caracteriza a presença de lesão miocárdica¹⁵⁸, sendo este o biomarcador laboratorial mais relevante e analisado durante o presente estudo. Na meta-análise realizada por Shoar et al.¹⁵⁹ incluindo 12 estudos, com um total de 1.845 pacientes e taxa de mortalidade de 17,6%, os autores identificam que os pacientes que foram à óbito apresentaram elevação significativa do nível sérico da troponina cardíaca, sugerindo nova lesão miocárdica ou agravamento de cardiopatia preexistente. Nos estudos da revisão, a lesão cardíaca aguda foi comumente registrada em pacientes com COVID-19.

A incidência de lesão cardíaca entre os estudos inscritos em meta-análise de Li et al.¹⁴⁷ variou de 15% a 44%. Essa prevalência foi maior do que de DCV prévia (5%–15%), sugerindo que a COVID-19 pode acometer cardiomiócitos por meio de diferentes caminhos, além de exacerbar o sistema cardiovascular que já é comprometido¹⁴⁷. Os autores explicam que acometendo o miocárdio diretamente via ECA 2 altamente expresso, a COVID-19 precipitou a liberação de ondas de citocinas

e quimiocinas que causaram inflamação miocárdica, levando até mesmo à miocardite fulminante em casos graves¹⁵².

Guo et al.⁶² relataram que o risco de morte por lesão cardíaca foi maior do que de DCV preexistente. O estudo revelou que os pacientes com DCV prévia e lesão cardíaca registraram a maior taxa de mortalidade (69,4%), enquanto aqueles com somente com DCV tiveram uma taxa de mortalidade de 13,3%. Além disso, a troponina elevada foi relatada estar associada a um alto risco da síndrome do desconforto respiratório agudo, disfunção hepática e lesão renal aguda^{62,160}. Esse dado pode ser considerado um biomarcador para prever o risco de mortalidade de pacientes com COVID-19.

Em contraste, uma análise de pacientes com DAC prévia, sugeriu que a lesão miocárdica pode ser devida a uma piora da condição da doença preexistente que afeta o sistema cardiovascular, em consequência de uma incompatibilidade entre a oferta e a demanda de oxigênio, enquanto em pacientes sem diagnóstico preexistente, um dano miocárdico direto (semelhante à miocardite) pode ter um papel relevante¹⁵⁸.

Referente ao desfecho de desenvolvimento de lesão renal, encontramos na presente pesquisa um risco 2,29 vezes maior para indivíduos com DCV prévia, quando comparado aos pacientes sem a DCV. Corroboram com nossos resultados as análises de Fu et al.¹⁶¹ e Hirsch et al.¹⁶² com 49.048 e 5.449 pacientes, que apresentaram aumento de 10% na DCV prévia, como um fator de risco independente para Lesão renal Aguda (LRA) (OR 1,53; IC 95% [1,13–2,08]) e (OR 1,48; IC 95% [1,22–1,80]), respectivamente¹⁶¹, além da pesquisa conduzida na China, por Zhang et al.¹⁶³ (OR: 2,26; IC 95% [1,21–4,21]), reforçando o achado da presente pesquisa com proporção similar de 2,26 vezes maior risco.

Um importante achado na meta-análise realizada por Fu et al.¹⁶¹ é que a incidência de LRA varia consideravelmente conforme a localização geográfica. Nos estudos conduzidos na Ásia, a incidência agrupada de LRA foi de 5,5% em comparação com 28,6% entre estudos dos EUA e Europa. Isso pode ser causado por distinção nas recomendações das diretrizes em relação à internação hospitalar^{164–166}. Pois sabe-se que as diretrizes da Comissão Nacional de Saúde Chinesa¹⁶⁵ orientam que todos os casos suspeitos e confirmados devem ser isolados e tratados em hospitais designados com condições efetivas de isolamento e proteção. Enquanto Países como EUA e Holanda, admitem apenas pacientes sintomáticos com doença moderada a grave^{165,166}, assim pacientes internados por COVID-19 dos EUA e Europa

possuem tendência a ser mais velhos e ter maior número de comorbidades em comparação com pacientes da China.

Diferente dos outros desfechos em nosso estudo, não foi encontrada associação entre eventos tromboembólicos em pacientes com COVID-19 e DCVs prévias, resultado reforçado por outras publicações como de Wu et al.¹⁶⁷ (OR = 1,22; IC 95% [0,80–1,87]), e Xiong et al.¹⁶⁸ (OR = 0,79; IC 95 % [0,36–1,73]).

Em geral, acredita-se que a gênese do tromboembolismo venoso (TEV) difere da doença cardiovascular¹⁶⁹, porém este conceito de duas entidades distintas de doença foi recentemente questionado. Verificou-se que pacientes com TEV espontâneo têm maior prevalência de aterosclerose¹⁷⁰, além de maior incidência de DCV a longo prazo, sendo relatado este achado em pacientes com TEV idiopático em comparação a pacientes com eventos secundários^{171,172}. Esses estudos sugerem que TEV e distúrbios cardiovasculares podem compartilhar fatores de risco comuns, e que em alguns pacientes com risco de aterosclerose, TEV pode ocorrer como primeiro evento cardiovascular sintomático. No entanto, dois grandes estudos de coorte desafiaram essa hipótese e demonstraram que a presença de aterosclerose não era preditiva de um risco aumentado de TEV^{173–175}.

Outra questão importante a ressaltar é a anticoagulação profilática, recomendada aos pacientes internados com COVID-19¹⁷⁶. Litjens et al.¹⁷⁷ encontraram resultados controversos, apontando que a anticoagulação profilática e terapêutica não poderia reduzir a incidência de eventos tromboembólicos, destacando-se a situação de hipercoagulabilidade dos pacientes com COVID-19. Os efeitos dos anticoagulantes na incidência de tromboembolismo entre pacientes com COVID-19 permanecem limitados, e estudos futuros são necessários para validar os resultados das conclusões preliminares. Além disso, deve-se avaliar cuidadosamente o perfil de coagulação de pacientes com COVID-19. Destaca-se que pacientes com comorbidades, como as DCV, são vulneráveis ao desenvolvimento de COVID-19 grave, que afetará a eficácia e segurança dos anticoagulantes¹⁶⁷.

Por fim, os dados desta revisão foram coletados antes da disponibilidade da vacinação, que teve um importante impacto na gravidade e mortalidade de indivíduos com COVID-19. Estes resultados podem ajudar a identificar as principais complicações da COVID-19 em pacientes com DCV preexistentes, sendo assim, útil na estratificação do prognóstico da doença nessa população.

O presente estudo apresenta evidências sobre a associação entre comorbidades e COVID-19. Diante destes resultados, sugere-se um olhar crítico para ações de promoção à saúde da população, em especial aos grupos com maior vulnerabilidade. A mortalidade em pacientes com COVID-19 e DCV mostra a importância da prevenção das doenças crônicas e programas de imunização para esses grupos.

Este estudo possui limitações, primeiro, incluiu estudos transversais, coorte retrospectiva e caso-controle, com carência de estudos prospectivos e ensaios clínicos randomizados. Em segundo lugar, a maioria dos estudos foi realizada na China, não podendo ser generalizadas as informações. Em terceiro lugar, alguns desfechos descritos na metodologia não foram passíveis de meta-análise devido ao número insuficiente de dados. Também não foi realizada estratificação de risco de acordo com idade (pacientes adultos e idosos), considerando que os idosos compõem uma população ainda mais vulnerável.

6 CONCLUSÃO

Em conclusão, esta revisão sistemática e meta-análise indica que a presença de DCV prévia em indivíduos com COVID-19 estão associadas ao risco maior de desenvolver alteração de biomarcadores (Troponina), lesão renal aguda e principalmente mortalidade.ⁱ

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 12]. Available from: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
2. Frąk W, Wojtasińska A, Lisińska W, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Pathophysiology of Cardiovascular Diseases: New Insights into Molecular Mechanisms of Atherosclerosis, Arterial Hypertension, and Coronary Artery Disease. *Biomedicines* [Internet]. 2022 Aug 10 [cited 2023 Feb 19];10(8):1938. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/10/8/1938>
3. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Apr 2;372(14):1333–41. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1406656>
4. Castro MC, Massuda A, Almeida G, Menezes-Filho NA, Andrade MV, de Souza Noronha KVM, et al. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. *Lancet* [Internet]. 2019 Jul;394(10195):345–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619312437>
5. Ribeiro ALP, Duncan BB, Brant LCC, Lotufo PA, Mill JG, Barreto SM. Cardiovascular Health in Brazil. *Circulation* [Internet]. 2016 Jan 26;133(4):422–33. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008727>
6. Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2022 Jan 19;118(1):115–373. Available from: <https://abccardiol.org/article/estatistica-cardiovascular-brasil-2021/>
7. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 Dec;76(25):2982–3021. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109720377755>
8. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Coronary Artery Disease [Internet]. 19 de julho de 2021. 2021 [cited 2022 Aug 12]. Available from: https://www.cdc.gov/heartdisease/coronary_ad.htm
9. Demarin V. Pathophysiology and classification of cerebrovascular disorders. 2004;31(15):44–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6034186/>
10. Alvim R de O, Dias FAL, Oliveira CM de, Horimoto ARVR, Ulbrich AZ, Krieger JE, et al. Prevalence of Peripheral Artery Disease and Associated Risk Factors in a Brazilian Rural Population: The Baependi Heart Study. *Int J Cardiovasc Sci* [Internet]. 2018; Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-56472018000400405

11. Leal MTBC, Passos LSA, Guarçoni FV, Aguiar JM de S, Silva RBR da, Paula TMN de, et al. Rheumatic heart disease in the modern era: recent developments and current challenges. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2019 Mar;52:e20180041. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822019000100250&tlng=en
12. Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, Karthikeyan G, Beaton A, Bukhman G, et al. Global, Regional, and National Burden of Rheumatic Heart Disease, 1990–2015. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Aug 24;377(8):713–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1603693>
13. Rosa RCM, Rosa RFM, Zen PRG, Paskulin GA. Cardiopatias congênitas e malformações extracardíacas. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2013 Jun;31(2):243–51. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822013000200017&lng=pt&tlng=pt
14. Dolk H, Loane M, Garne E. Congenital Heart Defects in Europe. *Circulation* [Internet]. 2011 Mar;123(8):841–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958405>
15. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. 2021. Available from: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
16. Wilbur J, Shian B. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism: Current therapy. *Am Fam Physician*. 2017;95(5).
17. Mitchell GF, Powell JT. Arteriosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2020 May;40(5):1025–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.120.314208>
18. Helvaci MR, Tonyali O, Abyad A. The Safest Value of Plasma Triglycerides. *World Fam Med Journal/Middle East J Fam Med* [Internet]. 2019 Jul;17(7):22–7. Available from: <http://platform.almanhal.com/CrossRef/Preview/?ID=2-138397>
19. Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res* [Internet]. 2016 Feb 19;118(4):620–36. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.115.306301>
20. VanderLaan PA, Reardon CA, Getz GS. Site Specificity of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2004 Jan;24(1):12–22. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.ATV.0000105054.43931.f0>
21. Mussbacher M, Schossleitner K, Kral-Pointner JB, Salzmann M, Schrammel A, Schmid JA. More than Just a Monolayer: the Multifaceted Role of Endothelial Cells in the Pathophysiology of Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. 2022 Jun 11;24(6):483–92. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11883-022-01023-9>
22. Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol* [Internet]. 2003 Sep;196(3):430–43. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.10333>

23. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction. *Circulation* [Internet]. 2007 Mar 13;115(10):1285–95. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859>
24. Gutierrez E, Flammer AJ, Lerman LO, Elizaga J, Lerman A, Fernandez-Aviles F. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Nov 1;34(41):3175–81. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/eh351>
25. Bäck M, Yurdagul A, Tabas I, Öörni K, Kovanen PT. Inflammation and its resolution in atherosclerosis: mediators and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2019 Mar 7; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41569-019-0169-2>
26. Xia Z, Gu M, Jia X, Wang X, Wu C, Guo J, et al. Integrated DNA methylation and gene expression analysis identifies SLAMF7 as a key regulator of atherosclerosis. *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2018 Jun 13;10(6):1324–37. Available from: <https://www.aging-us.com/lookup/doi/10.18632/aging.101470>
27. Marchio P, Guerra-Ojeda S, Vila JM, Aldasoro M, Victor VM, Mauricio MD. Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2019 Jul 1;2019:1–32. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2019/8563845/>
28. Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circ Res* [Internet]. 2019 Jan 18;124(2):315–27. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591>
29. Cummins P, McGurk B, Littler WA. Possible Diagnostic Use of Cardiac Specific Contractile Proteins in Assessing Cardiac Damage. *Clin Sci* [Internet]. 1979 Mar 1;56(3):30P-30P. Available from: <https://portlandpress.com/clinsci/article/56/3/30P/74754/Possible-Diagnostic-Use-of-Cardiac-Specific>
30. Katus H. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol* [Internet]. 1989 Dec;21(12):1349–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0022282889906809>
31. Greaser M., Gergely J. Purification and properties of the components from troponina. *J Biol Chem*. 1973;248(Jun):2125–33.
32. Godoy MF de, Braile DM, Purini Neto J. A troponina como marcador de injúria celular miocárdica. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 1998 Oct;71(4):629–33. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X1998001000013&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
33. Sarko J, Pollack JCV. Cardiac troponins. *J Emerg Med*. 2002;23(Jan):57–65.
34. Antman E, Bassand J-P, Klein W, Ohman M, Lopez Sendon JL, Rydén L, et al. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2000

- Sep;36(3):959–69. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109700008044>
35. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am Heart J* [Internet]. 1987 Jun;113(6):1333–44. Available from:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002870387906454>
 36. Clerico A, Fortunato A, Ripoli A, Prontera C, Zucchelli GC, Emdin M. Distribution of plasma cardiac troponin I values in healthy subjects: pathophysiological considerations. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2008 Jan 1;46(6). Available from:
<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/CCLM.2008.162/html>
 37. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Coronaviruses [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 12]. Available from:
<https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses>
 38. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):514–23. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620301549>
 39. Lai C-C, Liu YH, Wang C-Y, Wang Y-H, Hsueh S-C, Yen M-Y, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2020 Jun;53(3):404–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1684118220300402>
 40. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* [Internet]. 2020 Apr 28;323(16):1612. Available from:
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763485>
 41. 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* [Internet]. 2020 Jul;92(7):797–806. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25783>
 42. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) - StatPearls - NCBI Bookshelf. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
 43. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic - Numbers at a glance [Internet]. 2023. Available from:
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
 44. World Health Organization (WHO). Brazil Situation [Internet]. 2023. Available from: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>
 45. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 May 5;172(9):577–82. Available from:

<https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-0504>

46. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese J Pathol* [Internet]. 2020 May 8;49(5):411–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32172546>
47. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Circ Physiol* [Internet]. 2020 May 1;318(5):H1084–90. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.00217.2020>
48. Huang J, Song W, Huang H, Sun Q. Pharmacological Therapeutics Targeting RNA-Dependent RNA Polymerase, Proteinase and Spike Protein: From Mechanistic Studies to Clinical Trials for COVID-19. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Apr 15;9(4):1131. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/4/1131>
49. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA* [Internet]. 2020 Apr 7;323(13):1239. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>
50. Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect* [Internet]. 2020 May;80(5):e1–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445320301195>
51. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul 28;71(15):762–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/762/5803306>
52. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia básica*. 13^a. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. 524 p.
53. Ham AW, Cormack DH. *Histologia*. 9th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991.
54. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Jul;8(7):681–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260020302435>
55. Machado PRL, Araújo MIAS, Carvalho L, Carvalho EM. Mecanismos de resposta imune às infecções. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2004 Dec;79(6):647–62. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962004000600002&lng=pt&tlng=pt
56. Cruvinel W de M, Mesquita Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS de, Silva NP da, et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2010 Aug;50(4):434–47. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000400008&lng=pt&nrm=iso&tlng=en

57. Lima JRC, Rouquayrol MZ, Callado MRM, Guedes MIF, Pessoa C. Interpretation of the presence of IgM and IgG antibodies in a rapid test for dengue: analysis of dengue antibody prevalence in Fortaleza City in the 20th year of the epidemic. *Rev Soc Bras Med Trop* [Internet]. 2012 Apr;45(2):163–7. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822012000200005&lng=en&tlng=en
58. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA* [Internet]. 2020 Aug 25;324(8):782. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391>
59. Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. Solomon CG, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Oct 29;383(18):1757–66. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp2009249>
60. Iser BPM, Sliva I, Raymundo VT, Poletto MB, Schuelter-Trevisol F, Bobinski F. Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2020 Jun;29(3). Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222020000300401&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
61. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 Jun 19;69(24):759–65. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6924e2.htm?s_cid=mm6924e2_w
62. 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* [Internet]. 2020 Jul 1;5(7):811. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763845>
63. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Li H, Li B, Pang J, et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Community Heal* [Internet]. 2020 Apr 5;8(2):e000406. Available from: <http://fmch.bmj.com/lookup/doi/10.1136/fmch-2020-000406>
64. 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* [Internet]. 2020 Jul 1;5(7):819. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763843>
65. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar 17;323(11):1061. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
66. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020 May 5;17(5):259–60. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5>
67. Sabatino J, De Rosa S, Di Salvo G, Indolfi C. Correction: Impact of

- cardiovascular risk profile on COVID-19 outcome. A meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2020 Dec 3;15(12):e0243471. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0243471>
68. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2016 Aug;49:129–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971216311006>
 69. Booth CM. Clinical Features and Short-term Outcomes of 144 Patients With SARS in the Greater Toronto Area. *JAMA* [Internet]. 2003 Jun 4;289(21):2801. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.289.21.JOC30885>
 70. Stahl MA. Keeping COVID-19 Acute Cardiovascular Effects Top of Mind [Internet]. American Association of Critical-Care Nursing. 2020 [cited 2022 Aug 12]. Available from: https://www.aacn.org/blog/keeping-covid-19-acute-cardiovascular-effects-top-of-mind?sc_campaign=5780216FB3E94FB6822E94FBA2D716D2
 71. Almeida GLG de, Braga F, Jorge JK, Nobre GF, Kalichsztein M, Faria P de MP de, et al. Valor Prognóstico da Troponina T e do Peptídeo Natriurético Tipo B em Pacientes Internados por COVID-19. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2020 Oct 13;115(4):660–6. Available from: <http://abccardiol.org/en/article/prognostic-value-of-troponin-t-and-b-type-natriuretic-peptide-in-patients-hospitalized-for-covid-19/>
 72. 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* [Internet]. 2020 Jul 1;5(7):802. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763524>
 73. Rizzo P, Viecei Dalla Sega F, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory storm? *Basic Res Cardiol* [Internet]. 2020 May 9;115(3):31. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00395-020-0791-5>
 74. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. Vol. 63, *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020.
 75. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected, Interim guidance [Internet]. WHO. 2020 [cited 2020 May 16]. Available from: [ps://apps.who.int/iris/handle/10665/331446](https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446)
 76. Matsushita K, Ding N, Kou M, Hu X, Chen M, Gao Y, et al. The relationship of COVID-19 severity with cardiovascular disease and its traditional risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Glob Heart*. 2020;15(1).
 77. Mishra P, Parveen R, Bajpai R, Samim M, Agarwal NB. Impact of cardiovascular diseases on severity of COVID-19 patients: A systematic review. Vol. 50, *Annals of the Academy of Medicine Singapore*. 2021.
 78. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Et. The PRISMA 2020 statement: an

- updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29;372:n71. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n71>
79. Favoretto C, Ávila ML de, Oliveira RAP, Montañez WC, Avila MAG de. The clinical characteristics of pre-existing cardiovascular disease in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis [Internet]. PROSPERO 2020 CRD42020185329. 2020 [cited 2018 Aug 12]. Available from: www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020185329
 80. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol e Serviços Saúde*. 2014;23(1).
 81. Santos CM da C, Pimenta CA de M, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2007 Jun;15(3):508–11. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en&tlng=en
 82. Santos JGRP dos, Barbosa FT, Fraga TS. A qualidade dos ensaios clínicos randomizados publicados no *Jornal Vascular Brasileiro*. *J Vasc Bras* [Internet]. 2011 Mar;10(1):9–16. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492011000100003&lng=pt&tlng=pt
 83. Zangirolami-Raimundo J, Echeimberg J de O, Leone C. Research methodology topics: Cross-sectional studies. *J Hum Growth Dev* [Internet]. 2018 Nov 28;28(3):356–60. Available from: <http://www.journals.usp.br/jhgd/article/view/152198>
 84. Nedel WL, Silveira F da. Different research designs and their characteristics in intensive care. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2016;28(3):256–60. Available from: <http://www.scielo.br/j/rbti/a/c3hJkx3qbXPzG3g7QthBNKd/abstract/?lang=pt>
 85. Romano ER. Elaboração de um Escore de Risco para Síndrome Coronária Aguda em hospital terciário privado [Internet]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2013. Available from: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/98/98131/tde-16092013-085403/>
 86. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Other Conditions Related to Heart Disease [Internet]. Atlanta CDC. 2023 [cited 2023 Apr 22]. Available from: https://www.cdc.gov/heartdisease/other_conditions.htm
 87. Montera MW, Marcondes-Braga FG, Simões MV, Moura LAZ F, F, Mangine S et al. Diretriz de Miocardites da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2022;119(1):143–211. Available from: <https://www.scielo.br/j/abc/a/bNyf99QD7bJyzs5fyWtCJJr/?format=pdf&lang=pt>
 88. National Institutes of Health. Cardiogenic Shock [Internet]. 2022. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/cardiogenic-shock>
 89. Santoliquido A, Porfidia A, Nesci A, De Matteis G, Marrone G, Porceddu E, et al. Incidence of deep vein thrombosis among non-ICU patients hospitalized for COVID-19 despite pharmacological thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2358–63.

90. Kellum JA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2012 Mar;2(1):8–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S215717161531039X>
91. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *JAMA* [Internet]. 2016 Feb 23;315(8):775. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0289>
92. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2016 Dec 5;5(1):210. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
93. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Review Group. DATA COLLECTION CHECKLIST [Internet]. Available from: <http://epoc.cochrane.org/sites/epoc.cochrane.org/files/uploads/datacollectionchecklist.pdf>
94. Higgins JP, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Version 5.1.0]. Cochrane. 2011.
95. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.
96. Patra J, Bhatia M, Suraweera W, Morris SK, Patra C, Gupta PC, et al. Exposure to Second-Hand Smoke and the Risk of Tuberculosis in Children and Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of 18 Observational Studies. Pai M, editor. *PLOS Med* [Internet]. 2015 Jun 2;12(6):e1001835. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001835>
97. Javidi H, Vettore M, Benson PE. Does orthodontic treatment before the age of 18 years improve oral health-related quality of life? A systematic review and meta-analysis. *Am J Orthod Dentofac Orthop* [Internet]. 2017 Apr;151(4):644–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889540616308927>
98. Galvão TF, Pereira MG. Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas. *Epidemiol e Serviços Saúde* [Internet]. 2015 Mar;24(1):775–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222015000100173&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
99. Lemos A. GRADE: um sistema para graduar qualidade de evidência e força da recomendação e as implicações para a prática fisioterapêutica. *Fisioter Bras* [Internet]. 2017;18(5):657–66. Available from: <https://www.portalatlanticaeditora.com.br/index.php/fisioterapiabrasil/article/view/1564/pdf>
100. JOANNA BRIGGS INSTITUTE. The JBI Approach. Grades of recommendation [Internet]. University of Adelaide. 2013. Available from: <http://joannabriggs.org/jbiapproach.html#tabbed-nav=Grades-of-Recommendation>
101. Nedel WL, Da Silveira F. Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2016;28(3).

102. Aladağ N, Atabey RD. The role of concomitant cardiovascular diseases and cardiac biomarkers for predicting mortality in critical COVID-19 patients. *Acta Cardiol* [Internet]. 2021;76(2):132–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/00015385.2020.1810914>
103. Gutiérrez Rodríguez J, Montero Muñoz J, Jiménez Muela F, Guirola García-Prendes C, Martínez Rivera M, Gómez Armas L. Variables asociadas con mortalidad en una población de pacientes mayores de 80 años y con algún grado de dependencia funcional, hospitalizados por COVID-19 en un Servicio de Geriátrica. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2020 Nov;55(6):317–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211139X20301098>
104. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2020;17(9):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003321>
105. Li J, Guo T, Dong D, Zhang X, Chen X, Feng Y, et al. Defining heart disease risk for death in COVID-19 infection. *QJM An Int J Med* [Internet]. 2020 Dec 1;113(12):876–82. Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article/113/12/876/5892264>
106. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect* [Internet]. 2020 Jun;80(6):639–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445320301468>
107. Fan H, Zhang L, Huang B, Zhu M, Zhou Y, Zhang H, et al. Cardiac injuries in patients with coronavirus disease 2019: Not to be ignored. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul;96(January):294–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971220303313>
108. Gao S, Jiang F, Jin W, Shi Y, Yang L, Xia Y, et al. Risk factors influencing the prognosis of elderly patients infected with COVID-19: a clinical retrospective study in Wuhan, China. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(13):12504–16.
109. Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci* [Internet]. 2020;17(9):1281–92. Available from: <http://www.medsci.org/v17p1281.htm>
110. San Román JA, Uribarri A, Amat-Santos IJ, Aparisi Á, Catalá P, González-Juanatey JR. The presence of heart disease worsens prognosis in patients with COVID-19. *Rev Española Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2020 Sep;73(9):773–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1885585720302784>
111. Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Jun 7;41(22):2070–9. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/22/2070/5835730>

112. Sousa GJB, Garces TS, Cestari VRF, Florêncio RS, Moreira TMM, Pereira MLD. Mortality and survival of COVID-19. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2020 Jun 25;148:e123. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0950268820001405/type/journal_article
113. Vena A, Giacobbe DR, Di Biagio A, Mikulska M, Taramasso L, De Maria A, et al. Clinical characteristics, management and in-hospital mortality of patients with coronavirus disease 2019 in Genoa, Italy. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 Nov;26(11):1537–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X20304845>
114. 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* [Internet]. 2020 Mar;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
115. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 May;55(5):2000547. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.00547-2020>
116. Hernández-Galdamez DR, González-Block MÁ, Romo-Dueñas DK, Lima-Morales R, Hernández-Vicente IA, Lumbreras-Guzmán M, et al. Increased Risk of Hospitalization and Death in Patients with COVID-19 and Pre-existing Noncommunicable Diseases and Modifiable Risk Factors in Mexico. *Arch Med Res* [Internet]. 2020 Oct;51(7):683–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0188440920307220>
117. 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. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [Internet]. 2020 Jun;30(7):1061–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939475320301344>
118. Shang Y, Liu T, Wei Y, Li J, Shao L, Liu M, et al. Scoring systems for predicting mortality for severe patients with COVID-19. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 Jul;24(December 2019):100426. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100426>
119. Xu PP, Tian RH, Luo S, Zu ZY, Fan B, Wang XM, et al. Risk factors for adverse clinical outcomes with COVID-19 in China: a multicenter, retrospective, observational study. *Theranostics* [Internet]. 2020;10(14):6372–83. Available from: <http://www.thno.org/v10p6372.htm>
120. Yang Q, Zhou Y, Wang X, Gao S, Xiao Y, Zhang W, et al. Effect of hypertension on outcomes of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a propensity score–matching analysis. *Respir Res* [Internet]. 2020 Dec 6;21(1):172. Available from: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-020-01435-8>
121. 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* [Internet]. 2020 Aug;106(15):1148–53. Available from: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2020-316909>

122. Gil-Rodrigo A, Miró Ò, Piñera P, Burillo-Putze G, Jiménez S, Martín A, et al. Analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with covid-19 based on a series of 1000 patients treated in spanish emergency departments. *Emergencias*. 2020;32(4):233–41.
123. Menezes Soares R de C, Mattos LR, Raposo LM. Risk Factors for Hospitalization and Mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(3):1184–90.
124. Rastad H, Karim H, Ejtahed H-S, Tajbakhsh R, Noorisepehr M, Babaei M, et al. Risk and predictors of in-hospital mortality from COVID-19 in patients with diabetes and cardiovascular disease. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2020 Dec 6;12(1):57. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00565-9>
125. Russo V, Di Maio M, Attena E, Silverio A, Scudiero F, Celentani D, et al. Clinical impact of pre-admission antithrombotic therapy in hospitalized patients with COVID-19: A multicenter observational study. *Pharmacol Res* [Internet]. 2020 Sep;159(January):104965. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661820312731>
126. Liu D, Yang Q, Chen W, Chen H, Feng Y, Hu W, et al. Troponin I, a risk factor indicating more severe pneumonia among patients with novel coronavirus infected pneumonia. *Clin Infect Pract* [Internet]. 2020 Oct;7–8(January):100037. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2590170220300248>
127. Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, Inciardi RM, Bellasi A, Canale C, et al. Association of Troponin Levels with Mortality in Italian Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019: Results of a Multicenter Study. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1274–80.
128. Raad M, Dabbagh M, Gorgis S, Yan J, Chehab O, Dagher C, et al. Cardiac Injury Patterns and Inpatient Outcomes Among Patients Admitted With COVID-19. *Am J Cardiol*. 2020;133(January):154–61.
129. He F, Quan Y, Lei M, Liu R, Qin S, Zeng J, et al. Clinical features and risk factors for ICU admission in COVID-19 patients with cardiovascular diseases. *Aging Dis* [Internet]. 2020;11(4):763. Available from: <http://www.aginganddisease.org/EN/10.14336/AD.2020.0622>
130. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 Aug;76(5):533–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109720355522>
131. Li L, Zhang S, He B, Chen X, Zhao Q. Retrospective Study of Risk Factors for Myocardial Damage in Patients With Critical Coronavirus Disease 2019 in Wuhan. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 Aug 4;9(15):1–10. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.016706>
132. Xie Y, You Q, Wu C, Cao S, Qu G, Yan X, et al. Impact of Cardiovascular Disease on Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Circ J* [Internet]. 2020 Jul 22;84(8):1277–83. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/84/8/84_CJ-20-0348/_article

133. Chen L, Feng Y, Tang J, Hu W, Zhao P, Guo X, et al. Surface electrocardiographic characteristics in coronavirus disease 2019: repolarization abnormalities associated with cardiac involvement. *ESC Hear Fail* [Internet]. 2020 Dec 8;7(6):4408–15. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf2.12991>
134. Zeng J-H, Wu W-B, Qu J-X, Wang Y, Dong C-F, Luo Y-F, et al. Cardiac manifestations of COVID-19 in Shenzhen, China. *Infection* [Internet]. 2020 Dec 28;48(6):861–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01473-w>
135. Annie F, Bates MC, Nanjundappa A, Bhatt DL, Alkhouli M. Prevalence and Outcomes of Acute Ischemic Stroke Among Patients ≤ 50 Years of Age With Laboratory Confirmed COVID-19 Infection. *Am J Cardiol* [Internet]. 2020 Sep;130(January):169–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914920305762>
136. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Aug 21;41(32):3058–68. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/32/3058/5870571>
137. Ren B, Yan F, Deng Z, Zhang S, Xiao L, Wu M, et al. Extremely High Incidence of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in 48 Patients With Severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation* [Internet]. 2020 Jul 14;142(2):181–3. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047407>
138. Zhang L, Sun W, Wang Y, Wang X, Liu Y, Zhao S, et al. Clinical Course and Mortality of Stroke Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Stroke* [Internet]. 2020 Sep;51(9):2674–82. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.030642>
139. Yan Q, Zuo P, Cheng L, Li Y, Song K, Chen Y, et al. Acute Kidney Injury Is Associated With In-hospital Mortality in Older Patients With COVID-19. Newman AB, editor. *Journals Gerontol Ser A* [Internet]. 2021 Feb 25;76(3):456–62. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/76/3/456/5872552>
140. Pelayo J, Lo KB, Bhargav R, Gul F, Peterson E, DeJoy III R, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Community- and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury with COVID-19 in a US Inner City Hospital System. *Cardiorenal Med* [Internet]. 2020;10(4):223–31. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/509182>
141. Liu Q, Chen H, Zeng Q. Clinical characteristics of COVID-19 patients with complication of cardiac arrhythmia. *J Infect* [Internet]. 2020 Sep;81(3):e6–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445320304709>
142. Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES, Ba DM, Chinchilli VM. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. Vol. 15, *PLoS ONE*. 2020.
143. Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono EJ, July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of

- COVID-19—systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2020 Aug;29(8):104949. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1052305720303578>
144. Noor FM, Islam MM. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *J Community Health* [Internet]. 2020 Dec 12;45(6):1270–82. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10900-020-00920-x>
 145. Bae S, Kim SR, Kim M-N, Shim WJ, Park S-M. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart* [Internet]. 2021 Mar;107(5):373–80. Available from: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2020-317901>
 146. de Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Dantas JR, de Souza FD, Rodacki M, et al. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2020 Dec 31;12(1):75. Available from: <https://dmsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13098-020-00586-4>
 147. Li X, Guan B, Su T, Liu W, Chen M, Bin Waleed K, et al. Impact of cardiovascular disease and cardiac injury on in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Heart* [Internet]. 2020 Aug;106(15):1142–7. Available from: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2020-317062>
 148. Mirjalili H, Dastgheib SA, Shaker SH, Bahrami R, Mazaheri M, Sadr-Bafghi SMH, et al. Proportion and mortality of Iranian diabetes mellitus, chronic kidney disease, hypertension and cardiovascular disease patients with COVID-19: a meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord* [Internet]. 2021 Feb 26;20(1):905–17. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40200-021-00768-5>
 149. Singh AK, Gillies CL, Singh R, Singh A, Chudasama Y, Coles B, et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. 2020 Oct 16;22(10):1915–24. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.14124>
 150. Thakur B, Dubey P, Benitez J, Torres JP, Reddy S, Shokar N, et al. A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Apr 20;11(1):8562. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-88130-w>
 151. Sahni S, Gupta G, Sarda R, Pandey S, Pandey RM, Sinha S. Impact of metabolic and cardiovascular disease on COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2021 Nov;15(6):102308. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402121003283>
 152. Yang C, Jin Z. An Acute Respiratory Infection Runs Into the Most Common Noncommunicable Epidemic—COVID-19 and Cardiovascular Diseases. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 Jul 1;5(7):743. Available from:

<https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763525>

153. Driggin E, Madhavan M V., 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* [Internet]. 2020 May;75(18):2352–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109720346374>
154. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Jun 11;46(6):1111–3. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-05993-9>
155. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2010 Feb;10(2):83–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309909703317>
156. Shah P, Doshi R, Chenna A, Owens R, Cobb A, Ivey H, et al. Prognostic Value of Elevated Cardiac Troponin I in Hospitalized Covid-19 Patients. *Am J Cardiol* [Internet]. 2020 Nov;135:150–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914920308985>
157. Perrone MA, Spolaore F, Ammirabile M, Romeo F, Caciagli P, Ceriotti F, et al. The assessment of high sensitivity cardiac troponin in patients with COVID-19: A multicenter study. *IJC Hear Vasc* [Internet]. 2021 Feb;32:100715. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352906721000038>
158. Schiavone M, Gasperetti A, Mancone M, Kaplan A V., Gobbi C, Mascioli G, et al. Redefining the Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin in COVID-19 Patients: The Importance of Concomitant Coronary Artery Disease. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Oct 12;9(10):3263. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/10/3263>
159. Shoar S, Hosseini F, Naderan M, Mehta JL. Meta-analysis of Cardiovascular Events and Related Biomarkers Comparing Survivors Versus Non-survivors in Patients With COVID-19. *Am J Cardiol* [Internet]. 2020 Nov;135:50–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914920309024>
160. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 May 3;46(5):846–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-05991-x>
161. Fu EL, Janse RJ, de Jong Y, van der Endt VHW, Milders J, van der Willik EM, et al. Acute kidney injury and kidney replacement therapy in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J* [Internet]. 2020 Aug 1;13(4):550–63. Available from: <https://academic.oup.com/ckj/article/13/4/550/5900699>
162. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* [Internet]. 2020 Jul;98(1):209–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253820305329>

163. Zhang Z, Zhang L, Zha D, Hu C, Wu X. Clinical characteristics and risks of Chinàs 2019 novel coronavirus patients with AKI: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* [Internet]. 2020 Jan 1;42(1):926–31. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0886022X.2020.1812401>
164. National Institutes of Health. COVID-19 treatment guidelines [Internet]. 2022 [cited 2020 May 20]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/overview-of-covid-19/>
165. National Health Commission and State Administration of Traditional Chinese Medicine. Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7). [Internet]. 2020 [cited 2020 May 20]. Available from: <https://www.chinadaily.com.cn/pdf/2020/1.Clinical.Protocols.for.the.Diagnosis.and.Treatment.of.COVID-19.V7.pdf>
166. Federatie Medisch Specialisten. Guidance for admitting patients with suspected COVID-19 to hospital [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 19]. Available from: www.demedischspecialist.nl/sites/default/files/Leidraad
167. Wu T, Zuo Z, Yang D, Luo X, Jiang L, Xia Z, et al. Venous thromboembolic events in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* [Internet]. 2021 Feb 26;50(2):284–93. Available from: <https://academic.oup.com/ageing/article/50/2/284/5984658>
168. Xiong X, Chi J, Gao Q. Prevalence and risk factors of thrombotic events on patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J* [Internet]. 2021 Dec 19;19(1):32. Available from: <https://thrombosisjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12959-021-00284-9>
169. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism Incidence. *Arch Intern Med* [Internet]. 2002 May 27;162(10):1182. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.162.10.1182>
170. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, Bernardi E, Petrobelli F, Lensing AWA, et al. An Association between Atherosclerosis and Venous Thrombosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Apr 10;348(15):1435–41. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa022157>
171. Becattini C, Agnelli G, Prandoni P, Silingardi M, Salvi R, Taliani MR, et al. A prospective study on cardiovascular events after acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* [Internet]. 2005 Jan 1;26(1):77–83. Available from: <http://academic.oup.com/eurheartj/article/26/1/77/494640/A-prospective-study-on-cardiovascular-events-after>
172. Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH, Pengo V, Davidson BL, Sørensen H, et al. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2006 Sep;4(9):1891–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538783622181250>
173. Van Der Hagen PB, Folsom AR, Jenny NS, Heckbert SR, O'meara ES, Reich LM, et al. Subclinical atherosclerosis and the risk of future venous thrombosis

- in the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2006 Sep;4(9):1903–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538783622181535>
174. Reich LM, Folsom AR, Key NS, Boland LL, Heckbert SR, Rosamond WD, et al. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk factor for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2006 Sep;4(9):1909–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538783622181687>
 175. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular Risk Factors and Venous Thromboembolism. *Circulation* [Internet]. 2008 Jan;117(1):93–102. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.709204>
 176. Birkeland K, Zimmer R, Kimchi A, Kedan I. Venous Thromboembolism in Hospitalized COVID-19 Patients: Systematic Review. *Interact J Med Res* [Internet]. 2020 Sep 1;9(3):e22768. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32805702>
 177. Llitjos J, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Jul;18(7):1743–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1538783622013538>

ANEXO A – PROTOCOLO DO ESTUDO

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

NHS
National Institute for
Health Research

UNIVERSITY of York
Centre for Reviews and Dissemination

Systematic review

1. * Review title.

Give the working title of the review, for example the one used for obtaining funding. Ideally the title should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problems. Where appropriate, the title should use the PI(E)COS structure to contain information on the Participants, Intervention (or Exposure) and Comparison groups, the Outcomes to be measured and Study designs to be included.

The clinical characteristics of pre-existing cardiovascular disease in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.

Características clínicas das doenças cardiovasculares pré-existent em pacientes com COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.

01/07/2020

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

01/12/2020

5. * Stage of review at time of this submission.

Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant Started and Completed boxes. Additional information may be added in the free text box provided.

Please note: Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. Should evidence of incorrect status and/or completion date being supplied at the time of submission come to light, the content of the PROSPERO record will be removed leaving only the title and named contact details and a statement that inaccuracies in the stage of the review date had been identified.

This field should be updated when any amendments are made to a published record and on completion and publication of the review. If this field was pre-populated from the initial screening questions then you are not able to edit it until the record is published.

The review has not yet started: No

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here (e.g. Funded proposal, protocol not yet finalised).

Protocol not yet finalised.

Protocol not yet finalised.

6. * Named contact.

The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.

Carolina Favoretto

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

Miss Favoretto

7. * Named contact email.

Give the electronic mail address of the named contact.

carol_favoretto@hotmail.com

8. Named contact address

Give the full postal address for the named contact.

9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.

+55 11 976719082

10. * Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Unesp. Faculdade de Medicina de Botucatu -

Departamento de Enfermagem

Universidad de Antioquia - Facultad de Enfermería

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Organisation web address:

<https://www.fmb.unesp.br>

<https://www.udea.edu.co>

11. * Review team members and their organisational affiliations.

Give the personal details and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong. **NOTE: email and country are now mandatory fields for each person.**

Miss Carolina Favoretto. Universidade Estadual Paulista
Miss Monica López de Ávila. Universidad de Antioquia
Ms Rafaela Aparecida Prata Oliveira. Universidade Estadual Paulista
Professor Wilson Cañon Montañez. Universidad de Antioquia
Professor Marla Andréia Garcia de Ávila. Universidade Estadual Paulista

12. * Funding sources/sponsors.

Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Include any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed.

None

Grant number(s)

13. * Conflicts of interest.

List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.

None

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members. **NOTE: email and country are now mandatory fields for each person.**

15. * Review question.

State the question(s) to be addressed by the review, clearly and precisely. Review questions may be specific or broad. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PI(E)COS where relevant.

What are the clinical characteristics of adult patients with pre-existing cardiovascular disease who are infected with COVID-19?

PECO:

P (Population): adult patients with COVID-19;

E (Exposure): pre-existing cardiovascular disease;

C (Comparator): not applicable;

O (Outcomes): clinical characteristics.

16. * Searches.

State the sources that will be searched. Give the search dates, and any restrictions (e.g. language or publication period). Do NOT enter the full search strategy (it may be provided as a link or attachment.)

The following databases will be searched of relevant studies: PubMed/MEDLINE, Embase, LILACS, Scopus, Web of Science and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL).

There will be no search limitations regarding the year of publication, or language.

Additionally, we will search the reference lists of the included trials, systematic reviews, and meta-analyses to check for other possible studies to be included.

The combination of the following descriptors, terms and keywords will be used as the search strategy:

(COVID-19 OR 2019 novel coronavirus disease OR COVID19 OR COVID-19 pandemic OR SARS-CoV-2 infection OR COVID-19 virus disease OR 2019 novel coronavirus infection OR 2019-nCoV infection OR coronavirus disease 2019 OR coronavirus disease-19 OR 2019-nCoV disease OR COVID-19 virus infection) AND (complications OR associated disease OR sequelae OR sequel OR coexistent disease OR concomitant disease OR associated conditions OR coexistent conditions OR concomitant conditions) AND (Cardiovascular Diseases OR Cardiovascular Disease).

17. URL to search strategy.

Give a link to a published pdf/word document detailing either the search strategy or an example of a search strategy for a specific database if available (including the keywords that will be used in the search strategies), or upload your search strategy. Do NOT provide links to your search results.

Alternatively, upload your search strategy to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Do not make this file publicly available until the review is complete

18. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.

Patients diagnosed with COVID-19.

19. * Participants/population.

Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Adult patients with COVID-19.

20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed.

Exposure: pre-existing cardiovascular disease in COVID-19 patients.

21. * Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

None.

22. * Types of study to be included.

Give details of the types of study (study designs) eligible for inclusion in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, or certain study types are excluded, this should be stated. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

We will include cohort studies, cross-sectional studies, case-control studies, and randomized clinical trials.

23. Context.

Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.

24. * Main outcome(s).

Give the pre-specified main (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

The clinical characteristics of adult patients with pre-existing cardiovascular disease, who are infected with COVID-19, with consideration of:

- Acute coronary signs and symptoms;
- Cardiovascular biomarker alterations;
- Cardiac arrhythmias;
- Myocarditis;
- Cardiogenic shock;
- Thromboembolic events.

* Measures of effect

Please specify the effect measure(s) for you main outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

For dichotomous outcomes: risk ratio or odds ratio.

For continuous outcomes: mean difference.

25. * Additional outcome(s).

List the pre-specified additional outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for main outcomes. Where there are no additional outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

Renal/vascular events.

Septic shock.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Cardiovascular mortality.

Other outcomes:

- Length of intensive care unit (ICU) stay;
- Length of hospital stay.

*** Measures of effect**

Please specify the effect measure(s) for you additional outcome(s) e.g. relative risks, odds ratios, risk difference, and/or 'number needed to treat.

For continuous outcomes risk difference odds ratio.

26. * Data extraction (selection and coding).

Describe how studies will be selected for inclusion. State what data will be extracted or obtained. State how this will be done and recorded.

Two reviewers will independently analyze the titles and abstracts of every paper retrieved from the literature search to identify potentially eligible studies, and studies obviously not meeting inclusion criteria will be eliminated at this stage.

The full texts of the remaining papers will then be obtained for further examination, and final selections for inclusion will be made..

Disagreements will be resolved by discussion with a third reviewer, whenever necessary.

A standard data form will then be used to extract the following data from the selected studies: study setting; study population and participant demographics, and baseline characteristics; details of the intervention and control conditions; outcomes; and information for assessment of the risk of bias or quality of studies.

27. * Risk of bias (quality) assessment.

Describe the method of assessing risk of bias or quality assessment. State which characteristics of the studies will be assessed and any formal risk of bias tools that will be used.

Two reviewers will independently assess the quality of the studies, and any possible disagreements will be resolved by consensus, or through consultation with a third party.

For observational studies such as those of cohort, case-control and cross-sectional designs, we will assess the quality of the studies using the Newcastle-Ottawa Scale (NOS).

For randomized clinical trials, we will assess the risk of bias using the Cochrane Collaboration's tool, using the following criteria: random sequence generation (selection bias); allocation concealment (selection bias); blinding (performance bias and detection bias) considering blinding of participants and personnel and blinding of outcome assessment; incomplete outcome data (attrition bias); selective reporting (reporting

bias); and other biases.

28. * Strategy for data synthesis.

Provide details of the planned synthesis including a rationale for the methods selected. This **must not be generic text** but should be **specific to your review** and describe how the proposed analysis will be applied to your data.

A narrative synthesis for each outcome will be provided in text and in evidence tables.

When appropriate, the data will be combined and synthesized in a meta-analysis using RevMan 5.3.5 software.

We will combine risk ratios (RR) or odds ratios (OR) for dichotomous data and mean differences for continuous data using random-effects models.

All data will be presented with 95% confidence intervals.

Statistical heterogeneity will be assessed using the I^2 statistic.

29. * Analysis of subgroups or subsets.

State any planned investigation of 'subgroups'. Be clear and specific about which type of study or participant will be included in each group or covariate investigated. State the planned analytic approach.

Possible subgroup analyses will be based on: age, comorbidities, and the severity of the infection (ICU or no-ICU stay).

30. * Type and method of review.

Select the type of review and the review method from the lists below. Select the health area(s) of interest for your review.

Type of review

Cost effectiveness

No

Diagnostic

No

Epidemiologic

Yes

Individual patient data (IPD) meta-analysis

No

Intervention

No

Meta-analysis

Yes

Methodology

No

Narrative synthesis

No

Network meta-analysis

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

No
Pre-clinical
No
Prevention
No
Prognostic
No
Prospective meta-analysis (PMA)
No
Review of reviews
No
Service delivery
No
Synthesis of qualitative studies
No
Systematic review
Yes
Other
No

Health area of the review

Alcohol/substance misuse/abuse
No
Blood and immune system
No
Cancer
No
Cardiovascular
Yes
Care of the elderly
No
Child health
No
Complementary therapies
No
COVID-19
Yes
Crime and justice
No
Dental
No
Digestive system
No
Ear, nose and throat
No
Education
No
Endocrine and metabolic disorders
No
Eye disorders

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

No
General interest
No
Genetics
No
Health inequalities/health equity
No
Infections and infestations
Yes
International development
No
Mental health and behavioural conditions
No
Musculoskeletal
No
Neurological
No
Nursing
No
Obstetrics and gynaecology
No
Oral health
No
Palliative care
No
Perioperative care
No
Physiotherapy
No
Pregnancy and childbirth
No
Public health (including social determinants of health)
No
Rehabilitation
No
Respiratory disorders
Yes
Service delivery
No
Skin disorders
No
Social care
No
Surgery
No
Tropical Medicine
No
Urological
No
Wounds, injuries and accidents
No

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Violence and abuse
 No

31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

English
 Portuguese-Brazil

There is not an English language summary

32. * Country.

Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil
 Colombia

33. Other registration details.

Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered (such as with The Campbell Collaboration, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned. (N.B. Registration details for Cochrane protocols will be automatically entered). If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

34. Reference and/or URL for published protocol.

Give the citation and link for the published protocol, if there is one

Give the link to the published protocol.

Alternatively, upload your published protocol to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Yes I give permission for this file to be made publicly available

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

35. Dissemination plans.

Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords will help users find the review in the Register (the words do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

COVID-19; 2019 novel coronavirus disease; COVID19; SARS-CoV-2 infection; Complications;

Cardiovascular disease

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.

38. * Current review status.

Review status should be updated when the review is completed and when it is published. For new registrations the review must be Ongoing.
 Please provide anticipated publication date

Review_Ongoing

39. Any additional information.

Provide any other information the review team feel is relevant to the registration of the review.

40. Details of final report/publication(s) or preprints if available.

This field should be left empty until details of the completed review are available OR you have a link to a preprint.

Give the link to the published review.

ANEXO B – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS**ID – Identificação do autor, ano de publicação:****Ação a ser tomada: será enviado e-mail para os autores****O que será perguntado ao autor:**

MÉTODO

1. Desenho:
 2. Multicêntrico ou centro-único:
 3. Período do estudo:
 4. Justificativa para o tamanho da amostra:
 5. Geração da alocação:
 6. Ocultação da alocação:
 7. Mascaramento dos desfechos a serem avaliados e por parte dos participantes:
 8. Controle de dados incompletos verificado:
 9. Livre de relato seletivo de desfechos:
 10. Outras fontes de vieses:
 11. Duração do seguimento:
-

PARTICIPANTES

1. n:
 2. Sexo:
 3. Idade (média):
 4. Cenário do estudo:
 5. Critérios de inclusão:
 6. Critérios de exclusão:
-

INTERVENÇÃO

1. Grupo intervenção:
 2. Grupo-controle:
-

DESFECHOS AVALIADOS

1. Desfecho primário:
 2. Desfecho secundário:
-

NOTAS

1. Declaração de conflito de interesse:
2. Comentários:

ANEXO C – ANÁLISE DO RISCO DE OCORRÊNCIA DE VIÉS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS: CASO-CONTROLE E ESTUDOS DE COORTE

Seleção

- 1) A definição do caso é adequada?
 - a) Sim, com validação independente.
 - b) Sim, por exemplo, ligação de registro ou com base em auto relatórios.
 - c) Nenhuma descrição.
- 2) Representatividade dos casos:
 - a) Séries consecutivas ou obviamente representativas de casos.
 - b) Potencial de viés de seleção ou não declarado.
- 3) Seleção do controle:
 - a) Controles da comunidade.
 - b) Controles hospitalares.
 - c) Nenhuma descrição.
- 4) Definição do controle:
 - a) Sem histórico de doença (desfecho).
 - b) Nenhuma descrição da fonte.

Comparação

- 1) Comparabilidade de casos e controles com base no projeto ou análise:
 - a) Controles de estudo para _____ (selecione o fator mais importante).
 - b) Controles do estudo para qualquer fator adicional (este critério pode ser modificado para indicar controle específico para um segundo fator importante).

Exposição

- 1) Determinação da exposição:
 - a) Registro seguro (por exemplo, registros cirúrgicos).
 - b) Entrevista estruturada onde é cego ao status caso / controle.
 - c) Entrevista não cega ao status de caso / controle.
 - d) Apenas relatório próprio ou prontuário médico.
 - e) Nenhuma descrição.

2) Mesmo método de verificação para casos e controles:

- a) Sim.
- b) Não.

3) Taxa de não resposta:

- a) mesma taxa para os dois grupos.
- b) não respondentes descritos.
- c) taxa diferente e sem designação.

ESTUDOS DE COORTE

Seleção

1) Representatividade da coorte exposta:

- a) Realmente representativo da média _____ (descrever) na comunidade.
- b) Um tanto representativo da média _____ na comunidade.
- c) Grupo selecionado de usuários, por exemplo, enfermeiros, voluntários.
- d) Nenhuma descrição da derivação da coorte.

2) Seleção da coorte não exposta:

- a) Provenientes da mesma comunidade que a coorte exposta;
- b) Extraído de uma fonte diferente.
- c) Nenhuma descrição da derivação da coorte não exposta.

3) Determinação da exposição:

- a) Registro seguro (por exemplo, registros cirúrgicos).
- b) Entrevista estruturada.
- c) Autorrelato escrito.
- d) Nenhuma descrição.

4) Demonstração de que o resultado de interesse não estava presente no início do estudo:

- a) Sim.
- b) Não.

Comparação

1) Comparabilidade das coortes com base no projeto ou análise:

- a) Controles do estudo para _____ (selecione o fator mais importante).
- b) Controles do estudo para qualquer fator adicional (este critério pode ser modificado para indicar controle específico para um segundo fator importante).

Desfechos

1) Avaliação do resultado:

- a) Avaliação cega independente.
- b) Ligação de registro.

- c) Autorrelato.
 - d) Nenhuma descrição.
- 2) O acompanhamento foi longo o suficiente para que os resultados ocorressem:
- a) Sim (selecione um período de acompanhamento adequado para o resultado do interesse).
 - b) Não.
- 3) Adequação do acompanhamento das coortes:
- a) Acompanhamento completo - todos os sujeitos foram responsáveis.
 - b) Sujeitos perdidos no acompanhamento que dificilmente introduzirão viés - pequeno número perdido -> ____% (selecione uma % adequada) acompanhamento ou descrição fornecida dos perdidos).
 - c) Taxa de acompanhamento < ____% (selecione uma % adequada) e nenhuma descrição das perdas.
 - d) Nenhuma declaração.

ANEXO D – ANÁLISE DO RISCO DE OCORRÊNCIA DE VIÉS NOS ESTUDOS TRANSVERSAIS INCLUÍDOS

Seleção

- 1) Representatividade dos casos:
 - a) Verdadeiramente representativo da média na população-alvo (todos os assuntos ou aleatórios amostragem).
 - b) Pouco representativa da média da população-alvo (amostragem não aleatória).
 - c) Grupo selecionado de usuários.
 - d) Não há descrição da estratégia de amostragem.
- 2) Não respondentes:
 - a) A comparabilidade entre as características dos respondentes e não respondentes é estabelecida, e a taxa de resposta é satisfatória.
 - b) A taxa de resposta é insatisfatória, ou a comparabilidade entre respondentes e não respondentes é insatisfatória.
 - c) Nenhuma descrição da taxa de resposta ou das características dos respondentes e não respondedores.
- 3) Apuração da exposição (fator de risco):
 - a) Ferramenta de medição validada.
 - b) Ferramenta de medição não validada, mas a ferramenta está disponível ou descrita.
 - c) Nenhuma descrição do instrumento de medição.

Comparação

- 1) Os sujeitos em diferentes grupos de resultados são comparáveis, com base no desenho do estudo ou análise. Os fatores de confusão são controlados.
 - a) O estudo controla o fator mais importante (selecione um).
 - b) O controle do estudo para qualquer fator adicional.

Desfechos

- 1) Avaliação do resultado:
 - a) Avaliação cega independente.
 - b) Ligação de registros.
 - c) Autorrelato.
 - d) Sem descrição.
- 2) Teste estatístico:
 - a) O teste estatístico utilizado para analisar os dados está claramente descrito e adequado, e a medida da associação é apresentada, incluindo intervalos de confiança e o nível de probabilidade (valor p).
 - b) O teste estatístico não é apropriado, não está descrito ou está incompleto.

ANEXO E – ANÁLISE DO RISCO DE OCORRÊNCIA DE VIÉS NOS ESTUDOS INCLUÍDOS – ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**Risco de viés no estudo**

Item	Julgamento	Descrição
A geração da alocação foi realizada?		
A ocultação da alocação foi realizada?		
Controle de dados incompletos foi verificado?		
Livre de relato seletivo de desfechos?		
Os desfechos relevantes foram avaliados?		
Os desfechos foram avaliados com o investigador “cego” para os grupos de alocação?		