



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA**

CARLOS ALBERTO VIANNA CANTHARINO NETO

**PREVALÊNCIA DE COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM
COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Salvador – Bahia

2022

CARLOS ALBERTO VIANNA CANTHARINO NETO

**PREVALÊNCIA DE COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM
COVID 19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Rafael Modesto Fernandes

Salvador – Bahia

2022

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	06
2	OBJETIVOS	07
3	REVISÃO DE LITERATURA	08
4	MÉTODOS	11
4.1	Delineamento da pesquisa	11
4.2	Estratégias de busca	11
4.3	Critérios de elegibilidade	12
4.4	Identificação e seleção de artigos	13
4.5	Extração de dados	13
4.6	Análise estatística	14
4.7	Considerações éticas	14
5	RESULTADOS	15
6	DISCUSSÃO	23
7	CONCLUSÃO	26
8	ANEXOS	27
9	REFERÊNCIAS	29

RESUMO

INTRODUÇÃO: A pandemia causada pelo SARS-COV-2 demonstrou seu alto potencial de morbi-mortalidade, manifestada na doença denominada COVID-19¹. Contudo, apesar de ser muitas vezes considerada uma doença principalmente do trato respiratório, complicações cardiovasculares podem ocorrer levando a uma rápida deterioração do quadro clínico. **OBJETIVOS:** Avaliar a prevalência de complicações cardiovasculares, em pacientes hospitalizados que foram diagnosticados com COVID-19. **MÉTODOS:** O presente estudo trata de uma revisão sistemática, de cunho descritivo, caracterizado pela busca de artigos em bases de dados através de uma metodologia sistematizada. Os artigos foram coletados através das plataformas MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*), LILACS (*Literatura LatinoAmericana e do Caribe em Ciências da Saúde*), SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*) e EMBASE (Elsevier). **RESULTADOS:** Das 710 referências encontradas através da estratégia de busca, nas bases de dados previamente mencionadas, 682 artigos foram excluídos após a leitura do título e resumo. Assim, foram selecionados 28 estudos para leitura na íntegra. Destes, 15 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios e inclusão desta revisão. Portanto, 13 artigos foram incluídos na presente revisão sistemática. Após a realização da síntese dos resultados, de um total de 2658 pacientes avaliados para detecção de arritmias durante a hospitalização, 346 (13%) foram indentificados como portadores destas, sendo a fibrilação atrial a mais prevalente. Quanto à injúria do miocárdio, dos 4689 pacientes avaliados para níveis elevados de troponina, 1676 (35,7%) foram diagnosticados com esta condição. Ademais foi possível perceber que tais complicações são frequentes e significativas nos desfechos destes pacientes, como mortalidade. **CONCLUSÃO:** Essa revisão sistemática descreveu as prevalências de complicações cardiovasculares, sendo estas consideradas elevadas quando comparadas a outros quadros de infecções. Tais complicações também influenciaram diretamente de forma negativa sobre os cursos clínicos, desfechos dos pacientes e aumento da mortalidade

Palavras chaves: Complicações, cardiovasculares, injúria do miocárdio, arritmias, prevalência.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The pandemic caused by SARS-COV-2 has demonstrated its high potential for morbidity and mortality, manifested in the disease called COVID-19 (1). However, despite being often considered a disease mainly of the respiratory tract, cardiovascular complications can occur leading to a rapid deterioration of the clinical picture. **OBJECTIVES:** To assess the prevalence of cardiovascular complications in hospitalized patients who were diagnosed with COVID-19. **METHODS:** The present study is a systematic review, of a descriptive nature, characterized by the search for articles in databases through a systematic methodology. The articles were collected through the platforms MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System), LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), SCIELO (Scientific Electronic Library Online) and EMBASE (Elsevier). **RESULTS:** Of the 710 references found through the search strategy in the previously mentioned databases, 682 articles were excluded after reading the title and abstract. Thus, 28 studies were selected for full reading. Of these, 15 studies were excluded because they did not meet the criteria for inclusion in this review. Therefore, 13 articles were included in the present systematic review. After performing the synthesis of results, of a total of 2658 patients evaluated for detection of arrhythmias during hospitalization, 346 (13%) were identified as having these, with atrial fibrillation being the most prevalent. As for myocardial injury, of the 4689 patients evaluated for elevated troponin levels, 1676 (35.7%) were diagnosed with this condition. Furthermore, it was possible to perceive that such complications are frequent and significant in the outcomes of these patients, such as mortality. **CONCLUSION:** This systematic review described the prevalence of cardiovascular complications as being considered high when compared to other infections. Such complications also had a direct negative influence on clinical courses, patient outcomes and increased mortality.

Keywords: Complications, cardiovascular, myocardial injury, arrhythmias, prevalence.

1 INTRODUÇÃO

A pandemia causada pela nova síndrome respiratória aguda grave coronavírus-2 (SARS-COV-2) resultou em uma nova doença letal denominada COVID-19.¹ A doença se espalhou por todo o mundo tendo se tornado um importante problema de saúde pública em muitos países.² Neste contexto, manifestações clínicas da COVID-19 variam de indivíduo para indivíduo, podendo ir de infecções assintomáticas, até insuficiência respiratória grave. Alguns dos sintomas mais comuns são febre, dispneia leve, fadiga, tosse, dor de garganta, cefaleia e conjuntivite.³

Contudo, apesar de ser muitas vezes considerada uma doença principalmente do trato respiratório, complicações cardiovasculares podem ocorrer levando a uma rápida deterioração do quadro clínico.² Neste âmbito, já foram reportadas em pacientes com infecção por COVID 19, condições como lesão aguda do miocárdio, arritmia, doença coronariana, miocardites e hipertensão.⁴ Dentre tais complicações, foi observado em um estudo retrospectivo produzido por Guo T *et al* envolvendo 187 pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, que lesão aguda do miocárdio está muito associada a complicações e desfechos fatais, além de também estar ligada a condições de disfunção cardíaca e arritmias.⁵ Resultados de uma metanálise também indicaram uma significativa associação entre as comorbidades cardíacas supracitadas com a admissão de pacientes com COVID-19 em unidade intensivas de tratamento.⁴

Em suma, apesar de existirem estudos na literatura abordando a correlação entre doenças cardiovasculares e a COVID-19, este é um tema ainda considerado bastante novo e promissor, no qual novas evidências estão a surgir a todo o momento, e muitos dos achados encontrados ainda são pouco compreendidos. Desta forma é necessário o desenvolvimento de mais estudos para que no futuro esta relação seja melhor compreendida e estabelecida.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a prevalência de complicações cardiovasculares, em pacientes que foram diagnosticados com COVID-19.

2.2 OBJETIVO(S) SECUNDÁRIO(S)

Analisar associação entre ocorrência de complicações cardiovasculares e desfechos clínicos nos pacientes com diagnóstico de infecção por COVID-19

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 INJÚRIA DO MIOCÁRDIO

A injúria aguda do miocárdio é uma condição definida pela elevação dos níveis de troponina cardíaca a uma concentração 99^o do percentual superior do limite de referência.⁶ Um nível elevado de Tnl (troponina I) possui alta especificidade para detecção de lesão cardíaca, sendo o biomarcador de preferência, além de ter se mostrado como um ótimo indicador prognóstico para infecções virais como a do COVID-19, bem como outras infecções virais como a por influenza.² Outrossim, pacientes com doenças cardiovasculares subjacentes mostraram-se mais suscetíveis a elevação de marcadores de lesão cardíaca, contudo o mecanismo da lesão cardíaca ainda não está completamente elucidado.⁷ Alguns dos possíveis mecanismos descritos são: o dano direto por ação viral (miocardite), resposta à inflamação sistêmica, instabilização de placa coronariana, e também estados graves de hipóxia (com desbalanço na oferta e demanda por oxigênio).^{5, 8}

Sobre a associação entre a lesão do miocárdio descrita anteriormente, uma coorte retrospectiva realizada por B. Shen *et al*, descreveu uma maior mortalidade em paciente com lesão miocárdica, quando comparado à aqueles sem a mesma ⁹. Este padrão se manteve mesmo quando ajustado à idade e condições como: doenças cardiovasculares pré-existentes, doença cerebrovascular, diabetes melitus, DPOC, insuficiência renal, câncer, SDRA (síndrome do desconforto respiratório agudo), níveis de creatinina e de NT-proBNP.⁹ Também fora observado que a taxa de mortalidade aumentava em conjunto com magnitude dos níveis de troponina I de alta sensibilidade.⁹

3.2 MIOCARDITE

Se sabe, através do histórico e estudo de infecções anteriores, do potencial que os vírus possuem de deflagrar diversas doenças cardiovasculares.¹⁰ Neste contexto, a miocardite é outra comorbidade que fora associada à infecções por COVID-19, sendo esta definida pela presença de alteração histológica compatível com infiltrado inflamatório no

miocárdio, associada a necrose de origem não isquêmica.¹¹ O mecanismo da miocardite na infecção por COVID-19 ainda não foi bem estabelecido, contudo acredita-se que uma resposta hiperinflamatória imunomediada teria um papel maior do que um possível dano direto pelo ataque viral ao coração, considerando que existem evidências limitadas de entrada viral nos cardiomiócitos.^{12,13} Quanto ao sintomas, a miocardite possui uma vasta gama de manifestações clínicas, podendo variar de dor torácica leve a moderada acompanhada de palpitações, até situações que ameaçam a vida como choque cardiogênico e arritmias ventriculares esquerdas.¹⁴ o que dificulta o diagnóstico dada a inespecificidade dos sintomas e achados de exames complementares.¹⁴ Uma outra dificuldade imposta é que a incidência da miocardite é difícil de ser determinada, tendo em vista que a biopsia endomiocárdica, considerada o padrão ouro, é pouco utilizada.¹¹ Entretanto algumas autópsias realizadas em casos de COVID-19, demonstraram a presença de infiltrados linfocíticos de células mononucleares no miocárdio destes pacientes.¹³

3.3 ARRITIMIAS

Quanto a associação da COVID 19 com as arritmias, uma metanálise da prevalência combinada de 4 estudos, demonstrou que arritmia seria a segunda mais prevalente complicação cardiovascular em pacientes com COVID-19 admitidos em unidade de terapia intensiva.⁴ Alguns mecanismos fisiopatológicos sugeridos como causa de arritmia em pacientes com COVID-19 são: Desbalanço hidroeletrólítico que pode ser causada por qualquer infecção sistêmica; A própria lesão miocárdica mencionada anteriormente, pode servir como gatilho para determinadas arritmias. Além disso, alguns dos fármacos que vem sido prescritos a pacientes com COVID-19, como a hidroxicloroquina, podem causar alongamento do intervalo QT no eletrocardiograma. Por fim, a arritmia também pode ocorrer secundária ao quadro miocardite, por conta da destruição da integridade da membrana do cardiomiócito, fibrose miocárdica, liberação de citocinas pró-inflamatórias e edema pericárdico.⁴

3.4 CARDIOMIOPATIA DE TAKOTSUBO

A cardiomiopatia de takotsubo, também conhecida como cardiopatia induzida pelo estresse, síndrome de takotsubo ou síndrome do coração partido, consiste em uma desordem caracterizada por uma disfunção sistólica regional. Geralmente afetando o ventrículo esquerdo, simulando o quadro clínico, bem com alterações eletrocardiográficas similares ao de síndrome coronariana aguda, contudo sem evidência de obstrução coronariana.^{15,16} Quanto às manifestações clínicas mais comuns temos: Dor torácica aguda, dispneia e síncope, contudo apresentações clínicas mais severas podem ocorrer com certa frequência como choque cardiogênico e fibrilação ventricular.^{15,17} Um dos mecanismos fisiopatológicos mais aceitos para a síndrome de Takotsubo seria a ocorrência de um surto de catecolaminas.¹⁷ Fato este que também se encontra presente na “tempestade de citocinas” associada ao estado hiperinflamatório que ocorre em pacientes com COVID-19, constatado através da elevação de marcadores de lesão cardíaca.¹⁷ Desta forma esta condição surge como um importante diagnóstico diferencial para injúria do miocárdio, esta que possui um impacto relevante nos desfechos e quadros clínicos de pacientes com COVID-19.¹⁸

4 MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA – desenho de estudo

O presente estudo trata de uma revisão sistemática, de cunho descritivo, caracterizado pela busca de artigos em bases de dados através de uma metodologia sistematizada.

4.2 ESTRATÉGIAS DE BUSCA (INSTRUMENTOS DE COLETAS DE DADOS)

Os artigos foram coletados através das plataformas plataformas MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*), LILACS (*Literatura LatinoAmericana e do Caribe em Ciências da Saúde*), SCIELO (*Scientific Electronic Library Online*) e EMBASE (Elsevier)

Para a busca, serão utilizados dicionários de descritores em saúde apropriados para cada plataforma de busca de dados:

("COVID-19"[All Fields] OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Vaccines"[All Fields] OR "COVID-19 Vaccines"[MeSH Terms] OR "COVID-19 serotherapy"[All Fields] OR "COVID-19 Nucleic Acid Testing"[All Fields] OR "covid-19 nucleic acid testing"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Serological Testing"[All Fields] OR "covid-19 serological testing"[MeSH Terms] OR "COVID-19 Testing"[All Fields] OR "covid-19 testing"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR "sars-cov-2"[MeSH Terms] OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"[All Fields] OR "NCOV"[All Fields] OR "2019 NCOV"[All Fields] OR (("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields] OR "COV"[All Fields]) AND 2019/11/01[PubDate] : 3000/12/31[PubDate])) AND ("myocardial infarction"[MeSH Terms] OR ("myocardial"[All Fields] AND "infarction"[All Fields]) OR "myocardial infarction"[All Fields]) AND ("arrhythmias, cardiac"[MeSH Terms] OR ("arrhythmias"[All Fields] AND "cardiac"[All Fields]) OR "cardiac arrhythmias"[All Fields] OR "arrhythmias"[All Fields]) AND ("takotsubo cardiomyopathy"[MeSH Terms] OR ("takotsubo"[All Fields] AND "cardiomyopathy"[All Fields]) OR "takotsubo cardiomyopathy"[All Fields] OR ("takotsubo"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR

"takotsubo syndrome"[All Fields]) AND ("myocarditis"[MeSH Terms] OR "myocarditis"[All Fields])

Os descritores em saúde selecionados serão utilizados para guiar a busca de dados sendo combinados com o auxílio dos operadores booleanos “AND” e “OR”.

A fim de acrescentar à estratégia de busca, também será feita uma verificação das listas de referências de artigos considerados relevantes, reduzindo a probabilidade de que trabalhos relevantes e interessantes não sejam incluídos.

4.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos artigos que estavam disponíveis na língua inglesa ou portuguesa e que tenham sido realizados com seres humanos. Os seguintes critérios de inclusão também devem ser preenchidos pelos artigos selecionados:

1. População estudada engloba pacientes adultos (>18), hospitalizados com quadros moderados ou graves de infecção por COVID-19.
2. População incluída com diagnóstico de infecção por COVID-19 constatado laboratorialmente através de RT-PCR.
3. Estudos publicados entre dezembro de 2019, a agosto de 2021.
4. Artigos que abordem complicações cardiovasculares específicas: infarto agudo do miocárdio, injúria do miocárdio, miocardite, arritmia ou cardiomiopatia de takotsubo em pacientes com COVID-19.
5. Artigos que descrevam a prevalência de complicações cardiovasculares em pacientes com COVID-19.
6. Tipo de estudo: Serão incluídos apenas estudos observacionais e descritivos (corte transversal ou coorte)

Quanto aos critérios de exclusão, não foram incluídos artigos com as seguintes características:

1. Estudos cuja população incluída englobe pacientes atletas.

2. Estudos cuja população envolve pacientes crianças.
3. Estudos envolvendo outras infecções que não por COVID-19.
4. Tipo de estudo: Revisões de literatura, revisões sistemáticas, relatos de caso.

4.4 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Após a realização da busca de artigos através da metodologia citada anteriormente, algumas etapas adicionais serão realizadas para selecionar os artigos a serem inclusos na presente revisão sistemática:

1. Exclusão de estudos duplicados;
2. Avaliação dos títulos e resumos dos artigos restantes, eliminando aqueles que não atendiam as critérios de elegibilidade deste trabalho;
3. Análise dos textos completos dos trabalhos restantes.

Para minimizar o risco de viés e garantir que nenhum estudo relevante seja excluído da análise, dois revisores foram responsáveis pelo processo de seleção de artigos. A revisão foi realizada com o auxílio do programa *Rayyan QCRI*. Também foi utilizado o programa de gestor de referências *Mendeley*, para sistematizar a referenciação dos artigos utilizados.

A exclusão dos artigos foi feita segundo os critérios de elegibilidade supramencionados, levando em consideração a pergunta de investigação norteadora deste estudo. Os estudos foram avaliados também para risco de viés através do protocolo STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology). Ao fim do processo, suas etapas foram sumarizadas através da criação de um fluxograma abreviativo.

Para assegurar a transparência e integridade, este trabalho foi confeccionado segundo a *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* para protocolos (PRISMA-P).

4.5 EXTRAÇÃO DE DADOS

Após a leitura integral dos estudos, foram extraídas as seguintes informações: título do estudo, nome do autor, ano e país de publicação, idioma, tamanho da amostra, duração do estudo, tipo de estudo, idade dos pacientes, sexo dos participantes do estudo, complicações cardiovasculares descritas. A partir disso, foi feita uma sumarização dos seguintes tópicos de cada artigo: objetivos, metodologia, resultados e conclusão. E, então, os dados acima citados foram distribuídos em tabelas, com auxílio do software Microsoft Office Excel ® 2016, para posterior análise.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O presente estudo foi de cunho descritivo, de forma que os dados extraídos foram apenas relatados. Não foi realizada análise estatística

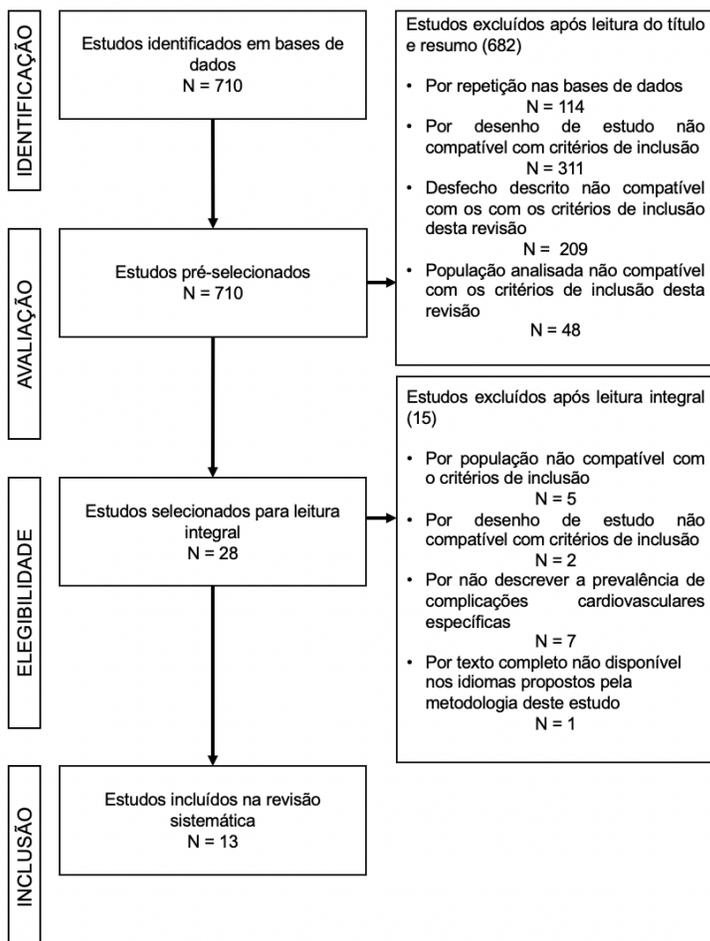
4.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Pelo fato do estudo ser uma revisão sistemática, em que os dados serão coletados de artigos que já foram publicados em bases de dados e sem envolvimento direto de seres humanos, não foi necessária a submissão na plataforma CEP/CONEP ou obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

5 RESULTADOS

5.1 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Das 710 referências encontradas através da estratégia de busca, nas bases de dados previamente mencionadas, 682 artigos foram excluídos após a leitura do título e resumo. Assim, foram selecionados 28 estudos para leitura na íntegra. Destes, 15 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão desta revisão dos quais 5 por possuírem população não compatível, 2 pelo desenho de estudo, 7 por não descrever prevalência de complicações cardiovasculares e 1 por não possuir texto completo disponível nos idiomas propostos. Restaram assim 13 para avaliação através do *checklist* STROBE, no qual todos os estudos obtiveram a média proposta. Portanto, todos os 13 artigos foram incluídos na presente revisão sistemática.



(Figura 1). Fluxograma da estratégia de busca de dados

5.2 Pontuação dos estudos por protocolo STROBE

	Lala et al.	Zylla et al.	Peltzer et al	Kelesoglu et al.	Heberto et al.	Russo et al.	Giustino et al.	Kunal et al.	Maestrini et al.
Título e resumo
INTRODUÇÃO									
Contexto e justificativa
Objetivos
MÉTODOS									
Desenho de estudo
Contexto
Participantes
Fontes de dados
Viés	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tamanho do estudo	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Variáveis quantitativas
Métodos estatísticos
RESULTADOS									
Participantes
Dados descritivos
Desfecho
Resultados principais
Outras análises	X	X	.	X	X
DISCUSSÃO									
Resultados principais
Limitações	X
Interpretação
Generalização
Outras informações									
Financiamento	.	.	X	.	.	X	X	.	.
Total	20	20	19	20	18	18	19	19	19

(Figura 2). Avaliação dos estudos através do checklist STROBE

5.3 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

As características gerais dos estudos incluídos na presente revisão sistemática estão resumidas na tabela 1. As amostras variaram de 104 a 2736 participantes (n total = 7370), foram inclusos 10 estudos do tipo coorte retrospectiva, 2 do tipo coorte prospectiva e 1 do tipo corte transversal. As idades médias dos participantes variaram de 51± 17.7 a 70,5 e a maioria dos estudos apresentaram maior parte da população do sexo masculina.

Todos os estudos inclusos avaliaram a associação entre o COVID-19 e a ocorrência de complicações cardiovasculares. Destes, 8 avaliaram a prevalência de injúria do miocárdio^{19–26}. Dos quais 3 ainda descreveram os subtipos da injúria do miocárdio: infarto agudo do miocárdio, miocardite, síndrome de takotusbo e síndrome coronariana aguda^{22–24}. Os 5 demais estudos, descreveram a prevalência de arritmias. (27–31).

Tabela 1. Tabela de características gerais dos estudos

Autores	Ano	Métodos	País	Nº de participantes	Média de idade dos participantes	Gênero
Lala et al.	2020	Coorte retrospectiva	Eua	2736	66,5	59,6% H
Zylla et al.	2020	Coorte retrospectiva	Nd	166	64,1	65,1% H
Peltzer et al.	2020	Coorte retrospectiva	Eua	1053	62±17	62% H
S. Kelesoglu et al.	2020	Coorte retrospectiva	Turquia	658	54 ± 14	43,4% M
Heberto et al.	2020	Coorte prospectiva	México	254	53.8	65,7% H
Russo et al.	2020	Coorte retrospectiva	Itália	414	66.9 ± 15.0	61,1% H
Giustino et al.	2020	Coorte retrospectiva	Eua e Itália	305	63	67,2% H
Kunal et al.	2020	Coorte retrospectiva	Índia	108	51.2 ± 17.7	64,8% H
Maestrini et al.	2021	Coorte prospectiva	Itália	152	70,5	56,6% H
Rav-acha et al.	2020	Coorte retrospectiva	Israel	390	57,5	55,4% H
Lombardi et al.	2020	Corte transversal	Itália	614	67	70,8% H

Shaobo Shi et al	2020	Coorte retrospectiva	China	416	64	50,7% M
Salbach et al.	2021	Coorte retrospectiva	Alemanha	104	62.2	31,7% M

Legenda: M= mulheres; H= homens.

5.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DA METODOLOGIA DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Lala *et al* (2020), realizaram um estudo retrospectivo com registros eletrônicos de saúde de pacientes de 5 hospitais de Nova Iorque. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, infecção por SARS-COV-2 confirmada por laboratório e níveis de Troponina medidos nas primeiras 24 horas. Dos 2736 pacientes, 506 (18,5%) faleceram durante hospitalização e 985 (36%) apresentaram injúria do miocárdio. Demonstrou-se também forte associação entre elevação de níveis de troponina (injúria do miocárdio) e mortalidade.

Zylla *et al* (2020), realizaram um estudo retrospectivo no qual registros médicos de 166 pacientes hospitalizados por COVID-19, de 8 centros foram analisados para características de base, biomarcadores, arritmias e desfechos clínicos. Arritmias foram detectadas em 20,5% dos pacientes e foram associadas de forma independente a maior tempo de hospitalização e de ventilação mecânica. Doenças cardiovasculares pré-existentes foram associadas a maior mortalidade intra-hospitalar.

Peltzer *et al* (2020), realizaram uma coorte retrospectiva envolvendo 1053 pacientes com SARS-COV-2 admitidos em um hospital quaternário. Registros de eletrocardiografia, comorbidades prévias e demais dados, foram obtidos a partir de dados eletrônicos. Arritmias atriais foram identificadas em 163 (15,8%) dos pacientes, onde 61% destes não possuíam histórico prévio. Pacientes com arritmias atriais (fibrilação ou flutter)

apresentaram maiores taxas de complicações e apresentaram maior mortalidade intrahospitalar (39.2% vs. 13.4%; $p < .001$).

Kelesoglu *et al* (2020), realizaram um estudo de centro único a partir de dados eletrônicos de 658 pacientes hospitalizados com COVID-19, diagnosticado através de (PCR), no instituto. Foi indentificada fibrilação atrial recém estabelecida em 31 (5%) dos pacientes, tendo estes apresentado frequência maior de comorbidades prévias. Por fim fora constatada maior prevalência de fibrilação atrial recém estabelecida, em comparação com a população geral.

Heberto *et al*, realizaram um estudo de coorte prospectiva onde foram recrutados pacientes de dois hospitais no México, tendo como principais critérios de seleção: idade maior que 18 anos e resultado de PCR positivo para COVID-19. A partir destes e demais critérios, 254 pacientes entraram no estudo. Do total 73 (28,7%) pacientes foram identificados com injúria do miocárdio, tendo esta população apresentado maiores taxas de mortalidade, complicações e necessidade de ventilação mecânica.

Russo *et al*, realizaram um estudo multicentro retrospectivo, onde foram obtidos os históricos médicos de pacientes admitidos na emergência de 10 hospitais italianos submetidos diagnóstico laboratorial de COVID-19. Dos 414 pacientes inclusos no estudo 90 (21,7%) apresentaram taquiarritmias, sendo fibrilação atrial a mais prevalente (71).

Giustino *et al*, realizaram um estudo de coorte retrospectivo multicentro internacional, com pacientes diagnosticados por COVID-19 de 7 hospitais de Nova Iorque e Milão. Foram colhidos dados avaliação eletrocardiográfica e ecocardiográfica, além da dosagem sérica dos níveis de troponina para caracterização de injúria do miocárdio e outros testes laboratoriais. Dos 305 pacientes inclusos, 190 (62,3%) apresentaram injúria do miocárdio. As taxas de mortalidade variaram de 5,2% para pacientes sem injúria, 18,6% para pacientes com injúria sem alteração ecocardiográfica e 31,7% para pacientes com alterações em ambos os parâmetros.

Kunal *et al*, realizaram um estudo retrospectivo de centro único onde dados eletrônicos de 109 pacientes com diagnóstico laboratorial de COVID-19 foram obtidos. Injúria aguda do miocárdio foi a complicação cardiovascular mais comum, tendo ocorrido em 28 (25,6%) dos pacientes, dos quais 4 tiveram infarto agudo do miocárdio. Injúria aguda do miocárdio, bem como presença de comorbidades foram indentificadas como preditores independentes de mortalidade.

Maestrini *et al*, realizaram um estudo prospectivo onde 152 pacientes com diagnóstico de infecção por Covid-19 foram acompanhados por um período de 30 dias. Foram analisados nesse período dados de eletrocardiograma, níveis de troponina, ecocardiografia além de outros testes. A partir disto, 40 (28%) pacientes apresentaram algum espectro de complicação cardiovascular, sendo Miocardite a mais prevalente. Após ajustes para variáveis de confusão, complicações cardiovasculares foram indentificadas como fatores independentes para aumento na mortalidade.

Rav-Acha *et al*, realizaram um estudo coorte retrospectivo de centro único no qual 390 pacientes, diagnosticados com infecção por COVID-19 através de RT-PCR, foram inclusos. Fora documentada a ocorrência de arritmias através de ECG na admissão e em alguns casos específicos através de Holter 24-horas, durante o período de hospitalização. 28 (7,2%) dos pacientes, apresentaram ou desenvolveram arritmias durante o período de hospitalização, e fora encontrada maior prevalência de pacientes com arritmias na unidade intensiva em comparação a unidade não intensiva.

Lombardi *et al*, realizaram um estudo multicentro de corte transversal envolvendo pacientes hospitalizados em 13 unidades de cardiologia de hospitais italianos. Um total de 614 pacientes foram incluídos no estudo. Níveis elevados de Troponina foram encontrados em 278 pacientes (45,3%) e foram associados a um maior risco de mortalidade, independentemente de comorbidades prévias. Injúria do miocárdio também foi associada a maior ocorrência de complicações (sepse, insuficiência renal aguda, embolia pulmonar, etc), durante a hospitalização.

Shaobo Shi *et al*, realizaram um estudo de coorte de único centro no hospital da universidade de Wuhan, com o objetivo de explorar a associação entre injúria cardíaca e mortalidade em pacientes com COVID-19. Dos 416 pacientes hospitalizados com o diagnóstico da infecção, 82 (19,7%) apresentaram injúria do miocárdio constatada por elevação dos níveis de troponina. Estes pacientes apresentaram maior risco de desenvolvimento de complicações (48 of 82 [58.5%] vs 49 of 334 [14.7%]; $P < .001$), bem como maior risco de óbito comparado à população sem esta condição (hazard ratio, 4.26 [95% CI, 1.92-9.49]).

Salbach *et al*, realizaram um estudo observacional, retrospectivo e de único centro, no qual foram inclusos 104 pacientes hospitalizados por infecção por SARS-COV-2. O estudo avaliou o impacto de injúria do miocárdio em desfechos primários e secundários estabelecidos. 27 (26%) dos pacientes apresentaram injúria aguda do miocárdio e 42 (40,4%) dos pacientes com injúria crônica.

Tabela 2. Tabela de características clínicas e desfechos dos estudos

Autores	Ano	Complicações descritas	Associação entre diagnóstico de COVID-19 e complicações cardiovasculares
<i>Lala et al.</i>	2020	Injúria do miocárdio (36%)	Elevação dos níveis de troponina está associada a maior mortalidade
<i>Heberto et al.</i>	2020	Injúria do miocárdio (28,7%)	Injúria do miocárdio está associada a maior risco de complicações e mortalidade
<i>Giustino et al.</i>	2020	Injúria do miocárdio (62,3%)	Injúria do miocárdio foi associada a aumento da mortalidade intrahospitalar
<i>Kunal et al.</i>	2020	Injúria do miocárdio (25,6%)	Complicações cardiovasculares são comuns em pacientes com COVID-19 e associadas a pior prognóstico
<i>Maestrini et al.</i>	2021	Injúria do miocárdio , miocardite e síndrome de takotsubo (28%)	Complicações cardiovasculares foram associadas a de forma independente a ocorrência de óbito

<i>Lombardi et al.</i>	2020	Injúria do miocárdio (45,3%)	Nível elevado de troponina foi uma variável associada de forma independente a mortalidade intrahospitalar e risco de desenvolvimento de doença cardiovascular
<i>Shaobo Shi et al</i>	2020	Injúria do miocárdio (19,7%)	Injúria do miocárdio é uma condição comum e associada a mortalidade intrahospitalar
<i>Salbach et al.</i>	2021	Injúria do miocárdio e infarto do miocárdio (26%)	Injúria do miocárdio é frequentemente encontrada em estágios avançados de infecção por COVID-19
<i>Zylla et al.</i>	2020	Arritmia (20,5%)	Alta incidência de eventos arritmicos em pacientes com COVID-19 possuem potencial implicação prognóstica
<i>Peltzer et al</i>	2020	Arritmia (15,8%)	Arritmias atriais foram associadas de forma independente a aumento do risco de mortalidade
<i>S. Kelesoglu et al.</i>	2020	Arritmia (5%)	A prevalência de fibrilação atrial recentemente estabelecida é maior que na população geral
<i>Russo et al.</i>	2020	Arritmia (21,7%)	Fibrilação atrial é a taquiarritmia mais frequente, porém não foi associada a aumento no risco de mortalidade
<i>Rav-acha et al.</i>	2020	Arritmia (7,2%)	Prevalência de arritmia está associada idade, severidade da doença e níveis de troponina.

6 DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática descreveu a ocorrência e prevalência das complicações cardiovasculares em pacientes diagnosticados com infecção por COVID-19, bem como possíveis desfechos associados. Após a realização da síntese dos resultados, de um total de 2658 pacientes avaliados para detecção de arritmias durante a hospitalização, 346 (13%) foram indentificados como portadores destas, sendo a fibrilação atrial a mais prevalente. Quanto à injúria do miocárdio, dos 4689 pacientes avaliados para níveis elevados de troponina, 1676 (35,7%) foram diagnosticados com esta condição. Ademais foi possível perceber que tais complicações são frequentes e significativas nos desfechos destes pacientes.

Nesta revisão sistemática, ao abordar a injúria do miocárdio percebe-se grande variação nas prevalências encontradas nos estudos inclusos, tendo estas variado entre 19,7% a 62,3%, respectivamente Shaobo shi *et al* e Giustino *et al*. Assim algumas possíveis explicações para essa amplitude nos achados, podem se dever às diferenças entre as populações nos diferentes estudos. Ao analisar dados trazidos quanto às características da população, o ponto de maior discrepância e relevante como influenciador do desfecho encontrado, são as comorbidades crônicas dos integrantes de cada estudo. No estudo de Giustino *et al* existia uma maior prevalência de comorbidades crônicas prévias como diabetes, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doença renal crônica, o que pode ter influenciado para maior ocorrência de acometimento do miocárdio. Visto que comorbidades prévias já foram descritas anteriormente na literatura como fatores predisponente para agravamento do quadro do COVID-19.³²

Na análise dos resultados desta revisão sistemática, fora observada correlação entre a elevação dos níveis de troponina acima do limiar superior de referência e desfechos negativos como mortalidade ou complicações como sepse, necessidade de ventilação mecânica, entre outras. Em consonância com este resultado, em uma metanálise desenvolvida por Li X *et al*, composta por 23 artigos, observou que os níveis elevados de troponina em pacientes com COVID-19, também foram associadas a formas mais graves

da doença, bem como a taxas de internamento em unidades de terapia intensiva.² Entretanto, ainda não está claro até que ponto a injúria do miocárdio estaria associada à uma ação direta viral pelo COVID-19, visto que esta condição ocorre também em outras patologias associadas a respostas inflamatórias sistêmicas.³³

A segunda complicação mais descrita na presente revisão sistemática foi a arritmia. As prevalências de eventos arritmicos variaram entre 5 e 21,7%, *kalesoglu et al* e *Russo et al*, respectivamente. Esta ampla variação nas prevalências de arritmias, pode estar associada às diferenças nos critérios de seleção dos pacientes dos respectivos estudos, no qual *kalesoglu et al* incluíram somente pacientes que apresentaram eletrocardiograma normal e em ritmo sinusal na admissão, assim excluindo pacientes que possivelmente poderiam apresentar arritmias prévias ou alterações eletrocardiográficas. Enquanto *Russo et al*, além dos demais estudos, não incluíram tal critério de exclusão. Independentemente, as prevalências encontraram-se mais elevadas em ambos os casos quando comparadas às médias da população no geral, bem como quando comparamos a outros quadros de infecções de vias aéreas por agentes etiológicos distintos.³⁴

Um ponto de divergência nos resultados dessa revisão sistemática, foi quanto à ocorrência de arritmias atriais se seriam ou não fator associado de forma independente a desfechos piores no quadro dos infectados por COVID-19. Os achados trazidos por *Zylla et al*, *Peltzer et al* e *Rav-acha et al*, de fato corroboraram para esta hipótese, Entretanto *Russo et al*, obtiveram resultados diferentes, com arritmias atriais não influenciaram de forma independente nos desfechos destes pacientes, tais como mortalidade ou desenvolvimento de quadros como síndrome respiratória aguda grave. O porque desse achado discrepante não foi bem esclarecido nem pela metodologia nem pelos resultados dos estudos, mas a literatura disponível abordando essa correlação tem se mostrado consonante com o achado mais frequente desta revisão. Nesse contexto, em uma metanálise realizada por *Zuwei et al*, envolvendo 21583 participantes, a prevalência combinada de fibrilação atrial encontrada fora de 11%, e a ocorrência

frequente desta condição foi associada a mortalidade nos pacientes com COVID-19 independentemente da causa.³⁵

Esta revisão sistemática consistiu em uma extensa busca de dados e análise detalhada para seleção dos estudos, além de se tratar de um tema recente com poucos estudos o abordando, em sua maioria observacionais. As limitações deste estudo estão relacionadas à natureza recente do tema, de forma que algumas das complicações cardiovasculares propostas a serem incluídas na metodologia desta revisão sistemática, ainda não foram descritas em estudos compatíveis com os critérios de elegibilidade, por se tratarem em sua maioria de revisões de literatura ou relatos de caso. Ademais diferenças nos critérios de seleção dos estudos incluídos, podem resultar em heterogeneidades nos resultados.

Dado à natureza recente do tema e a literatura escassa no que tange outras complicações cardiovasculares como síndrome de takotsubo, miocardite, descritas em pacientes com COVID-19, reforça-se a necessidade de mais estudos futuros abordando esta relação.

7 CONCLUSÃO

Essa revisão sistemática descreveu as prevalências de complicações cardiovasculares, sendo estas consideradas elevadas quando comparadas à população geral, bem como em outros quadros de infecções respiratórias. Tais complicações também influenciaram diretamente de forma negativa sobre os cursos clínicos, desfechos dos pacientes e aumento da mortalidade. Injúria do miocárdio e arritmias principalmente fibrilação atrial, foram as complicações mais frequentes.

As complicações cardiovasculares tornaram-se um ponto de relevância no contexto da infecção do COVID-19. A preocupação com o grande potencial de agravamento dos quadros inicialmente apenas respiratórios, através do desenvolvimento ou piora clínica de comorbidades cardíacas adquiridas ou já existentes, reforçou a necessidade de buscar na literatura o que existe de evidência embasando tal hipótese. Neste âmbito, este trabalho permitiu aprimorar a compreensão acerca das principais manifestações cardiovasculares associadas ao COVID-19 fornecendo dados numéricos acerca destas, ainda escassos na literatura.

8 ANEXOS

ANEXO A- STROBE

Tabela. Itens essenciais que devem ser descritos em estudos observacionais, segundo a declaração Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). 2007.

Item	Nº	Recomendação
Título e Resumo	1	Indique o desenho do estudo no título ou no resumo, com termo comumente utilizado Disponibilize no resumo um sumário informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado
Introdução		
Contexto/Justificativa	2	Detalhe o referencial teórico e as razões para executar a pesquisa.
Objetivos	3	Descreva os objetivos específicos, incluindo quaisquer hipóteses pré-existentes.
Métodos		
Desenho do estudo	4	Apresente, no início do artigo, os elementos-chave relativos ao desenho do estudo.
Contexto (<i>setting</i>)	5	Descreva o contexto, locais e datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento (<i>follow-up</i>) e coleta de dados.
Participantes	6	Estudos de Coorte: Apresente os critérios de elegibilidade, fontes e métodos de seleção dos participantes. Descreva os métodos de acompanhamento. Estudos de Caso-Controlle: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e o critério-diagnóstico para identificação dos casos e os métodos de seleção dos controles. Descreva a justificativa para a eleição dos casos e controles Estudo Seccional: Apresente os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes. Estudos de Coorte: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de expostos e não expostos. Estudos de Caso-Controlle: Para os estudos pareados, apresente os critérios de pareamento e o número de controles para cada caso.
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, confundidores em potencial e modificadores de efeito. Quando necessário, apresente os critérios diagnósticos.

Fontes de dados/ Mensuração	8 ^a	Para cada variável de interesse, forneça a fonte dos dados e os detalhes dos métodos utilizados na avaliação (mensuração). Quando existir mais de um grupo, descreva a comparabilidade dos métodos de avaliação.
Viés	9	Especifique todas as medidas adotadas para evitar potenciais fontes de vies.
Tamanho do estudo	10	Explique como se determinou o tamanho amostral.
Variáveis quantitativas	11	Explique como foram tratadas as variáveis quantitativas na análise. Se aplicável, descreva as categorizações que foram adotadas e porque.
Métodos estatísticos	12	Descreva todos os métodos estatísticos, incluindo aqueles usados para controle de confundimento. Descreva todos os métodos utilizados para examinar subgrupos e interações. Explique como foram tratados os dados faltantes ("missing data") Estudos de Coorte: Se aplicável, explique como as perdas de acompanhamento foram tratadas. Estudos de Caso-Controlle: Se aplicável, explique como o pareamento dos casos e controles foi tratado. Estudos Seccionais: Se aplicável, descreva os métodos utilizados para considerar a estratégia de amostragem. Descreva qualquer análise de sensibilidade.
Resultados		
Participantes	13 ^a	Descreva o número de participantes em cada etapa do estudo (ex: número de participantes potencialmente elegíveis, examinados de acordo com critérios de elegibilidade, elegíveis de fato, incluídos no estudo, que terminaram o acompanhamento e efetivamente analisados) Descreva as razões para as perdas em cada etapa. Avalie a pertinência de apresentar um diagrama de fluxo
Dados descritivos	14 ^a	Descreva as características dos participantes (ex: demográficas, clínicas e sociais) e as informações sobre exposições e confundidores em potencial. Indique o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse. Estudos de Coorte: Apresente o período de acompanhamento (ex: média e tempo total)
Tabela continuação		
Item	Nº	Recomendação
Desfecho	15 ^a	Estudos de Coorte: Descreva o número de eventos-desfecho ou as medidas-resumo ao longo do tempo Estudos de Caso-Controlle: Descreva o número de indivíduos em cada categoria de exposição ou apresente medidas-resumo de exposição. Estudos Seccionais: Descreva o número de eventos-desfecho ou apresente as medidas-resumo.
Resultados principais	16	Descreva as estimativas não ajustadas e, se aplicável, as estimativas ajustadas por variáveis confundidoras, assim como sua precisão (ex: intervalos de confiança). Deixe claro quais foram os confundidores utilizados no ajuste e porque foram incluídos. Quando variáveis contínuas forem categorizadas, informe os pontos de corte utilizados. Se pertinente, considere transformar as estimativas de risco relativo em termos de risco absoluto, para um período de tempo relevante.
Outras análises	17	Descreva outras análises que tenham sido realizadas. Ex: análises de subgrupos, interação, sensibilidade.
Discussão		
Resultados principais	18	Resuma os principais achados relacionando-os aos objetivos do estudo.
Limitações	19	Apresente as limitações do estudo, levando em consideração fontes potenciais de viés ou imprecisão. Discuta a magnitude e direção de vieses em potencial.
Interpretação	20	Apresente uma interpretação cautelosa dos resultados, considerando os objetivos, as limitações, a multiplicidade das análises, os resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.
Generalização	21	Discuta a generalização (validade externa) dos resultados.
Outras Informações		
Financiamento	22	Especifique a fonte de financiamento do estudo e o papel dos financiadores. Se aplicável, apresente tais informações para o estudo original no qual o artigo é baseado.

9 REFERÊNCIAS

1. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FGP, Messenger JC, Rao S V., Grines C, et al. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic: A Position Statement From the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(11):1375–84.
2. Li X, Pan X, Li Y, An N, Xing Y, Yang F, et al. Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: A meta-analysis and systematic review. *Critical Care*. 2020;24(1):1–16.
3. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *Journal of Internal Medicine*. 2020;288(2):192–206.
4. Hessami A, Shamsirian A, Heydari K, Pourali F, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M, et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.10.022>
5. 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 Cardiology*. 2020;5(7):811–8.
6. Dhakal BP, Sweitzer NK, Indik JH, Acharya D, William P. SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. *Heart Lung and Circulation*. 2020;29(7):973–87.
7. 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 Cardiology*. 2020;5(11):1274–80.
8. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *European Journal of Clinical Investigation*. 2009;39(7):618–25.

9. 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 Cardiology*. 2020;5(7):802–10.
10. Chen C, Li H, Hang W, Wang DW. Cardiac injuries in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2020;145(April):25–9.
11. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2013;34(33):2636–48.
12. Shafi AMA, Shaikh SA, Shirke MM, Iddawela S, Harky A. Cardiac manifestations in COVID-19 patients—A systematic review. *Journal of Cardiac Surgery*. 2020;35(8):1988–2008.
13. Dou Q, Wei X, Zhou K, Yang S, Jia P. Cardiovascular Manifestations and Mechanisms in Patients with COVID-19. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2020;31(12):893–904.
14. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2013;34(33):2636–48.
15. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(10):929–38.
16. Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, Oh-mura N, Kimura K, Owa M, et al. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery stenosis: A novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):11–8.
17. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: A systematic review. *European Heart Journal*. 2006;27(13):1523–9.
18. Meyer P, Degrauwe S, Van Delden C, Ghadri JR, Templin C. Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1860.
19. 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*. 2020 Aug 4;76(5):533–46.

20. Heberto AB, Carlos PCJ, Antonio CRJ, Patricia PP, Enrique TR, Danira MPJ, et al. Implications of myocardial injury in Mexican hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *IJC Heart and Vasculature*. 2020 Oct 1;30.
21. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 3;76(18):2043–55.
22. Kunal S, Sharma SM, Sharma SK, Gautam D, Bhatia H, Mahla H, et al. Cardiovascular complications and its impact on outcomes in COVID-19. *Indian Heart Journal*. 2020 Nov 1;72(6):593–8.
23. Maestrini V, Birtolo LI, Francone M, Galardo G, Galea N, Severino P, et al. Cardiac involvement in consecutive unselected hospitalized COVID-19 population: In-hospital evaluation and one-year follow-up. *International Journal of Cardiology*. 2021 Sep 15;339:235–42.
24. Salbach C, Mueller-Hennessen M, Biener M, Stoyanov K, Preusch M, Kihm L, et al. Interpretation of myocardial injury subtypes in COVID-19 disease per fourth version of Universal Definition of Myocardial Infarction. *Biomarkers*. 2021;26(5):401–9.
25. 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 Cardiology*. 2020 Jul 1;5(7):802–10.
26. 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 Cardiology*. 2020 Nov 1;5(11):1274–80.
27. Zylla MM, Merle U, Vey JA, Korosoglou G, Hofmann E, Müller M, et al. Predictors and Prognostic Implications of Cardiac Arrhythmias in Patients Hospitalized for COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Jan 2;10(1):133.
28. Kelesoglu S, Yilmaz Y, Ozkan E, Calapkorur B, Gok M, Dursun ZB, et al. New onset atrial fibrillation and risk factors in COVID-19. *Journal of Electrocardiology*. 2021 Mar 1;65:76–81.
29. Peltzer B, Manocha KK, Ying X, Kirzner J, Ip JE, Thomas G, et al. Outcomes and mortality associated with atrial arrhythmias among patients hospitalized with COVID-19. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020 Dec 1;31(12):3077–85.
30. Russo V, di Maio M, Mottola FF, Pagnano G, Attenu E, Verde N, et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalized COVID-19 patients with incident

sustained tachyarrhythmias: A multicenter observational study. *European Journal of Clinical Investigation*. 2020 Dec 1;50(12).

31. Rav-Acha M, Orlev A, Itzhaki I, Zimmerman SF, Fteiha B, Bohm D, et al. Cardiac arrhythmias amongst hospitalised Coronavirus 2019 (COVID-19) patients: Prevalence, characterisation, and clinical algorithm to classify arrhythmic risk. *International Journal of Clinical Practice*. 2021 Apr 1;75(4).
32. Khateri S, Mohammadi H, Khateri R, Moradi Y. The Prevalence of Underlying Diseases and Comorbidities in COVID-19 Patients; an Updated Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. Vol. 8, *Archives of Academic Emergency Medicine*. 2020. Available from: <http://journals.sbmu.ac.ir/aaem>
33. Laganà N, Cei M, Evangelista I, Cerutti S, Colombo A, Conte L, et al. Suspected myocarditis in patients with COVID-19: A multicenter case series. *Medicine*. 2021;100(8):e24552.
34. Kwenandar F, Japar KV, Damay V, Hariyanto TI, Tanaka M, Lugito NPH, et al. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular system: A narrative review. Vol. 29, *IJC Heart and Vasculature*. Elsevier Ireland Ltd; 2020.
35. Li Z, Shao W, Zhang J, Ma J, Huang S, Yu P, et al. Prevalence of Atrial Fibrillation and Associated Mortality Among Hospitalized Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021 Oct 13;8.