

COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES ASSOCIADAS A COVID-19 E ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS POTENCIAIS

AUTORES

DE SOUZA SEROTINI, Bruno
ROSSINI PERFETTO, Gabriel
MENDES LOCATIVA, Guilherme

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos –UNILAGO

EL HASSAM, Soraia

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos –UNILAGO

RESUMO

O surto da doença coronavírus 2019 (COVID-19), uma doença infecciosa com síndrome respiratória aguda grave, agora se tornou uma pandemia mundial. Apesar da complicação respiratória, COVID-19 também está associada a disfunção múltipla significativa de órgãos, incluindo comprometimento cardíaco grave. Evidências emergentes revelam uma interação direta entre COVID-19 e complicações cardiovasculares terríveis, incluindo lesão miocárdica, insuficiência cardíaca, ataque cardíaco, miocardite, arritmias, bem como coágulos sanguíneos, que são acompanhados de risco elevado e resultado adverso entre pacientes infectados, até mesmo morte súbita. Os mecanismos fisiopatológicos propostos de comprometimento miocárdico incluem invasão do vírus SARS-CoV-2 via enzima conversora de angiotensina 2 para células / tecidos cardiovasculares, o que leva à inflamação e disfunção endotelial, desestabilização de placas ateroscleróticas vulneráveis, trombose de stent, estresse cardíaco devido para diminuir o suprimento de oxigênio e danos ao músculo cardíaco e infarto do miocárdio. Várias terapêuticas promissoras estão sendo investigadas para o prognóstico geral de pacientes com COVID-19 com alto risco de comprometimento cardiovascular; no entanto, até o momento, nenhuma demonstrou eficácia clínica comprovada. Nesta revisão abrangente, podemos destacar as abordagens dos mecanismos de ação e eventos cardíacos adversos associados em pacientes COVID-19 altamente infecciosos.

PALAVRAS CHAVES

Doenças cardiovasculares; COVID-10; Estratégias de tratamento.

ABSTRACT

The outbreak of coronavirus 2019 (COVID-19), an infectious disease with severe acute respiratory syndrome, has now become a worldwide pandemic. Despite the respiratory complication, COVID-19 is also associated with significant multiple organ dysfunction, including severe cardiac involvement. Emerging evidence reveals a direct interaction between COVID-19 and terrible cardiovascular complications, including myocardial injury, heart failure, heart attack, myocarditis, arrhythmias, as well as blood clots, which are accompanied by high risk and adverse outcome among infected patients, even death sudden. The proposed pathophysiological mechanisms of myocardial involvement include invasion of the SARS-CoV-2 virus via angiotensin-converting enzyme 2 into cardiovascular cells / tissues, which leads to inflammation and endothelial dysfunction, destabilization of vulnerable atherosclerotic plaques, stent thrombosis, cardiac stress due to decrease oxygen supply and damage to heart muscle and myocardial infarction. Several promising therapies are being investigated for the overall prognosis of patients with COVID-19 at high risk for cardiovascular impairment; however, to date, none have demonstrated proven clinical efficacy. In this comprehensive review, we can highlight approaches to the mechanisms of action and associated adverse cardiac events in highly infectious COVID-19 patients.

Keywords: cardiovascular diseases; COVID-19; treatment strategies

1. INTRODUÇÃO

Coronavirus-19 (COVID-19) é uma doença infecciosa emergente causada pela nova síndrome respiratória aguda grave envolvida por RNA de fita simples - Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). O primeiro caso de COVID-19 foi relatado em 8 de dezembro de 2019 na província de Hubei da China (WU, F. et al. 2020) e em um curto espaço de tempo, a doença se espalhou rapidamente para outras partes do mundo (HUI, D. et al. 2020) e evoluiu rapidamente como uma pandemia global situação. Holshue, e colaboradores foram os primeiros, a relatar um caso confirmado de COVID-19 nos Estados Unidos da América (EUA) foi relatado em 20 de janeiro de 2020 no estado de Washington, quando um homem de 35 anos apresentou sintomas de infecção por SARS-CoV-2 após retornar de Wuhan, China. A primeira transmissão pessoa a pessoa de um caso confirmado de COVID-19 nos EUA foi relatada em Illinois em 30 de janeiro de 2020 após um diagnóstico inicial positivo de COVID-19 na esposa do paciente, que retornou de Wuhan, China, em meados de janeiro de 2020 e, infelizmente, COVID-19 agora está difundido em todos os 50 estados dos EUA (CHOWELL, et al. 2020). De acordo com o Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, em 9 de setembro de 2020, havia 27.699.974 casos de COVID-19 confirmados e 900.239 mortes confirmadas em todo o mundo.

2. ESTRUTURA E ORGANIZAÇÃO GENÔMICA DO ROMANCE SARS-COV-2

Compreender a estrutura e a composição genética do SARS-CoV-2 é importante para avaliar os esforços em andamento para tratar essa doença e para a descoberta de medicamentos e vacinas. O SARS-CoV-2 tem forma esférica e consiste em vários componentes que são essenciais para sua replicação e transcrição: (1) Várias projeções em forma de clube na superfície do envelope, chamadas de glicoproteína de pico (S), que ajuda na fixação ao célula hospedeira e atua como um indutor para neutralizar anticorpos, (2) Uma pequena proteína do envelope da membrana (E), (3) Proteína da membrana estrutural (M), que abrange a bicamada lipídica, (4) Hemaglutinina-esterase glicoproteína (HE), que destrói o ácido siálico presente na célula hospedeira e ajuda o vírus a injetar seu material genético, (5) Nucleoproteína (N) e (6) o componente-chave, o RNA genômico de fita simples de sentido positivo (MOUSAVIZADEH, L; GHAMESI, S. 2020). Quatro proteínas estruturais principais são codificadas a partir de ORFs diferentes (1) pico (S), (2) envelope (E), (3) membrana (M) e (4) nucleocapsídeo (N). O tamanho do genoma do COVID-19 é de cerca de 26,4–31,7 kb (CHEN, L. et al. 2020) e é o maior entre todos os vírus de RNA conhecidos nesta categoria (SARS-CoV e síndrome respiratória do Oriente Médio, MERS). As proteínas estruturais, incluindo pico (S), envelope (E), proteína de membrana (M) e nucleoproteína (N), são codificadas pelas ORFs 10 e 11 presentes na região UTR 3'. Várias outras proteínas acessórias essenciais são codificadas por ORF3, ORF7a, ORF7b e ORF8 (KHAILANY, R. et al. 2020).

Existem seis cepas diferentes de SARS-CoV-2 identificadas até agora, ou seja, (1) cepa L (originada em Wuhan, China e a cepa ORF8-L84S parental), (2) cepa S (mutação de ORF8, L84S), (3) cepa V (variante de ORF3a que codifica a proteína NS3, G251V), (4) G (mutação na proteína Spike, D614G), (5) cepa GH (mutações na proteína Spike, D614G e ORF3a, Q57H) e (6) GR (mutação no gene do nucleocapsídeo, RG203KR) (ANDERSEN, K. et al. 2020; RAMBAUT, A. et al. 2020). Entre essas variantes, a cepa G é a mais difundida, sofreu várias mutações desde janeiro de 2020 e se ramificou nos subtipos GR e GH. As cepas G e GR são prevalentes na Europa, incluindo na Itália, enquanto a cepa GH é comum na Alemanha e na França. A variante mais predominante encontrada na América do Norte é a cepa GH, e este subtipo junto com os clados de GR é responsável por 74% de todas as sequências globais do genoma SARS-CoV-2 (MARCATELI, D. et al. 2020). A partir de agora, as cepas G, GH e GR estão constantemente aumentando, globalmente, e ainda não foi determinado se a natureza única dessas cepas está associada à intensidade da doença.

3. MODO DE ENTRADA NA CÉLULA HOSPEDEIRA

O vírus COVID-19 é transmitido predominantemente de humano para humano através de gotículas respiratórias ou aerossóis (> 5–10 µm de diâmetro) e vias de contato. A inalação de gotículas respiratórias e aerossóis de pessoas infectadas com COVID-19 é o modo potencial mais provável de transmissão da doença (ONG, S. et al. 2020).

A proteína spike ancora o vírus à superfície da célula hospedeira ligando-se ao receptor ACE2 (DUAN, K. et al. 2020). O vírus passa por mudanças conformacionais para se fundir à membrana celular das células hospedeiras e engolfar no citoplasma da célula pela via endossômica. Uma vez dentro da célula, o vírus libera seu RNA genômico e se multiplica usando a maquinaria molecular do hospedeiro. A ECA2 é expressa em células alveolares do tipo II, a porta de entrada predominante nos pulmões; também se expressa no coração, intestino e rim, bem como nas células epiteliais da mucosa oral e da língua (XU, H. et al. 2020; GEMMATI, D. et al. 2020). A abundância de SARS-CoV-2 compromete a função normal e leva a complicações nos pulmões (inflamação, hipóxia, tempestade de citocinas, edema pulmonar, síndrome do desconforto respiratório agudo) e no coração (infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, miocardite e arritmia). ACE1, enzima de conversão da angiotensina I; ACE2, enzima conversora de angiotensina 2; ACEi, inibidor de ACE; AT1R, receptor de angiotensina tipo 1; AT2R, receptor de angiotensina tipo 2; ARBs, bloqueadores do receptor de angiotensina II tipo I; cTnI, troponina I cardíaca; MAS, receptor de montagem mitocondrial; MRAs, antagonistas do receptor mineralocorticoide; TMPRSS2, serina protease transmembrana 2. Doenças pulmonares

Os pulmões, sendo um dos principais órgãos visados pela infecção por SARS-Cov-2, estão gravemente comprometidos no desempenho de sua função. Uma das manifestações clínicas comuns de COVID-19 no estágio avançado da doença é falta de ar, sintomas semelhantes aos da pneumonia e hipóxia, que em última análise é fatal para os pacientes. Na vasculatura pulmonar, o SARS-CoV-2 entra por endocitose e ativa o domínio 17 da metalopeptidase ADAM (ADAM17), que por sua vez cliva a ACE2, o que indica a perda de proteção contra o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), que é mediado por ACE2 clivado (MILNE, S. et al. 2020; WANG, K. et al. 2020). A ativação de ADAM17 também desencadeia inflamação pulmonar aguda e infiltração de citocinas e leucócitos no espaço alveolar e resulta em edema pulmonar (DREYMUELLER, D. et al. 2020; HUANG, C. et al. 2020)

A inflamação sistêmica hiperativa em resposta à infecção por COVID-19 resulta em tempestade de citocinas e leva a dificuldades respiratórias e é responsável pela maioria das mortes durante o estágio final do tratamento (ACKERMANN, M. et al. 2020). As complicações pulmonares associadas à infecção por COVID-19 incluem doenças como a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), endotelialite vascular, sepse, edema pulmonar e embolia pulmonar (COLLABORATIVE, C. et al. 2020; ULLAH, W. et al. 2020). Um estudo de coorte multicêntrico envolvendo 235 hospitais de 24 países, que inclui 1.128 pacientes e 294 casos de COVID-19 confirmado, sugere que até 51,2% sofrem complicações pulmonares graves pós-cirurgia e a maioria das mortes são em grande parte devido à embolia pulmonar (COLLABORATIVE, C. et al. 2020). Relatórios de autópsia pulmonar obtidos de pacientes COVID-19 que morreram devido a SDRA mostraram dano alveolar grave e infiltração de células T perivasculares. Mais importante ainda, houve um aumento significativo da contagem positiva para ACE2 em tecidos COVID-19 em comparação com o controle. Pacientes com COVID-19 com SDRA também foram caracterizados por um aumento da deposição de fibrina e alta expressão de dímeros D e fibrinogênio, sugerindo fibrinólise como fator determinante de mortalidade (WHYTE, C. et al. 2020). Embora a complicação pulmonar seja a manifestação clínica dominante de COVID-19, a complicação cardiovascular subjacente, bem como a lesão cardíaca aguda desenvolvida, aumentam a vulnerabilidade do paciente. A complicação / falha respiratória aguda e a tempestade de citocinas podem causar redução do suprimento de

oxigênio, o que pode levar a lesão miocárdica aguda em pacientes com COVID-19 (GUO, J. et al. 2020).

4. COMPLICAÇÕES CARDIOVASCULARES DE COVID-19

Pacientes com doença cardiovascular (DCV) apresentam risco aumentado de gravidade e mortalidade com infecção por COVID-19. Doença respiratória e lesão cardíaca aguda são as principais manifestações clínicas observadas em pacientes infectados com SARS-CoV-2 durante o estágio tardio de complicações da doença (RICHARDSON, S. et al. 2020). Razoavelmente, os pacientes com doença arterial coronariana ou insuficiência cardíaca são vulneráveis a desenvolver lesão cardíaca importante e, uma vez que tais pacientes são infectados com SARS-CoV-2, correm o maior risco de comprometimento miocárdico grave ou disfunção cardíaca. A volumosa evidência clínica disponível confirma que a gravidade de COVID-19 é pronunciada em pacientes com prevalência de doenças cardiovasculares subjacentes, e em muitos desses pacientes, o vírus causa lesão miocárdica grave (GUO, T. et al. 2020), incluindo disfunção miocárdica, cardiomiopatia, arritmias e insuficiência cardíaca durante o curso de uma doença crítica (ZUO, F. et al. 2020; GUAN, W. et al. 2020). As mortes que estão associadas a mais de uma condição subjacente, por exemplo, mortes envolvendo diabetes e parada respiratória ou complicações cardiovasculares e parada respiratória, etc. Hipertensão, diabetes, parada cardíaca, doença cardíaca isquêmica e insuficiência cardíaca são os principais fatores de risco e contribuíram para as fatalidades em casos de COVID-19. Embora o gene ACE2 esteja localizado no cromossomo X, o gênero tem um impacto entre os pacientes com COVID-19, onde os homens apresentam risco aumentado de suscetibilidade à infecção por COVID-19 e complicações cardiovasculares devido ao seu alelo hemizigótico para ACE2 em comparação ao alelo heterozigoto em feminino (GEMMATI, D. et al. 2020).

4.1. HIPERTENSÃO

Considerando a importância da ACE2 no desenvolvimento de hipertensão e diabetes mellitus, pacientes com COVID-19 apresentam comorbidades graves, incluindo hipertensão e diabetes com prognóstico desfavorável. A evidência inicial de 44.672 casos confirmados na China mostrou 4,2% com DCV e 12,8% com hipertensão. No entanto, entre a taxa de mortalidade, 6% tinham hipertensão, 7,3% tinham diabetes e 6,3% sofriam de doenças respiratórias crônicas. Em outro estudo envolvendo uma pequena população de 99 pacientes, 40% tinham DCV subjacente ou doença cerebrovascular. Curiosamente, os dados de um pequeno registro de 41 pacientes admitidos mostraram alarmantes 73% eram homens, com uma idade mediana de 49 (HUANG, C. et al. 2020). No entanto, os dados envolvendo 5700 pacientes (admitidos durante 1 de março a 4 de abril de 2020) com uma idade mediana de 63 anos da cidade de Nova York, o epicentro do COVID-19 espalhado nos EUA, mostraram um quadro ligeiramente diferente (RICHARDSON, S. et al. 2020).

5.2 LESÃO MIOCÁRDICA E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A desestabilização de placas ateroscleróticas vulneráveis desencadeia infarto agudo do miocárdio (IM) ou morte cardiovascular (DUAN, K. et al. 2020; GEMMATI, D. et al. 2020). Uma grande população de pacientes com diagnóstico de COVID-19 morreu devido ao IM. Dados obtidos de um laboratório na Lombardia, Itália, sugerem que 60,7% (17 de 28 casos) dos pacientes com COVID-19 confirmado e uma condição existente de infarto do miocárdio com elevação de ST (STEMI) tiveram que se submeter a uma angiografia coronária repetida e lesão coronária foi identificada como uma das principais causas da complicação. A lesão miocárdica também foi identificada como um dos principais contribuintes da mortalidade em pacientes com COVID-19, derivada de dados de hospitais em Wuhan, China (GUO, T. et al. 2020).

Entre 138 pacientes tratados para COVID-19 (internados no Zhongnan Hospital da Wuhan University durante

janeiro de 2020), 33 pacientes tiveram lesão miocárdica aguda ou arritmia cardíaca, conforme sugerido por seu nível elevado de cTnI de 0,011 ng / mL versus 0,0051 ng / mL para aqueles que foram tratados em não-UTI (WHANG, D. et al. 2020). A lesão cardíaca, como complicação comum (19,7%), foi associada a um alto risco inesperado de mortalidade durante a hospitalização de pacientes idosos com COVID-19 em Wuhan, China (SHI, S. et al. 2020). Evidências indicadas em outro estudo retrospectivo que, além de SDRA e sepse, lesão cardíaca aguda (77%) e insuficiência cardíaca (49%) foram as complicações críticas mais comuns de morte em 113 pacientes falecidos com COVID-19 em Wuhan, China (ACKERMANN, M. et al. 2020). O tratamento de pacientes com COVID-19 com heparina anticoagulante resultou na redução da taxa de mortalidade. Notavelmente, o tratamento anticoagulante pode colocar em risco aqueles pacientes sem coagulopatia significativa, porque a ativação da coagulação com trombose local / deposição de fibrina pode limitar a sobrevivência e disseminação de patógenos microbianos e reduzir sua invasão (TURNER, A. et al. 2020).

5.3. MIOCARDITE

A miocardite é uma doença marcada pela inflamação do músculo cardíaco, na maioria das vezes devido a uma infecção viral. Essa inflamação interfere no sistema elétrico e compromete a capacidade de bombeamento do coração e resulta em arritmia e parada cardíaca [94]. Pacientes com COVID-19 com estágio grave da doença manifestam síndrome de hiperinflamação sistêmica (RUAN, Q. et al. 2020). Esses dados sugerem um efeito de reação inflamatória adversa ou tempestade de citocinas em resposta ao tratamento com COVID-19 e define um papel importante para a sinalização de ACE2 na doença COVID-19 (WANG, C. et al. 2020). Vários relatórios têm mostrado que pacientes com infecção por COVID-19 são diagnosticados com miocardite (SHI, S. et al. 2020; VADUGANATHAN, M. et al. 2020). Em um relato de caso de um homem de 69 anos admitido na Lombardia, Itália, com dificuldades respiratórias e necessidade de ventilação mecânica, com piora do quadro cardíaco. A ecocardiografia transtorácica mostrou leve hipertrofia ventricular esquerda (HVE) com fração de ejeção ventricular esquerda preservada e movimento normal da parede e nível elevado de troponina plasmática (a 9,0 ng / mL). A ressonância magnética cardiovascular foi sugestiva de miocardite e o paciente testou positivo para infecção por COVID-19, demonstrando que a infecção por SARS-CoV-2 foi a causa mais provável para a incidência de miocardite (VANDUGANATHAN, et al. 2020).

5.4 ARRITMIAS MIOCÁRDICAS

Evidências clínicas e epidemiológicas emergentes sugerem que desordem metabólica, hipóxia e inflamação miocárdica acentuada devido à infecção por SARS-CoV-2 desempenham um papel crítico na fisiopatologia da lesão miocárdica e prevalência de complicações arritmicas (RICHARDSON, S. et al. 2020). Miocardite fulminante com choque cardiogênico também pode coexistir com arritmias atriais e ventriculares, o que pode aumentar a gravidade dos pacientes com COVID-19, incluindo morte (SHI, et al. 2020). Portanto, o efeito arritmogênico cardíaco esperado de COVID-19 pode ser um importante risco subjacente de complicação da doença. Com base nos dados clínicos disponíveis, a lesão miocárdica potencial é um desafio relevante entre os pacientes hospitalizados com COVID-19 com risco aumentado de mortalidade; portanto, é essencial para avaliação multidisciplinar, incluindo controle da pressão arterial em pacientes hipertensos, bem como avaliação cardiovascular e terapia para reduzir a mortalidade da infecção por COVID-19.

O mecanismo molecular exato pelo qual o vírus SARS-CoV-2 leva à lesão de cardiomiócitos não é completamente compreendido. No entanto, a expressão abundante de receptores ACE-2 no coração desempenha um papel importante no acúmulo do vírus SARS-CoV-2 no tecido cardíaco, o que eventualmente resulta em hiperativação da inflamação e lesão do tecido cardíaco em pacientes. A maioria dos pacientes COVID-19 que sofrem de complicações cardiovasculares mostra uma elevação significativa de cTnI, NT-proBNP e interleucina-6 (IL-6) ou

outras citocinas [IL1B, IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, quimiocina do motivo CXC 10 (CXCL10), quimiocina (motivo CC) ligante 2 (CCL2), fator estimulador de colônia de granulócitos macrófagos (GM-CSF) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α)] em sua corrente sanguínea (HUANG, C. et al. 2020; RUAN, Q. et al. 2020). Estudos epidemiológicos com outros RNAs virais indicaram que, após entrar no citoplasma dos cardiomiócitos, o RNA viral é posteriormente transcrito e traduzido nas proteínas estruturais virais para formar o vírion infeccioso completo. Em última análise, os cardiomiócitos infectados seriam lisados, o que poderia levar à ativação da resposta imune inata com indução de citocinas pró-inflamatórias, desestabilização induzida por inflamação das placas da artéria coronária e desenvolvimento de disfunção ventricular esquerda (RUAN, Q. et al. 2020).

6 CONCLUSÕES

Devido ao novo coronavírus ser altamente transmissível, o SARS-CoV-2, o surto de COVID-19 tornou-se uma pandemia mundial sem precedentes, com um número recorde de indivíduos infectados e um excesso de mortalidade.

Considerando a alta mortalidade de pacientes com COVID-19 com comorbidades cardiovasculares, é importante entender se ela é atribuível à doença cardiovascular subjacente (DCV) ou se a DCV é consequência da resposta inflamatória à infecção por SAR-CoV-2 ou sintomas respiratórios graves. Os mecanismos precisos que ligam as DCVs e pior prognóstico ou maior taxa de mortalidade em pacientes com COVID-19 permanecem desconhecidos. características clínicas específicas para combater a pandemia de COVID-19.

No contexto da progressão da doença com complicações cardiovasculares, os pesquisadores estão se concentrando no desenvolvimento de novos medicamentos em paralelo ao reaproveitamento de medicamentos já aprovados clinicamente para evitar um aumento maciço de pacientes com COVID-19 com prevalência de DCV. Portanto, a compreensão urgente do mecanismo molecular, bem como estudos retrospectivos e prospectivos com diagnóstico robusto de deficiências cardiovasculares serão cruciais para o desenvolvimento de terapias avançadas para o tratamento do vírus SARS-CoV-2.

7.REFERÊNCIAS

Wu, F .; Zhao, S .; Yu, B .; Chen, Y.M .; Wang, W .; Song, Z.G .; Hu, Y .; Tao, Z.W .; Tian, J.H .; Pei, Y.Y .; et al. **Um novo coronavírus associado a doenças respiratórias humanas na China.** Nature 2020, 579, 265-269.

Hui, D.S .; Azhar, E.I .; Madani, T.A .; Ntoumi, F .; Kock, R .; Dar, O .; Ippolito, G .; McHugh, T.D .; Memish, Z.A; Drosten, C .; et al. **A contínua ameaça epidêmica de nCoV de 2019 de novos coronavírus para a saúde global - O mais recente novo surto de coronavírus de 2019 em Wuhan, China.** Int. J. Infect. Dis. 2020, 91, 264-266.

Holshue, M.L .; DeBolt, C .; Lindquist, S .; Lofy, K.H .; Wiesman, J .; Bruce, H .; Spitters, C .; Ericson, K .; Wilkerson, S .; Tural, A .; et al. **Primeiro caso do romance coronavírus 2019 nos Estados Unidos.** N. Engl. J. Med. 2020, 382, 929-936.

Chowell, G .; Mizumoto, K. **A pandemia COVID-19 nos EUA: o que podemos esperar?** Lancet 2020, 395, 1093– 1094.

Ghinai, I .; McPherson, T.D .; Hunter, J.C .; Kirking, H.L .; Christiansen, D .; Joshi, K .; Rubin, R .; Morales-Estrada, S .; Black, S.R .; Pacilli, M .; et al. **Primeira transmissão pessoa a pessoa conhecida da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) nos EUA.** Lancet 2020, 395, 1137-1144.

Johns Hopkins **University & Medicine. COVID-19 Dashboard pelo Centro de Ciência e Engenharia de Sistemas** (CSSE) da Universidade Johns Hopkins (JHU). 2020. Disponível online: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (acessado em 15 de setembro de 2020).

Dong, E .; Du, H .; Gardner, L. **Um painel interativo baseado na web para rastrear COVID-19 em tempo real**. Lancet Infect. Dis. 2020, 20, 533-534.

Mousavizadeh, L .; Ghasemi, S. **Genótipo e fenótipo de COVID-19: Seus papéis na patogênese**.

J. Microbiol. **Immunol. Infect** 2020.

Huang, C .; Wang, Y .; Li, X .; Ren, L .; Zhao, J .; Hu, Y .; Zhang, L .; Fan, G .; Xu, J .; Gu, X .; et al. **Características clínicas de pacientes infectados com novo coronavírus de 2019 em Wuhan, China**. Lancet 2020, 395, 497–506.

Chen, Y .; Liu, Q .; Guo, D. **Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis**. J. Med. Virol. 2020, 92, 418-423.

Chen, L .; Liu, W .; Zhang, Q .; Xu, K .; Sim, G .; Wu, W .; Sun, Z .; Liu, F .; Wu, K .; Zhong, B .; et al. **A abordagem mNGS baseada em RNA identifica um novo coronavírus humano de dois casos individuais de pneumonia no surto de Wuhan em 2019**. Emerg. Microbios. Infectar. 2020, 9, 313–319.

Wu, A .; Peng, Y .; Huang, B .; Ding, X .; Wang, X .; Niu, P .; Meng, J .; Zhu, Z .; Zhang, Z .; Wang, J .; et al. **Composição do Genoma e Divergência do Novo Coronavírus (2019-nCoV) Originário da China**. Cell Host Microbe 2020, 27, 325-328.

Zhu, N .; Zhang, D .; Wang, W .; Li, X .; Yang, B .; Song, J .; Zhao, X .; Huang, B .; Shi, W .; Lu, R .; et al. **Um novo coronavírus de pacientes com pneumonia na China, 2019**. N. Engl. J. Med. 2020, 382, 727-733. [CrossRef]

Thompson, R. **Potencial pandêmico de 2019-nCoV**. Lancet Infect. Dis. 2020, 20, 280.

Khailany, R.A .; Safdar, M .; Ozaslan, M. **Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2**. Gene. Rep. 2020, 19, 100682.

Lu, R .; Zhao, X .; Li, J .; Niu, P .; Yang, B .; Wu, H .; Wang, W .; Song, H .; Huang, B .; Zhu, N .; et al. **Caracterização genômica e epidemiologia do novo coronavírus de 2019: implicações para as origens do vírus e ligação ao receptor**. Lancet 2020, 395, 565-574.

Wan, Y .; Shang, J .; Graham, R .; Baric, R.S .; Li, F. **Receptor Recognition by the Novel Coronavirus de Wuhan: An Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus**. J. Virol. 2020, 94.

Li, F. **Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins**. Annu. Rev. Virol. 2016, 3, 237–261.

Wrapp, D .; Wang, N .; Corbett, K.S .; Goldsmith, J.A .; Hsieh, C.L .; Abiona, O .; Graham, B.S .; McLellan, J.S. **Estrutura Cryo-EM do pico 2019-nCoV na conformação de pré-fusão**. Science 2020, 367, 1260-1263.

Andersen, K.G .; Rambaut, A .; Lipkin, W.I .; Holmes, E.C .; Garry, R.F. **A origem proximal do SARS-CoV-2**. Nat. Med. 2020, 26, 450–452.

Rambaut, A .; Holmes, E.C .; OJToole, A .; Hill, V .; McCrone, J.T .; Ruis, C .; du Plessis, L .; Pybus, O.G. **Uma proposta de nomenclatura dinâmica para linhagens SARS-CoV-2 para auxiliar a epidemiologia genômica**.

Nat. Microbiol. 2020.

Mercatelli, D .; Giorgi, F.M. **Distribuição geográfica e genômica das mutações SARS-CoV-2.** Frente. Microbiol. 2020, 11, 1800.

Ong, S.W.X .; Tan, Y.K .; Chia, P.Y .; Lee, T.H .; Ng, O.T .; Wong, M.S.Y .; Marimuthu, K. Air, **Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)** From a Symptomatic Patient. JAMA 2020.

Perlman, S .; Netland, J. **Coronaviruses post-SARS: Update on replication and pathogenesis.** Nat. Rev. Microbiol. 2009, 7, 439–450.

Duan, K .; Liu, B .; Li, C .; Zhang, H .; Yu, T .; Qu, J .; Zhou, M .; Chen, L .; Meng, S .; Hu, Y .; et al. **Eficácia da terapia de plasma convalescente em pacientes graves com COVID-19.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2020, 117, 9490-9496.

Shang, J .; Wan, Y .; Luo, C .; Sim, G .; Geng, Q .; Auerbach, A .; Li, F. **Cell entry engines of SARS-CoV-2.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2020, 117, 11727–11734.

Xu, H .; Zhong, L .; Deng, J .; Peng, J .; Dan, H .; Zeng, X .; Aceso.; Chen, Q. **Alta expressão do receptor ACE2 de 2019-nCoV nas células epiteliais da mucosa oral.** Int. J. Oral Sci. 2020, 12, 8.

Gemmati, D .; Bramanti, B .; Serino, M.L .; Secchiero, P .; Zauli, G .; Tisato, V. **COVID-19 e Suscetibilidade / Receptividade Genética Individual: Papel dos Genes ACE1 / ACE2, Imunidade, Inflamação e Coagulação. O cromossomo X duplo em mulheres pode ser protetor contra SARS-CoV-2 em comparação com o cromossomo X único em homens?** Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 3474.

Milne, S .; Yang, C.X .; Timens, W .; Bosse, Y .; Sin, D.D. **Expressão do gene do receptor ACE2 da SARS-CoV-2 e inibidores do RAAS.** Lancet Respir. Med. 2020, 8, e50 – e51.

Wang, K .; Gheblawi, M .; Oudit, G.Y. **Enzima de conversão da angiotensina 2: uma espada de dois gumes.** Circulation 2020.

Dreymueller, D .; Martin, C .; Kogel, T .; Pruessmeyer, J .; Hess, F.M .; Horiuchi, K .; Uhlig, S .; Ludwig, A. Lung endotelial **ADAM17 regula a resposta inflamatória aguda ao lipopolissacarídeo.** EMBO Mol. Med. 2012, 4, 412- 423.

Ackermann, M .; Verleden, S.E .; Kuehnel, M .; Haverich, A .; Welte, T .; Laenger, F .; Vanstapel, A .; Werlein, C .; Stark, H .; Tzankov, A .; et al. **Endotelialite vascular pulmonar, trombose e angiogênese em Covid-19.** N. Engl. J. Med. 2020, 383, 120-128.

Collaborative, C.O. **Mortalidade e complicações pulmonares em pacientes submetidos à cirurgia com infecção perioperatória por SARS-CoV-2: Um estudo de coorte internacional.** Lancet 2020, 396, 27-38.

Ullah, W .; Saeed, R .; Sarwar, U .; Patel, R .; Fischman, D.L. **COVID-19 complicado por embolia pulmonar aguda e insuficiência cardíaca do lado direito.** Caso JACC Rep. 2020, 2, 1379–1382.

Whyte, C.S .; Morrow, G.B .; Mitchell, J.L .; Chowdary, P .; Mutch, N.J. **Anormalidades fibrinolíticas na síndrome do desconforto respiratório agudo (ARDS) e versatilidade de drogas trombolíticas para tratar COVID-19.**

J. Thromb. **Haemost** 2020, 18, 1548–1555.

Guo, J. ; Huang, Z. ; Lin, L. ; Lv, J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) e Cardiovascular Disease: **A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors / Angiotensin Receptor Blockers on Início and Severity of Sever Aguda Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection.** Geléia. Heart Assoc. 2020, 9, e016219.

Turner, A.J. ; Hiscox, J.A. ; Hooper, N.M. ACE2: **From vasopectidase to SARS virus receiver.**Trends Pharmacol. Sci. 2004, 25, 291–294.

Richardson, S. ; Hirsch, J.S. ; Narasimhan, M. ; Crawford, J.M. ; McGinn, T. ; Davidson, K.W. ; Northwell COVID-19 Research Consortium; Barnaby, D.P. ; Becker, L.B. ; Chelico, J.D. ; et al. **Apresentando características, comorbidades e resultados entre 5700 pacientes hospitalizados com COVID-19 na área da cidade de Nova York.** JAMA 2020.

Guo, T. ; Fan, Y. ; Chen, M. ; Wu, X. ; Zhang, L. ; He, T. ; Wang, H. ; Wan, J. ; Wang, X. ; Lu, Z. **Implicações Cardiovasculares de Resultados Fatais de Pacientes com Doença de Coronavírus 2019 (COVID-19).** JAMA Cardiol. 2020.

Zhou, F. ; Yu, T. ; Du, R. ; Fan, G. ; Liu, Y. ; Liu, Z. ; Xiang, J. ; Wang, Y. ; Song, B. ; Gu, X. ; et al. **Curso clínico e fatores de risco para mortalidade de pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 em Wuhan, China: Um estudo de coorte retrospectivo.** Lancet 2020, 395, 1054–1062.

Shi, S. ; Qin, M. ; Shen, B. ; Cai, Y. ; Liu, T. ; Yang, F. ; Gong, W. ; Liu, X. ; Liang, J. ; Zhao, Q. ; et al. **Associação de Lesão Cardíaca com Mortalidade em Pacientes Hospitalizados com COVID-19 em Wuhan, China.** JAMA Cardiol. 2020.

Ruan, Q. ; Yang, K. ; Wang, W. ; Jiang, L. ; Song, J. **Clinical preditores de mortalidade devido a COVID-19 com base em uma análise de dados de 150 pacientes de Wuhan, China.** Intensive Care Med. 2020, 46, 846-848.

Arentz, M. ; Yim, E. ; Klaff, L. ; Lokhandwala, S. ; Riedo, F.X. ; Chong, M. ; Lee, M. **Características e resultados de 21 pacientes criticamente enfermos com COVID-19 no estado de Washington.** JAMA 2020.

Wang, C.J. ; Ng, C.Y. ; Brook, R.H. **Response to COVID-19 em Taiwan: Big Data Analytics, New Technology, and Proactive Testing.** JAMA 2020.

Vaduganathan, M. ; Vardeny, O. ; Michel, T. ; McMurray, J.J.V. ; Pfeffer, M.A. ; Solomon, S.D. **Inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona em pacientes com Covid-19.** N. Engl. J. Med. 2020, 382, 1653–1659.

Guan, W.J. ; Ni, Z.Y. ; Hu, Y. ; Liang, W.H. ; Ou, C.Q. ; He, J.X. ; Liu, L. ; Shan, H. ; Lei, C.L. ; Hui, D.S.C. ; et al. **Características clínicas de Corona. 2020.**

Wang, D; Hu, B; Hu, C; Zhu, F; Liu, X; Zhang, J; Wang, Bi; Xiang, H; et al. **Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China.** 2020.