



Alterações eletrocardiográficas nos pacientes portadores da COVID-19

Electrocardiographic changes in patients with COVID-19

Cambios electrocardiográficos en pacientes con COVID-19

Eliano Atanázio Vieira¹, Sandra Maria Barroso Werneck Vilagra¹.

RESUMO

Objetivo: Reconhecer as alterações no eletrocardiograma nos pacientes portadores da COVID-19. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura em que foi realizado uma busca por trabalhos nas plataformas PubMed, Medline e DOAJ e um total de 25 artigos foram incluídos no trabalho científico após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. **Resultados:** Por meio dos estudos realizados foram observados que as principais alterações nos ECG dos enfermos foi a alteração do segmento ST, alargamento do complexo QRS, inversão da onda T, e alargamento do intervalo QTc, essas alterações estão relacionadas com o alto risco de arritmias. Além disso, o processo fisiopatológico está associado com o uso de medicamentos administrados, inflamação do próprio vírus e da resposta exacerbada do organismo na liberação de citocinas. **Considerações finais:** Em consideração, essas variações eletrocardiográficas são decorrentes da terapia medicamentosa instaurada, excesso de citocinas e inflamação direta do vírus, essas alterações implicam diretamente no prognóstico de cada paciente.

Palavras-chave: COVID-19, eletrocardiograma, alterações eletrocardiográficas.

ABSTRACT

Objective: To recognize changes in the electrocardiogram in patients with COVID-19. **Methods:** This is an integrative literature review in which a search was carried out on PubMed, Medline and DOAJ platforms and a total of 25 articles were included in the scientific work after applying the inclusion and exclusion criteria. **Results:** Through the studies carried out, it was observed that the main changes in the ECG of the patients were the alteration of the ST segment, widening of the QRS complex, inversion of the T wave, and widening of the QTc interval, these changes are related to the high risk of arrhythmias. In addition, the pathophysiological process is associated with the use of administered drugs, inflammation of the virus itself and the exacerbated response of the organism in the release of cytokines. **Final considerations:** In consideration, these electrocardiographic variations are due to the established drug therapy, excess cytokines and direct inflammation of the virus, these changes directly imply the prognosis of each patient.

Keywords: COVID-19, electrocardiogram, electrocardiographic changes.

RESUMEN

Objetivo: Reconocer cambios en el electrocardiograma en pacientes con COVID-19. **Métodos:** Se trata de una revisión integrativa de la literatura en la que se realizó una búsqueda en las plataformas PubMed, Medline y DOAJ y se incluyeron en el trabajo científico un total de 25 artículos después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** A través de los estudios realizados se observó que los principales cambios en el ECG de los pacientes fueron la alteración del segmento ST, ensanchamiento del complejo QRS,

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras - RJ.

inversión de la onda T y ensanchamiento del intervalo QTc, estos cambios están relacionados con el alto riesgo de arritmias. Además, el proceso fisiopatológico está asociado al uso de fármacos administrados, la inflamación del propio virus y la respuesta exacerbada del organismo en la liberación de citoquinas. **Consideraciones finales:** En consideración, estas variaciones electrocardiográficas se deben a la farmacoterapia establecida, exceso de citoquinas e inflamación directa del virus, estos cambios implican directamente el pronóstico de cada paciente.

Palabras clave: COVID-19, electrocardiograma, alteraciones electrocardiográficas.

INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19 iniciou na China, na cidade de Wuhan, no final de 2019 e se espalhou para diversos países que gerou uma série de infecções do trato respiratório (ISLAM KU, et al., 2020). O SARS-CoV-2 possui genoma Ácido Ribonucleico (RNA) e pertencem a família Coronaviridae. Além de possuírem alta replicação devido a sua organização genômica, eles dispõem de uma extensa mudança do quadro ribossomal por causa da expressão numerosa de genes não estruturais (CUI J, et al., 2019).

A interação do vírus com o hospedeiro acontece a partir da ligação da proteína viral com o receptor do hospedeiro *Angiotensin-Converting Enzime* (ACE2). A enzima conversora de angiotensina está presente em vários órgãos, dentre eles o pulmão e o coração. Esses receptores fornecem a entrada do vírus na célula do hospedeiro, promovendo principalmente infecção, atrofia e vasodilatação, resultando na injúria tissular (XU H, et al., 2019).

É importante saber como acontece a transmissão do SARS-CoV-2 entre os humanos, que no geral ocorre de três formas: spray de gotículas de curto alcance, fômites e aerossol de longo alcance. Isso sucede quando a pessoa infectada espirra ou até mesmo conversa com pessoas não infectadas de contato próximo ou quando a mesma não faz a higiene adequada das mãos logo após a utilização de um objeto (BOUROUBA L, 2020).

Apesar do foco da COVID-19 tenha sido no sistema respiratório, essa doença também pode causar uma série de complicações cardiovasculares com anormalidades eletrocardiográficas (LONG B, et al., 2020). Pesquisas especificaram miocardite, tamponamento cardíaco, padrão semelhante a Brugada, elevações transitórias do segmento ST, bem como os aparecimentos de alterações relacionadas à farmacoterapia (INCIARD RM, et al., 2020).

As arritmias cardíacas, tal como as bradiarritmias e as taquiarritmias, são frequentes nos pacientes hospitalizados infectados com o SARS-CoV-2, elas podem ser atribuídas a lesões miocárdicas ocasionadas pela tempestade inflamatória ou pela medicação administrada (ZEITLNGER M, et al., 2020).

Dessa forma, o objetivo dessa revisão de literatura foi analisar as principais alterações eletrocardiográficas nos pacientes com COVID-19 e suas causas.

MÉTODOS

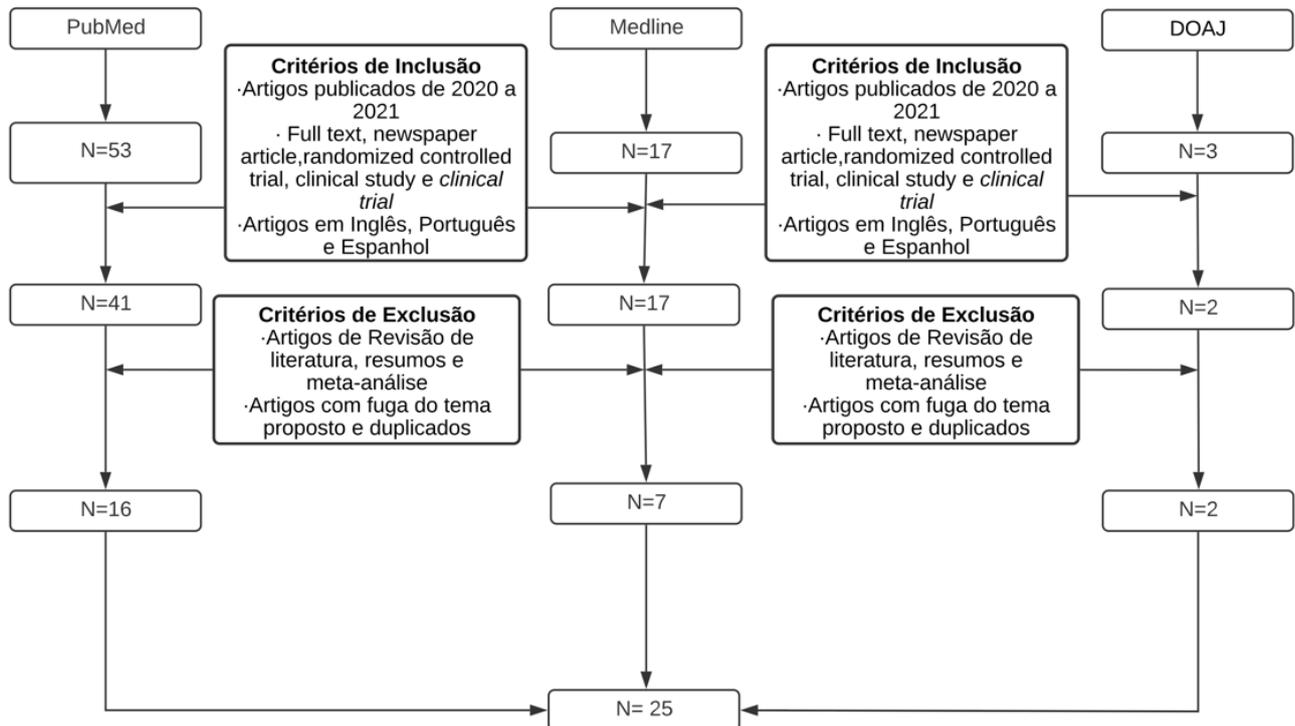
Trata-se de um estudo de revisão integrativa de literatura. As bases de dados utilizadas foram o National Library of Medicine (PubMed), Medline e Directory of Open Access Journal (DOAJ). A busca pelos artigos foi feita com os descritores 'COVID-19', 'electrocardiogram', 'electrocardiographic changes', utilizando o operador booleano 'AND'.

A revisão de literatura foi realizada nas seguintes etapas: estabelecimento do tema, critérios de elegibilidade, definição dos critérios de inclusão e exclusão, verificação das publicações nas bases de dados, exame das informações encontradas, análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados. Foram incluídos estudos nos anos de 2020 e 2021, nos idiomas inglês e russo, de acesso livre e artigos que são do tipo ensaio clínico e artigos originais. Foram excluídos artigos fora do tema e os duplicados.

RESULTADOS

A busca resultou em um total de 73 trabalhos. Foram encontrados 53 artigos na base de dados Pubmed, três artigos na base de dados DOAJ e 17 artigos na base de dados Medline. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 16 artigos no Pubmed, sete no Medline e dois no DOAJ, sendo que seis artigos foram retirados por estarem duplicados nas bases de dados Pubmed, Medline e DOAJ. Conforme representado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos nas bases de dados Pubmed, Medline e DOAJ.



Fonte: Vieira EA e Vilagra SMBW, 2023.

Os artigos selecionados foram avaliados os resultados e construído um quadro comparativo, na qual é composta pelo número de indivíduos abordados nos estudos, ano de publicação, tipo de estudo e principais achados conforme apresentado no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Caracterização do artigo de acordo com o autor do artigo, ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Autores (ano)	Estudo	Principais achados
Poterucha TJ, et al. (2021)	Coorte.	A troponina elevada juntamente com alteração do ECG leva ao paciente a um pior prognóstico.
Liaqat A , et al.(2021)	Ensaio clínico	COVID-19 leva à lesão, miocárdica em pacientes criticamente enfermos se apresentando com alterações do segmento ST e das enzimas cardíacas.
Matteucci A, et al. (2021)	Série de casos	As principais alterações encontradas nos pacientes infectados com COVID19 foram: aumento do complexo QRS e prolongamento do intervalo QT.
O'Connell TF, et al.(2021)	Coorte	A associação da hidroxicloroquina com azitromicina aumenta o intervalo QTc.
Becker ML, et al. (2021)	Coorte	A cloroquina não possui efeitos benéficos no tratamento da COVID-19 e aumenta o intervalo QTc substancialmente em altas doses.

Autores (ano)	Estudo	Principais achados
Uğurlu IB, et al. (2021)	Estudo observacional	A terapia tripla além de aumentar o intervalo QTc, aumenta o intervalo PR e a duração do complexo QRS concomitantemente.
González NT, et al. (2020)	Coorte	O dispositivo portátil reduz o risco de morte súbita devido ao monitoramento contínuo do intervalo QTc nos pacientes com COVID-19.
Angeli F, et al. (2020)	Série de casos	As anormalidades do ECG não dependem do comprometimento pulmonar, representam um início tardio de complicações cardiovasculares.
Samuel S, et al. (2020)	Estudo observacional	A incidência de arritmias nos pacientes pediátricos é maior que o esperado. O tratamento com hidroxicloroquina alarga o intervalo QTc.
Ramireddy A, et al. (2020)	Série de casos	Pacientes tratados com hidroxicloroquina ou azitromicina ou uma combinação de ambos, tiveram alterações significativas no intervalo QTc.
Moey MYY, et al. (2020)	Série de casos	Pacientes tiveram aumento significativo do intervalo QTc mesmo sem terem recebidos medicamentos que alterem esse intervalo.
Watson JA, et al. (2020)	Coorte	O estudo mostra a relação da concentração elevada da cloroquina com alta mortalidade.
Wang Y, et al. (2020)	Série de casos	Alterações do segmento ST foram as anormalidades mais comuns do ECG nos pacientes com COVID.
Regan W, et al. (2020)	Série de casos	Foi observado inversão da onda T nas derivações precordiais na metade dos pacientes internados.
Barman HA, et al. (2020)	Série de casos	O grau de severidade da infecção por Sars-CoV-2 mostrou depressão do segmento ST, inversão da onda T e presença de QRSf.
Vita A, F et al. (2020)	Série de casos	A comparação na realização do ECG na admissão do paciente no hospital com COVID19 e o paciente com doença respiratória por outros tipos de patógenos mostrou pouca diferença.
Pavri BB, et al. (2020)	Coorte	Pacientes com COVID-19 apresentam um intervalo PR prolongado ou até mesmo ausente, associado ao aumento da frequência cardíaca esses pacientes podem ter um desfecho desfavorável da doença.
Lanza GA, et al. (2020)	Série de casos	O bloqueio de ramo esquerdo foi a anormalidade mais significativa encontrada e que deve ser analisada com maior atenção.
Bergamaschi L, et al. (2020)	Série de casos	O ECG seriado pode identificar as alterações clínicas desfavoráveis no paciente com COVID-19.
Ryabykina G (2020)	Série de casos	Pacientes infectados com COVID-19 apresentam anormalidades no ECG com topografia no ventrículo direito, além disso apresentam alterações no intervalo QT, principalmente.
He J, et al. (2020)	Relato de caso	A alteração eletrocardiográfica foi relacionada a diferentes tipos de causas, dentre elas a miocardite aguda causada pelo SARS-CoV-2.
Secco GG, et al. (2020)	Série de casos	Hipotensão, arritmias e necessidade de inotrópicos durante a intubação podem levar à isquemia do miocárdio causando posteriormente o infarto com supra de ST.
Echarte-Morales J, et al. (2020)	Estudo observacional	Pacientes com tripla terapia não apresentam maior aumento do QTc em comparação aos que receberam terapia dupla.
Çap M, et al. (2020)	Série de casos	O uso de favipiravir promove alteração não significativa do intervalo QT.
Koc M, et al. (2020)	Série de casos	Cenários graves de infecção estão associadas a lesão do miocárdio alterando a corrente elétrica do coração.

Fonte: Vieira EA e Vilagra SMBW, 2023.

Dos 25 artigos selecionados, 14 são séries de casos, seis são coorte, três são estudos do tipo observacional, um relato de caso e um ensaio clínico. Dos textos elegidos, um observou que o aumento da troponina juntamente com algum tipo de alteração do eletrocardiograma (ECG) há relação com o prognóstico do paciente. Oito mostraram que o tratamento com hidroxicloroquina, azitromicina, cloroquina, favipiravir, ritonavir ou levofloxacino leva ao prolongamento do intervalo QT ou do segmento PR. Um revelou que a

infecção pode alterar o segmento ST e as enzimas cardíacas. Cinco apontaram aumento da duração do complexo QRS. Um apontou que a monitorização do ECG com dispositivo portátil reduz a morte súbita do paciente. Um mostrou que as complicações cardíacas são tardias nos pacientes infectados. Outro estudo observou que as alterações do segmento ST são bem comuns. Um estudo expos que a inversão da onda T pode estar presente nas derivações precordiais. Um estudo apresentou que o bloqueio de ramo esquerdo (BRE) pode estar presente, outra dissertação salientou que o ECG seriado pode ajudar no prognóstico do paciente. Dois estudos apontaram que a alteração do ECG teve várias causas dentre elas a miocardite. Por fim, um trabalho evidenciou que o uso do favipiravir não causa alterações significativas comparado aos outros antivirais e o seguinte trabalho evidenciou que a terapia tripla de não causa tantas alterações comparado aos que receberam dupla terapia.

DISCUSSÃO

Dados recentes da pandemia da COVID-19 descrevem como o vírus pode afetar o sistema cardiovascular e se manifestar de diversas formas, incluindo arritmias, miocardites, IC e a Síndrome de Takotsubo (ST). O dano ao sistema cardiovascular é provavelmente multifacetado e pode ser causado por uma variedade de fatores, incluindo um desequilíbrio entre pressão alta e baixa reserva cardíaca, inflamação sistêmica, trombogênese e até mesmo danos diretos causados pelo vírus. Esse dano relacionado a COVID-19 ao sistema cardiovascular afeta principalmente pacientes com DCV preexistente ou idade avançada, hipertensão ou diabetes (ANGELI F, et al., 2020).

Pacientes com DCV (doença da artéria coronária, cardiomiopatias e doença cerebrovascular) também correm o risco de desenvolver formas graves da doença e complicações cardiovasculares e são classificados como pertencentes ao grupo de alto risco. Cerca de 80% dos pacientes com uma versão grave da doença apresentam algum tipo de comorbidade (KOC M, et al., 2020). As comorbidades mais comuns foram hipertensão (17,7%), diabetes mellitus (8,6%) e DCV (5,4%), de acordo com uma meta-análise recente que incluiu oito estudos da China e 46.248 pacientes infectados. Foram avaliados apenas pacientes com COVID-19 que haviam sido hospitalizados e constataram que a prevalência de hipertensão (31,2%), DCV (19,6%) e diabetes (10,1%) foi maior. Isso confirma que as pessoas com essas condições têm a forma mais grave da doença e requerem mais hospitalização (KOC M, et al., 2020).

Esses pacientes evoluíram para níveis mais elevados de hipóxia e maior necessidade de internação por UTI. Existe uma relação semelhante entre a idade avançada e a forma grave da doença. Nesses estudos, os pacientes com condições mais graves tinham uma idade mediana que variou de 42 a 64 anos (64 vs 51,5). Além disso, a média de idade foi maior nos pacientes na UTI e com hipoxemia (WU TC, et al., 2020).

Nos dias de hoje tem se discutido bastante sobre a terapia a ser usada nos pacientes infectados com o SARS-CoV-2. No entanto, o tratamento tem surtido efeitos não desejados. Nos estudos obtidos, foram feitos ECG de 12 derivações em cada paciente antes de iniciar a terapia, a fim de comparação (KOC M, et al., 2020). Vale destacar que as manifestações cardíacas podem estar associadas com a insuficiência respiratória, inflamação do próprio vírus, lesão indireta da resposta inflamatória do organismo e lesão decorrente da terapia medicamentosa que se refletem no eletrocardiograma de maneiras distintas (O'CONNELL TF, et al., 2021).

Durante a avaliação eletrocardiográfica foi definido que o complexo QRS > 120ms é considerado prolongamento, a derivação usada para aquisição de resultados foram V5, no estudo realizado notou-se o aparecimento do fragmentado QRSf em 12% dos pacientes, ele é um preditor de fibrose miocárdica e está presente principalmente nos pacientes com infarto agudo do miocárdio, isso significa que esse tipo de alteração mostrou algum grau de isquemia no músculo cardíaco. Por outro lado, outras pesquisas evidenciaram que a mudança morfológica do complexo QRS foi mínima e mais frequente nos pacientes que apresentavam Bloqueio Fascicular Anterior Esquerdo (LAFB) (O'CONNELL TF, et al., 2021). Outra variação que tem se discutido é a do intervalo QT, esse intervalo mede a duração de toda a sístole ventricular e deve ser corrigido de acordo com a frequência cardíaca utilizando a fórmula de Bazett. O valor de normalidade nos

homens é de até 440ms e nas mulheres até 460ms, valor acima dos 500ms está relacionado à maior chance de arritmias polimórficas como a de Torsades de Pointes (YAO X, et al., 2020). Nos pacientes pediátricos foi observado aumento do intervalo QTc mais do que o esperado, mas as arritmias graves não são comuns com o uso da hidroxicloroquina, azitromicina ou a associação de ambos (RAMIREDDY A, et al., 2020).

Um trabalho realizado no Beaumont Hospital evidenciou que os pacientes internados que foram tratados com hidroxicloroquina teve aumento mínimo do intervalo QTc em comparação com a terapia dupla na qual foi usada hidroxicloroquina/azitromicina, o aumento do QTc nesses pacientes não aumenta demasiadamente o risco de arritmias ventriculares, como Torsades Pointes (BECKER ML, et al., 2021). No entanto, outra pesquisa percebeu que a elevação do QTc com a terapia dupla é mais crítica, por isso foi sugerido a monitorização dos enfermos durante tratamento (MOEY MYY, et al., 2020).

Outrossim, um trabalho mostrou que a combinação da cloroquina com azitromicina aumentou o intervalo QTc com ou sem a agregação do ritonavir/lopinavir, foi considerado QTc>500ms e ou aumento de 30ms da linha de base para alto risco de arritmia (ÇAP M, et al., 2020). A ação dos medicamentos mencionados na fisiologia do coração não é totalmente conhecida, porém a tese estudada exibiu que os medicamentos atuam nos canais de sódio-potássio, KNCH2-HERG-K+, alterando o potencial de ação da célula cardíaca (WU TC, et al., 2020).

Em alguns países a terapia com o antiviral Favipiravir foi considerada segura pois não modifica significativamente o intervalo QTc. Um estudo de pequena escala comparou um grupo de enfermos que recebeu a associação de hidroxicloroquina/favipiravir e os que só receberam favipiravir, no primeiro grupo foi observado aumento do QTc enquanto que no segundo grupo foi percebido pouca a variação nesse intervalo. A conclusão do estudo foi que ao antiviral pareceu ser seguro enquanto for utilizada sozinha, a hidroxicloroquina prolonga a despolarização ventricular por meio dos canais de potássio aumentando o risco de arritmias (KARIYANNA PT, et al., 2020).

Além disso, pacientes contaminados com o vírus e que possuem fatores de risco para doenças cardiovasculares (diabetes, dislipidemia, história familiar, entre outros) apresentam maiores chances de lesão miocárdica. A elevação do segmento ST nesses enfermos ocorre principalmente nos mais críticos, foi observado infradesnivelamento do segmento ST anteroseptal com maior frequência, seguida de inversão da onda T anteroseptal e supradesnivelamento do segmento ST também na parede anteroseptal (MATTEUCCI A, et al., 2021).

A alteração nesse segmento sugere que o músculo do coração está sofrendo isquemia, o principal mecanismo dessa falta de suprimento é a hipóxia devido à insuficiência respiratória nos pacientes mais críticos. A disfunção endotelial e o excesso de citocinas durante a tempestade inflamatória que podem levar à apoptose ou necrose das células miocárdicas agravando o processo isquêmico também são fatores que levam ao dano miocárdico. Em pacientes pediátricos foi visto a inversão da onda T nas derivações precordiais, essas inversões foram transitórias e se modificaram juntamente com a elevação das enzimas cardíacas. Isso significa que durante a internação desses enfermos houve uma a injúria cardíaca (BARMAN HA, et al., 2020).

Ao descrever as alterações no ECG um trabalho identificou o tipo de modificação que foi chamado de 'sinais de estresse do ventrículo direito', esses sinais surgiram no final da primeira semana de internação e depois regrediram, que consiste no padrão S1Q3T3 semelhante ao do tromboembolismo pulmonar, diante desse quadro há grande suspeita de trombose de grandes e pequenos vasos. O estresse ocorre a musculatura do VD pois não suporta pressões altas, o infectado com SARS-CoV-2 pode apresentar grau de comprometimento pulmonar muito grave gerando fibrose que dificulta o fluxo sanguíneo para o parênquima pulmonar aumentando a pressão da artéria pulmonar (HE J, et al., 2020).

Ademais, resultados laboratoriais foram obtidos nos enfermos e foram concluídos que quanto maior for a elevação de troponina nesses pacientes, maior é o risco de vida. Por que o aumento de troponina também está associado às arritmias supraventriculares, como a fibrilação atrial e flutter atrial. O estudo concluiu que várias causas podem precipitar essas arritmias, como a miocardite causada pelo próprio vírus, por seguinte a coagulopatia que pode causar trombose da coronária e pôr fim a cardiomiopatia de estresse por conta do

grande processo inflamatório. Logo, o aumento do marcador de necrose miocárdica não significa necessariamente IAM, no paciente com resposta inflamatória sistêmica a lesão cardíaca pode estar associada a miocardite aguda que também haverá alteração do ECG (POTERUCHA TJ, et al., 2021).

Após a elaboração de um projeto feito em um hospital na Itália foi evidenciado que as alterações descritas acima ocorrem tardiamente no hospitalizado, na coorte o tempo médio para o aparecimento das anormalidades era de 20 a 30 dias do início dos sintomas ou até mesmo antes da alta hospitalar, as respostas para essa questão não foram elucidadas (SAMUEL S, et al., 2020). Por isso houve uma necessidade de acompanhamento mais rigoroso, Bergamaschi L et al desenvolveram uma pesquisa que avaliava o ECG seriado de cada paciente admitido no hospital, foram feitos ECG com 12 derivações na admissão do enfermo e outro 7 dias após a internação, foi constatado principalmente alterações do intervalo QTc e do segmento ST (RYABYKINA G, 2020).

Outro método de avaliação foi com o dispositivo portátil KardiaMobile 6 L, o objetivo desse estudo foi analisar sobretudo o intervalo QTc nos doentes que fazia uso de cloroquina, hidroxicloroquina, azitromicina, ritonavir/lopinavir individualmente ou em conjunto, verificou-se mudanças morfológicas nesse segmento que poderiam levar ao risco de arritmias, logo a investigação minuciosa desses pacientes em tratamento é de extrema importância para evitar desfechos desfavoráveis no prognóstico (ANGELI F, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia pegou toda população de surpresa, com isso a comunidade científica tem trabalhado arduamente para compreender a associação entre a infecção viral e a injúria cardíaca que tem piorado o prognóstico dos infectados. Pacientes que eram submetidos à terapia medicamentosa foi observado modificações do ECG de cada um, as principais transformações foram no complexo QRS, segmento ST, e intervalo QTc, além disso essas variações não ocorreram só por conta da terapia instaurada, mas também foi causada pela própria inflamação do vírus e do excesso de citocinas geradas pelo organismo. É importante ressaltar que a conscientização dos profissionais se faz necessária para traçar um tratamento adequado e consciente dos prognósticos, uma vez que promove melhoria a qualidade de vida e adesão ao tratamento.

REFERÊNCIAS

1. ANGELI F, et al. Electrocardiographic features of patients with COVID-19 pneumonia. *Eur J Internal Medicine*, 2020; 78; 101-106.
2. BARMAN HA, et al. The effect of the severity COVID-19 infection on electrocardiography. *Am J Emerg Med*, 2020; S0735-6757(20): 30889-5.
3. BECKER ML, et al. QTc Prolongation in COVID-19 Patients Using Chloroquine. *Cardiovasc Toxicol*, 2021; 21(4): 314-321.
4. BERGAMASCHI L, et al. The value of ECG changes in risk stratification of COVID-19 patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2021; 26(3): e12815.
5. BOUROUBA L. Turbulent gas clouds and respiratory pathogen emissions: potential implications for reducing transmission of COVID-19. *JAMA*, 2020; 323(18): 1837-1838.
6. ÇAP M, et al. The effect of favipiravir on QTc interval in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *J Electrocardiol*, 2020; 63: 115-119.
7. CUI J, et al. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses *Nat Rev Microbiol*, 2019; 17(3): 181-92.
8. ECHARTE MJ, et al. Effect of hydroxychloroquine, azithromycin and lopinavir/ritonavir on the QT corrected interval in patients with COVID-19. *J Electrocardiol*, 2021; 64: 30-35.
9. GONZÁLEZ NT, et al. QT interval measurement with portable device during COVID-19 outbreak. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2020; 30: 100644.
10. HE J, et al. Characteristic Electrocardiographic Manifestations in Patients with COVID-19. *Can J Cardiol*, 2020; 36(6): 966.e1-966.e4.
11. INCIARD RM, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 2020; 5(7): 819-824.
12. ISLAM KU e IQBAL J. An Update on Molecular Diagnostics for COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020;10:560616.

13. KARIYANNA PT, et al. A Systematic Review of COVID-19 and Myocarditis. *Am J Med Case Rep*, 2020; 8 (9): 299-305.
14. KOC M, et al. Disease Severity affects ventricular repolarization parameters in patients with COVID-19. *ABC Cardiol*, 2020; 115(5): 907-913.
15. LANZA GA, et al. Electrocardiographic findings at presentation and clinical outcome in patients with SARS-CoV-2 infection. *Europace*, 2021; 23(1): 123-129.
16. LIAQAT A, et al. Evaluation of myocardial injury patterns and ST segment changes in critical and non-critical patients with coronavirus-19 disease. *Sci Rep*, 2021; 11(1): 4828.
17. LONG B, et al. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*, 2020; 38(7): 1504-1507.
18. MATTEUCCI A, et al. Electrocardiographic modifications and cardiac involvement in COVID-19 patients: results from an Italian cohort. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2021; 22(3): 190-196.
19. MOEY MY, et al. Electrocardiographic Changes and Arrhythmias in Hospitalized Patients With COVID-19. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020; 13(10): e009023.
20. O'CONNELL TF, et al. Hydroxychloroquine/Azithromycin Therapy and QT Prolongation in Hospitalized Patients with COVID-19. *JACC Clin Electrophysiol*, 2021; 7(1): 16-25.
21. PAVRI BB, et al. Behavior of the PR interval with increasing heart rate in patients with COVID-19. *Heart Rhythm*, 2020; 17(9): 1434-1438.
22. POTERUCHA TJ, et al. Admission Cardiac Diagnostic Testing with Electrocardiography and Troponin Measurement Prognosticates Increased 30-Day Mortality in COVID-19. *J Am Heart Assoc*, 2021; 10(1): e018476.
23. RAMIREDDY A, et al. Experience With Hydroxychloroquine and Azithromycin in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. *J Am Heart Assoc*, 2020; 9(12): e017144.
24. REGAN W, et al. Electrocardiographic Changes in Children with Multisystem Inflammation Associated with COVID-19: Associated with Coronavirus Disease 2019. *J Pediatr*, 2021: S0022-3476(20): 31542-0.
25. RYABYKINA G. Alterações do eletrocardiograma na infecção por COVID-19. *Cardiologia*, 2020; 60:16-22.
26. SAMUEL S, et al. Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with PCR-positive SARS-CoV-2 infection, including drug-induced changes in the corrected QT interval. *Heart Rhythm*, 2020; 17(11): 1960-1966.
27. SECCO GG, et al. Invasive strategy for COVID patients presenting with acute coronary syndrome: The first multicenter Italian experience. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021; 97(2): 195-198.
28. UĞURLU IB, et al. Effect of triple antimicrobial therapy on electrocardiography parameters in patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *Anatol J Cardiol*, 2021; 25(3): 184-190.
29. VITA A, et al. Electrocardiographic Findings and Clinical Outcome in Patients with COVID-19 or Other Acute Infectious Respiratory Diseases. *J Clin Med*, 2020; 9(11): 3647.
30. WANG W e J WEI. Update understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019 nCov) in Wuhan, China. *J Med Virol*, 2020; 92(4): 441-447.
31. WANG Y, et al. Electrocardiogram analysis of patients with different types of COVID-19. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2020; 25(6): 12806.
32. WATSON JA, et al. Concentration-dependent mortality of chloroquine in overdose. *Elife*, 2020; 8: e58631.
33. WU TC, et al. QT Interval Control to Prevent Torsades de Pointes during Use of Hydroxychloroquine and/or Azithromycin in Patients with COVID-19. *Arq Bras Cardiol*, 2020; 114(6): 1061-1066.
34. XU H, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCov on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*, 2020; 12: 8.
35. YAO X, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*, 2020; 71(15): 732-739.
36. ZEITLNGER M, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antiviral agents used to treat SARS-CoV-2 and their potential interaction with drugs and other supportive measures: a comprehensive review by the PK/PD of anti-infectives study Group of the European Society of antimicrobial agents, 2020; 59(10): 1195-1216.