



**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE (UNESC)
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA (PROACAD)
DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA (PPGSCoI)
[MESTRADO PROFISSIONAL]**

LUIZ HUMBERTO MAROCHI

**IMPACTO DA INFECÇÃO AGUDA POR COVID 19 NA FUNÇÃO CARDÍACA NO
LONGO PRAZO E A RELEVÂNCIA PARA A SAÚDE COLETIVA**

CRICIÚMA

2023

Luiz Humberto Marochi

**IMPACTO DA INFECÇÃO AGUDA POR COVID 19 NA FUNÇÃO CARDÍACA NO
LONGO PRAZO E A RELEVÂNCIA PARA A SAÚDE COLETIVA**

Projeto de dissertação submetido para aprovação no exame de qualificação do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva [Mestrado Profissional] da Universidade do Extremo Sul Catarinense.

Orientador(a): Prof. Dr. Joni Márcio de Farias

CRICIÚMA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

M354i Marochi, Luiz Humberto.

Impacto da infecção aguda por COVID-19 na função cardíaca no longo prazo e a relevância para a saúde coletiva / Luiz Humberto Marochi. - 2023.

49 p. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Criciúma, 2023.

Orientação: Luciane Bisognin Ceretta.

1. COVID-19 - Complicações e sequelas. 2. Troponina. 3. Peptídeo natriurético encefálico. 4. Miocárdio - Doenças. 5. Biomarcadores. I. Título.

CDD 23. ed. 614.58

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101
Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC

RESUMO

Introdução: Durante a pandemia de COVID-19, estudos revelaram que a presença de elevação sérica de determinados biomarcadores se associava a uma evolução clínica desfavorável, principalmente durante a fase aguda daqueles acometidos pela forma grave da doença. A atividade e presença de biomarcadores, dosadas através das análises laboratoriais, são capazes de auxiliar na detecção, na quantificação da gravidade, na estratificação prognóstica e na tomada de decisões terapêuticas de diversas patologias em todos os níveis de saúde, em especial na saúde coletiva. Em relação ao sistema cardiovascular é notável a importância de biomarcadores, em especial a Troponina e o Peptídeo natriurético cerebral (BNP e NT pró-BNP) que, quando elevados na corrente sanguínea, são cruciais para o manejo de inúmeras condições clínicas. **Objetivo:** Avaliar a relação entre biomarcadores elevados devido à infecção pelo COVID 19 e possíveis danos permanentes no músculo cardíaco. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática incluindo estudos com desenhos de ensaios controlados randomizados elegíveis (ECR) e/ou ensaios clínicos controlados (ECC). **Participantes:** Adultos com diagnóstico e tratamento para a COVID-19 e avaliação dos biomarcadores cardíacos durante a fase aguda da infecção por COVID-19, com sintomas ou não, sem alterações estruturais ou funcionais prévias relacionados ao aparelho cardiovascular e que, após o mínimo de 30 dias, obtiveram avaliação estrutural cardíaca através de exames de imagem, seja o ecocardiograma ou a ressonância magnética cardíaca. A estratégia de busca foi nas bases de dados eletrônicas: *Medline, Cochrane Library, Embase e LILAC*. A metodologia da revisão e seleção dos estudos foi por pares e a qualidade metodológica dos ensaios selecionados foi avaliada usando os critérios descritos no *Cochrane Handbook* e a escala de *risk of bias tool 2.0*. **Resultados:** Os encontrados não foram robustos ao buscar a associação entre a elevação de biomarcadores cardíacos secundárias ao COVID-19 e a presença de sequelas cardíacas tardias. **Conclusão:** Tendo em vista a baixa relação custo-efetividade para adotar tal estratégia de rastreio, torna-se injustificável a realização rotineira no Sistema Único de Saúde, sendo mais adequada e menos onerosa a adoção de estratégias de promoção a saúde, atenção individualizada, abordagem terapêutica multidisciplinar, vigilância clínica frequente e

avaliação especializada quando afetados pelo COVID-19, reduzindo os prejuízos causados ao aparelho cardiocirculatório, minimizando os gastos com exames na saúde pública e melhorando a eficácia na saúde coletiva com práticas de cuidado.

Palavras-chave: Biomarcadores; Troponina; BNP; Injúria do miocárdio no longo prazo; COVID-19.

2023

ABSTRACT

During the COVID-19 pandemic, studies revealed that the presence of serum elevation of certain biomarkers was associated with an unfavourable clinical evolution, especially during the acute phase of those affected by the severe form of the disease. The activity and presence of biomarkers, measured through laboratory analyses, can assist in the detection, quantification of severity, prognostic stratification and therapeutic decision-making for various pathologies at all levels of health, especially in public health. In relation to the cardiovascular system, the importance of biomarkers is notable, especially Troponin and Brain Natriuretic Peptide (BNP and NT pro-BNP) which, when elevated in the bloodstream, are crucial for the management of numerous clinical conditions. Objective: To evaluate the relationship between elevated biomarkers due to COVID 19 infection and possible permanent damage to the heart muscle. Methodology: This is a systematic review including studies with eligible randomized controlled trial (RCT) and/or controlled clinical trial (RCT) designs. Participants: Adults diagnosed and treated for COVID-19 and assessment of cardiac biomarkers during the acute phase of COVID-19 infection, with symptoms or not, without previous structural or functional changes related to the cardiovascular system and who, after a minimum of after 30 days, cardiac structural assessment was obtained through imaging tests, either echocardiogram or cardiac magnetic resonance. The search strategy was in electronic databases: Medline, Cochrane Library, Embase and LILAC. The review and selection methodology of studies was carried out by peers and the methodological quality of the selected trials was assessed using the criteria described in the Cochrane Handbook and the risk of bias tool 2.0 scale. Results: The findings were not robust when seeking the association between the elevation of cardiac biomarkers secondary to COVID-19 and the presence of late cardiac sequelae. Conclusion: in view of the cost-effectiveness ratio for adopting such strategy, it becomes unjustifiable to perform it routinely in the Unified Health System of Brazil (SUS) , and it is more appropriate and less costly to adopt health promotion strategies, individualized attention, multidisciplinary therapeutic approach, frequent clinical surveillance and specialized assessment when affected by COVID- 19, reducing

damage caused to the cardiocirculatory system and minimizing spending on public health exams and better effectiveness in collective health with care practices.

Key Words: Biomarkers; Troponin; BNP; Long-term myocardial injury; COVID-19.

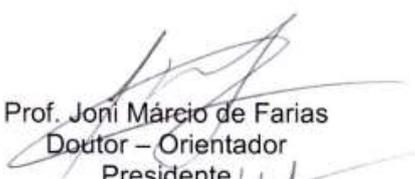
LUIZ HUMBERTO MAROCHI

**IMPACTO DA INFECÇÃO AGUDA POR COVID 19 NA FUNÇÃO CARDÍACA
A LONGO PRAZO E A RELEVÂNCIA PARA A SAÚDE COLETIVA**

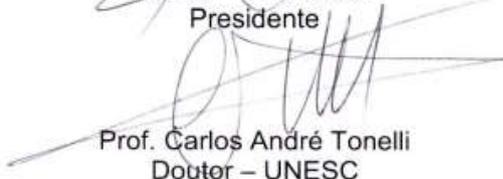
Esta dissertação foi julgada e aprovada para obtenção do Grau de Mestre em Saúde Coletiva no Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (Mestrado Profissional) da Universidade do Extremo Sul Catarinense.

Criciúma, 01 de dezembro de 2023.

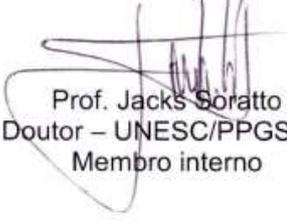
BANCA EXAMINADORA



Prof. Joni Márcio de Farias
Doutor – Orientador
Presidente



Prof. Carlos André Tonelli
Doutor – UNESC
Membro externo



Prof. Jacks Soratto
Doutor – UNESC/PPGSCol
Membro interno

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UNESC	Universidade do Extremo Sul Catarinense
SDRA	Síndrome da disfunção respiratória aguda
OMS	Organização Mundial da Saúde
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptidase (Peptídeo Natriurético Cerebral)</i>
SUS	Sistema único de Saúde
COVID-19	Coronavirus Disease (Doença do Coronavírus)
SARS Cov-2	Síndrome de angústia respiratória severa pelo coronavírus 2
SGL	Strain Longitudinal Global
VO2	Consumo de Oxigênio
PPGSCOL	Programa de pós-graduação em saúde coletiva
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ESP	Emergência de saúde pública
APS	Atenção primária de saúde
FE	Fração de ejeção
VDF	Volume diastólico final
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
DAC	Doença arterial coronariana
AHA	American heart association

ESC	European society of cardiology
ECR	Ensaio clínico randomizado
ECC	Ensaio clínico controlado

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO / FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	10
2 JUSTIFICATIVA	17
3 OBJETIVOS	198
3.1 OBJETIVO GERAL.....	208
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.8
4 HIPÓTESES	19
5 MÉTODOS	20
5.1 DESENHO DO ESTUDO.....	20
5.2 DEFINIÇÃO DE SEQUELA CARDÍACA.....	20
5.3.DEFINIÇÃO DOS VALORES DE REFERÊNCIA DOS BIOMARCADORES.....	20
5.4 POPULAÇÃO EM ESTUDO	21
5.4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	21
5.4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	21
5.5 VARIÁVEIS	22
5.6 COLETA DE DADOS	22
5.6.1 PROCEDIMENTOS E LOGÍSTICA	22
5.6.2 INSTRUMENTOS PARA COLETA DA DE DADOS	23
5.7 SÍNTESE DE DADOS.....	23
5.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	24
6 RESULTADOS	25
7. TABELAS	26
8. DISCUSSÃO	35
9. LIMITAÇÕES	40
10. CONCLUSÃO	41
11. REFERÊNCIAS	43

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos dias de dezembro de 2019, a doença do coronavírus (COVID 19), causada por uma severa síndrome de disfunção respiratória aguda (SDRA) pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), foi identificada na região de Wuhan, na China. A partir desta data a doença tomou dimensões e proporções globais, levando a organização mundial de saúde (OMS) decretar tal situação, no dia 11 de março de 2020, uma pandemia mundial de grandes proporções (1). Até o final do mês de Julho de 2023, já foram contabilizadas aproximadamente 670 milhões pessoas afetadas pela doença, causando mais de 6,6 milhões de mortes a ela relacionadas, representando o maior desafio médico das últimas décadas (2) (3) .

Apesar de o vírus afetar principalmente o sistema respiratório, complicações cardiovasculares são também muito comuns (4). Estudos têm demonstrado desfechos piores em pacientes acometidos pelo SARS-CoV-2 que apresentam biomarcadores cardíacos elevados, em especial a Troponina Ultrassensível e os peptídeos natriuréticos cerebrais (BNP e NT pró-BNP), apontando a necessidade de uma estratificação e acompanhamento dos pacientes infectados (5).

Os peptídeos natriuréticos cerebrais (BNP e NT pró-BNP) são primariamente sintetizados no coração e regulados a partir do estresse causado pela sobrecarga volumétrica e/ou de pressão nas células miocárdicas. A quantificação laboratorial do BNP e de seu precursor - o NT pró-BNP - é amplamente utilizada no diagnóstico diferencial de dispneia e na estratificação do risco do insuficiência cardíaca a longo prazo decorrentes de diferentes patologias que acometem o sistema cardiorrespiratório (6).

A Troponina é uma proteína associada ao músculo cardíaco que é liberada pela circulação sanguínea durante uma injúria das células cardíacas, sendo utilizada, portanto, na detecção de injúria miocárdica aguda em casos com infarto, inflamações do músculo cardíaco, infecções (sepse), arritmias, embolia, além de outras causas (6).

O principal mecanismo subjacente à SDRA decorrente do COVID 19, está relacionado à ligação da glicoproteína de superfície viral (denominada glicoproteína

da espícula) à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA) - o receptor mais abundante nas células epiteliais alveolares do tipo II nos pulmões (pneumócitos), nos macrófagos, nas células perivasculares e no coração (cardiomiócitos) - permitindo assim a entrada e a consequente proliferação do vírus (1). Esse processo pode levar a inúmeras complicações, como danos nas células miocárdicas, disfunção endotelial e microvascular além de instabilidade de placas ateroscleróticas e infarto do miocárdio (2).

A elevação nos níveis de biomarcadores cardíacos (BNP, NT pró-BNP e Troponina) refletem uma quantidade excessiva de inflamação, carga viral, tempestade de citocinas e processos aterotrombóticos, que podem ser causadores de danos cardíacos diretos e indiretos o que demonstra a relevância destes parâmetros com informações importantes não somente na fase aguda, mas também na quantificação do risco de mortalidade a longo prazo após a infecção por COVID 19 (7).

A literatura já tem bem estabelecido a importância prognóstica da Troponina e a sua relação com desfechos desfavoráveis nos pacientes com doenças pulmonares obstrutivas crônicas (DPOC) (8), com insuficiência renal (9), de pacientes críticos (10) e até mesmo em corredores de ultramaratona (11) (12). Na pandemia do ano de 2009, causada pela infecção do vírus H1N1, pacientes que apresentaram elevação da troponina sérica tiveram piores desfechos, além de documentada dilatação dos ventrículos do coração e injúria das células cardíacas, o que explica potencial causa de morte (13).

Na infecção aguda por COVID-19, o potencial preditivo da Troponina para a severidade da doença foi evidenciado em várias revisões (14). Pacientes com níveis baixos ou indetectáveis de troponina obtiveram mortalidade inferior aos que apresentaram elevação maiores. Similarmente, os níveis de BNP e NT pró-BNP progressivamente aumentaram em pacientes que apresentaram evolução desfavorável da doença quando comparados àqueles com baixos ou estáveis níveis e do biomarcador no momento da alta hospitalar (15).

A Troponina e o Peptídeo natriurético cerebral comportam-se como fatores de risco independentes de evolução clínica desfavorável, da falha na assistência ventilatória,

do tempo de permanência em UTI e do aumento de mortalidade intra-hospitalar e após a alta hospitalar. Além disso, possuem papel extremamente relevante no seguimento dos pacientes com fatores de risco cardiovasculares, em especial a diabetes (DM2) e a hipertensão arterial (HAS). (16)

A injúria miocárdica, refletida nas elevadas concentrações de Troponina e BNP, são amplamente descritas nos estágios agudos da infecção pelo Sars-cov-2. Além disso, dilatações do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito foram identificadas em exames de ecocardiograma dos pacientes acometidos agudamente pela doença. (17). Considerando que a maior parcela dos pacientes se recupera da doença, o entendimento sobre as consequências tardias no músculo cardíaco é de extrema relevância.

Estudos utilizando ressonância cardíaca e ecocardiograma revelam anormalidade cardíacas estruturais e funcionais mesmo após a recuperação do COVID 19. Entretanto, limitam-se pelo curto intervalo entre o diagnóstico da doença e a sua recuperação (26 a 140 dias), o que pode não ser suficiente para a recuperação do músculo cardíaco (4). Um estudo de coorte italiano, que avaliou prospectivamente 160 pacientes acometidos por COVID 19 e que apresentaram algum tipo de manifestação cardiológica durante a infecção aguda, observou que, em 150 desses, ainda eram encontrados algum tipo de sintoma após 5 meses da resolução da infecção, os mais comuns foram a dispnéia, a fadiga e a dor no peito (17).

Em um estudo com tempo médio de 5 meses de seguimento, realizou-se ecocardiograma seriados que evidenciaram alterações morfológicas e funcionais em ambos os ventrículos miocárdicos - notadamente dilatações, aumento da pressão da circulação pulmonar e disfunção sistólica e/ou diastólica, sugerindo a presença de sequelas cardíacas cinco meses após a remissão da infecção por COVID-19. Tais impactos envolvendo alterações estruturais em ambos os ventrículos se mostraram em concordância com os marcadores de inflamação, independentemente da idade, sexo e da presença de comorbidades. Os autores especulam que as disfunções do ventrículo direito atribuam-se principalmente às alterações hemodinâmicas e de pressão pulmonares, enquanto as do ventrículo esquerdo ocorreram

predominantemente em concordância com o status inflamatório exuberante relacionados à infecção (17).

Outra avaliação prospectiva, publicada em 2022 por Sabanoglu et al, demonstrou que a mortalidade após 1 ano em pacientes acometidos pelo COVID 19, foi estatisticamente significativa em pacientes que apresentavam elevações nos níveis de NT – Pro BNP e Troponina no momento da admissão hospitalar nas infecções por COVID (18).

Standl e colaboradores, em análises direcionais, sugeriram um aumento na incidência de insuficiência cardíaca e na necessidade de vigilância ostensiva dos pacientes recuperados da infecção por COVID 19. Segundo os autores, rastreios periódicos por sinais e sintomas de insuficiência cardíaca devem ser encorajados, já que em pacientes que apresentaram elevação de marcadores de injúria miocárdica durante a infecção aguda a ocorrência de tal patologia se mostrou significativamente relevante (19). Motloch et al alertou que em pacientes com elevação dos níveis de Troponina no momento da admissão de internação hospitalar por COVID 19, a mortalidade após um ano da primo infecção por causas cardíacas foi notadamente maior (20).

Baseado em outros estudos envolvendo pacientes com miocardites recuperadas, infarto do miocárdico do tipo 2 (desbalanço entre oferta e demanda) e demais injúrias cardíacas agudas, é esperado que muitos pacientes tenham algum tipo de sequela decorrente de tais afecções, assim como declínio da capacidade funcional, anormalidades cardíacas subclínicas ou estruturais. Mesmo os pacientes com recuperação ostensiva da função miocárdica, ainda assim espera-se maior incidência de doença arterial coronariana, fibrilação atrial e arritmias ventriculares (21).

Após a infecção respiratória aguda, poderá advir uma síndrome da tempestade de citocinas levando à inflamação, necrose e apoptose de miócitos cardíacos. Consequências de longo prazo no sistema cardiovascular relacionadas as COVID 19 precisarão ser monitoradas para garantir que não haja uma tempestade ou uma “segunda onda” de danos no miocárdio, (22).

O comprometimento miocárdico e a miocardite imunológica são importantes manifestações graves da infecção por COVID-19, portanto a Troponina, que é um bom biomarcador de lesão miocárdica, pode ter um bom fator prognóstico para a gravidade da COVID-19 (23).

Uma condição frequentemente discutida é a síndrome do *COVID longo*, que se desenvolve após a resolução da infecção aguda. Essa condição é reconhecida como um amplo espectro de sintomas que os pacientes podem desenvolver após 4 semanas ou mais da primo-infecção pelo COVID-19. Estudos mostram que até 96% dos pacientes admitidos com COVID-19 experimentam algum tipo de sintoma persistente após os 3 primeiros meses da infecção, com essa incidência caindo para 68% e 48% após 6 e 12 meses respectivamente (24). Uma ampla gama de sintomas é descrita, dentre eles a fadiga, dor no peito, falta de ar (dispneia), dentre outros. Especula-se que uma das principais causas para tais desconfortos se relacionam a mecanismos associados à perda de função cardíaca como miocardite, isquemia do miocárdio, disfunção ventricular e taquicardia hipotensora postural (24).

Em pacientes previamente hospitalizados devido a COVID-19, o Strain Longitudinal Global (SGL) medido por ecocardiograma - que expressa o encurtamento longitudinal ventricular e conseqüentemente acessa a função sistólica ventricular do coração - obteve resultados mais baixos em comparação aos controles que haviam sido realizado 6 meses antes, onde a fração de ejeção era preservada, sugerindo, portanto, disfunção sistólica ventricular (24). Resultado similar, que podem também ser encontrado em avaliações com teste cardiopulmonar de esforço, onde Vonbank et al mostrou que pacientes recuperados de COVID 19 moderada e/ou grave apresentaram desbalanço na *curva slope* e diminuição da capacidade de consumo de oxigênio (VO₂) após 6 meses da resolução do COVID 19, quando comparado ao grupo controle (25).

Kim et al, em meta análise com avaliação de ressonância cardíaca envolvendo 16 estudos com mais de 890 pacientes, sugeriu que em aproximadamente metade dos pacientes recuperados de COVID-19 foram encontrados um ou mais achados anormais no exame, como área de fibrose, disfunções ventriculares e dilatações (26).

Parece inegável a influência a longo prazo na função vascular de uma infecção prévia por COVID-19, no entanto, independentemente dos mecanismos envolvidos, as implicações clínicas dessa afecção vascular são ainda um mistério. Da mesma forma, não está claro se esse dano vascular terá impacto em eventos CV futuros. Sugere-se, portanto, que investigações longitudinais prospectivas de alta qualidade devam ser realizadas, já que o conhecimento atual relativo às consequências tardias da lesão vascular induzida pela COVID-19 é ainda embrionário (27).

Importante considerar que outras patologias que não as do sistema cardiovascular podem aumentar os níveis dos biomarcadores em questão. Problemas renais, tromboembolismo pulmonar, sepse, são apenas alguns exemplos de situações que também podem induzir alterações da Troponina e dos peptídeos natriuréticos (BNP). Sendo assim, a interpretação da elevação dessas proteínas em pacientes com COVID 19 deve ser cuidadosa (23)

Poucas informações a respeito do comprometimento da função miocárdica a longo prazo relacionados ao COVID 19 estão disponíveis na literatura, portanto, ao se definir a habilidade da Troponina e dos Peptídeos natriuréticos cerebrais (BNP e pró-BNP) em prever tais impactos, proporcionaremos ferramentas relevantes para o manejo clínico dos pacientes e redução da morbimortalidade relacionadas a essa doença que acometeu imensa parcela da população mundial (15).

Em se tratando de saúde pública, faz-se necessário um entendimento aprofundado acerca do impacto que tais infecções geram no aparelho cardiocirculatório, em especial a infecção pelo SARS -Cov-2, o impacto a nível nacional e global com dimensões ainda incalculáveis. É importante compreender que não estamos imunes a situações semelhantes futuramente e, ao utilizar as experiências clínico epidemiológicas acumuladas nesse período, aumentamos a oportunidade para um melhor planejamento no futuro (28).

Em epidemias de grandes proporções, como no caso da pandemia por COVID-19, o SUS tem fundamental importância desde a detecção precoce, vigilância epidemiológica e rastreamento de casos, até o atendimento de casos graves em unidades de terapia intensiva (29).

Não podemos esquecer o fato de que o impacto da recessão econômica gerado pelo controle doenças infecciosas de proporções pandêmicas, como a causada pelo COVID-19, é fortemente associado ao contexto, ao mapeamento das áreas de risco (vigilância epidemiológica - VE), à situação de vulnerabilidade e à decisão política de financiamento das políticas públicas de saúde (30).

As possíveis complicações advindas da COVID-19 poderão ter considerável impacto na qualidade de vida da população. Além disso, possivelmente gerarão aumento da demanda pela atenção de média e alta complexidades, que apresentam distribuição desigual de oferta em âmbito nacional (31)

No Brasil, um dos principais desafios pós-COVID-19 é fortalecer o SUS aproveitando o impacto da pandemia para corrigir suas falhas estruturais. A qualidade da gestão do SUS depende da disponibilidade de informações oportunas, confiáveis e atualizadas. Fortalecer sistemas de vigilância e integrá-los à assistência é crucial para melhor atuação do SUS frente a emergências de saúde pública (ESP). Na atenção primária de saúde (APS), além da qualidade clínica, é essencial reforçar ações comunitárias, buscando identificar e acompanhar grupos populacionais mais vulneráveis (32)

Na atuação nos dispositivos de saúde que integram o SUS, o cardiologista detém grande relevância, uma vez que que age visando desde a otimização no controle de fatores de risco cardiovasculares (hipertensão, dislipidemia, diabetes, tabagismo), que muitas vezes não são alcançados pela atenção básica, até a atuação em hospitais terciários com cirurgias cardíaca, serviços de hemodinâmica e unidades de terapia intensiva.

2 JUSTIFICATIVA

As doenças cardiovasculares (DCV) são as maiores causadoras de mortalidade no Brasil e no mundo, quando consideramos a população adulta acima de 30 anos (33). No Brasil, entre os anos de 2010-2015, o impacto econômico dessas doenças alcançou - em média - a ordem de R\$ 35 bilhões por ano. As infecções virais, como as causados pelo SARS-Cov-2, aumentam a chance de o paciente desenvolver complicações cardiovasculares e, portanto, contribuem para tal ônus (34).

De acordo com dados do SUS, houve 3.085.359 hospitalizações por insuficiência cardíaca entre os anos de 2008 a 2019. Esse número representa um terço do total de hospitalizações clínicas relacionadas às condições cardiovasculares no período estudado. Os gastos em saúde estimados a partir do pagamento direto por assistência a pacientes com insuficiência cardíaca aumentaram de 2008 para 2019 em quase 32%, passando de R\$ 272.280.662 (2019 Int\$ 267.102.469) em 2008 para R\$ 359.301.691 (2019 Int\$ 173.659.589) em 2019. Insuficiência cardíaca foi responsável pela maioria dos custos relacionados às hospitalizações clínicas por DCV.(35)

Estudo de Qin et al (36) demonstrou a incidência de 6,5% de elevação de Troponina e de 12,% de elevação de NT pró-BNP em pacientes infectados pelo Sars-Cov-2. Uma metanálise que quantificou a presença de biomarcadores em associação com o COVID-19, publicada por Kermali et al (37), demonstrou que cerca de 20% dos indivíduos infectados apresentavam tal elevação.

Tendo em vista a alta incidência de elevação de biomarcadores cardíacos devido a infecção por COVID-19 e devido a extensão e prevalência global que essa doença alcançou, torna-se inegável a importância de entender o impacto dessa condição no período subsequente à infecção e principalmente no longo prazo, para não onerar ainda mais o já inflado e custoso sistema público de saúde brasileiro.

Por se tratar de doença recém-descoberta e ainda cheia de incertezas, evidências como a que buscamos com esse estudo se tornam de extrema necessidade e utilidade para a tomada de decisões em todas as linhas de atenção e cuidado, desde a atenção básica até os serviços especializados com o de cardiologia.

Ao se definir uma relação entre a presença de biomarcadores cardíacos na infecção pelo COVID 19 e sua relação com o desenvolvimento de sequelas cardiovasculares, principalmente a insuficiência cardíaca, poderemos trabalhar de maneira direcionada, objetivando a otimização do tratamento precoce e da vigilância de tais agravos, contribuindo para um a redução da morbimortalidade e custo social e financeiro para o já sobrecarregado sistema único de saúde (SUS).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar se há evidências que relacionem a detecção e/ou elevação da Troponina e dos Peptídeos natriuréticos cerebrais (BNP; NT-Pró BNP) na fase aguda da infecção por Sars-Cov-2 e a presença de danos cardiovasculares permanentes ou possíveis sequelas no longo prazo.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a) Analisar a presença de comprometimentos na estrutura do miocárdio, diminuição da função cardíaca e outras sequelas relacionadas à infecção por Sars-Cov-2
- b) Verificar a relação entre a infecção aguda por Sars-Cov-2, a redução da função ventricular e risco aumentado de evoluir para insuficiência cardíaca;
- c) Verificar a associação entre a normalização dos níveis de biomarcadores e a normalização da função ventricular cardíaca durante a fase de convalescência do COVID-19.
- d) Avaliar se há uma relação linear entres os níveis de elevação de biomarcadores cardíacos e o desenvolvimento de danos à estrutura do aparelho cardiovascular no longo prazo.

4 HIPÓTESES

Existe correlação entre os níveis de biomarcadores cardíacos (BNP, NT pró-BNP e Troponina) devido à infecção por COVID 19 e o desenvolvimento de sequelas cardiovasculares no longo prazo.

Nos pacientes que apresentaram altos níveis de elevação de biomarcadores cardíacos durante a infecção por COVID 19, a possibilidade do desenvolvimento de danos permanentes (sequelas) é maior.

5 MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR), casos controle (ECC) e estudos observacionais sobre o comprometimento na função cardíaca a longo prazo relacionados ao COVID 19 em pacientes que apresentaram elevação da troponina e dos peptídeos natriuréticos cerebrais (BNP e NT pró-BNP) durante a fase aguda da doença. As bases de dados em que serão feitas as buscas: Medline, Cochrane Library, Embase e LILACS. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: Biomarcadores; Troponina; BNP; Injúria do miocárdio; Covid-19. Os artigos escolhidos previamente foram exportados para o software gerenciador de referências *Rayyan* para fazer a seleção e exclusão dos artigos para o estudo. PICO: A população avaliada englobou os pacientes diagnosticados com COVID-19 confirmada por swab nasal e rodagem de antigen test e/ou PCR-test. Desses, os que tiveram seus biomarcadores cardíacos dosados em até 7 dias do diagnóstico primário foram incluídos. Foram então realizados exames de imagem cardíaca (ecocardiograma e/ou ressonância magnética) após o mínimo de 30 dias do período de recrudescência da doença e avaliados os desfechos relacionados à função e estrutura cardíaca encontrados.

5.2 DEFINIÇÃO DE SEQUELA CARDÍACA

Foram consideradas como sequela cardíaca um ou mais dos seguintes achados: reduzida fração de ejeção de ventrículo esquerdo (%FE), elevado volume diastólico final dos ventrículos direito e esquerdo, reduzido *Strain Longitudinal Global* do ventrículo esquerdo (menor que -16%) ou elevação nativa em T1, na ressonância cardíaca magnética, de 3 ou mais segmentos cardíacos além de presença de realce tardio.

5.3 DEFINIÇÃO DOS VALORES DE REFERÊNCIA DOS BIOMARCADORES

Os valores de Troponina considerados normais foram os abaixo de 14 ng/ml. No caso do BNP, valores abaixo de 400 pico g/ml foram considerados normais e os valores de NT pró-BNP considerados normais foram os abaixo de 100 pico g/ml.

5.4 POPULAÇÃO EM ESTUDO

Foram considerados para leitura e inserção na revisão, os trabalhos que contemplaram população com idades entre 18 e 64 anos, infectados pelo COVID 19, em que foram dosados biomarcadores cardíacos - em especial o BNP, o NT pró-BNP e a Troponina - durante a infecção aguda e que, após no mínimo 30 dias do recrudescimento da doença, apresentaram ou não, algum tipo de evidência estrutural de dano no miocárdio, avaliado através de exames de imagem como Ecocardiografia e/ou Ressonância magnética.

5.4.1 Critérios de Inclusão

O critério de inclusão dos títulos e resumos foram estabelecidos a todos os artigos que permitam quantificar ou qualificar dados que estabeleçam relação causal entre a infecção aguda pelo COVID 19, a detecção de biomarcadores cardíacos e a presença de dano miocárdio tardio ou de longo prazo (maior que 30 dias após a primo-infecção).

Foram considerados elegíveis os artigos realizados por meio de coorte, retrospectivo ou prospectivo, ensaio clínico, randomizado ou não. Analisaremos os indivíduos acometidos por COVID 19 que obtiveram dosagem de biomarcadores cardíacos durante a fase aguda da doença e sua evolução após os primeiros 30 dias da resolução do quadro, investigando se houve, ou não, sequelas tardias estruturais no músculo cardíaco relacionadas à essa condição.

5.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos estudos realizados em população com idade menor do que 18 anos ou maiores do que 64 anos, estudos que não apresentem dados sobre a avaliação cardíaca ainda da fase aguda da doença e/ou com menos de 30 dias do período de recrudescimento, além de estudos que não realizaram as dosagens basais de biomarcadores ou ainda estudos que não tragam desenhos metodológicos desejados.

5.5 VARIÁVEIS

Estudos que apresentem elevação de biomarcadores cardíacos relacionados a fase aguda da infecção por COVID-19 com sintomas, alterações estruturais ou funcionais relacionados ao aparelho cardiovascular.

Pacientes que apresentem elevação de biomarcadores cardíacos relacionados a fase aguda da infecção por COVID-19 e que, após 30 dias, ainda apresentem sintomas, alterações estruturais ou funcionais relacionados ao aparelho cardiovascular.

Alguns estudos apontaram os tratamentos utilizados durante a fase aguda da doença, os quais foram também expostos nas tabelas de dados. Foram avaliados ainda a presença de comorbidades que tem grande relevância como fatores de risco das doenças cardiovasculares (HAS, DM2, dislipidemia e fumo).

5.6 COLETA DE DADOS

5.6.1 Procedimentos e logística

Os artigos escolhidos previamente foram exportados para o *software* gerenciador de referências Rayyan para fazer exclusão dos artigos não aprovados (duplicados). Posteriormente, será realizada as análises do título dos artigos e, subsequentemente, do resumo para aplicação dos critérios de exclusão.

A pesquisa foi realizada utilizando uma busca por estudos de ensaios clínicos randomizados (ECR) , estudos de caso-controle (ECC) e estudos observacionais que objetivaram verificar relação causal entre troponina e dos peptídeos natriuréticos cerebrais e o impacto, a longo prazo, na função cardíaca dos pacientes acometidos por COVID 19. Utilizando as bases de dados Cochrane Library, Medline, Embase e LILACS, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: " (("Natriuretic Peptide, Brain"[#]) OR ("Troponin"[#] OR "Troponin T"[#] OR "Troponin I"[#] OR "Troponin C"[#])) AND ("COVID-19"[#] OR "SARS-CoV-2"[#])

Foram considerados elegíveis os artigos realizados por meio de coorte prospectiva ou retrospectiva, ensaios clínicos randomizados ou não. Foram encontrados 1213 resultados na plataforma EMBASE, outros 439 resultados na

plataforma Medline e 5 na Cochrane, totalizando 1510 artigos no total (excluídos os duplicados).

Analizamos os indivíduos acometidos por COVID 19 que apresentaram elevação de biomarcadores cardíacos durante os primeiros 7 (sete) dias da fase aguda da doença e sua evolução após os primeiros 30 (trinta) dias da resolução do quadro, investigando se houve - ou não - sequelas na função e/ou estrutura cardíacas tardias relacionadas à essa condição.

Dois autores independentes avaliaram o risco de viés em cada estudo incluído usando o critério proposto no capítulo 8 do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (38).

Avaliamos o risco de viés através de 7 quesitos:

- Geração de sequência aleatória
- Agrupamento das alocações
- Cegamento dos participantes e pessoal
- Cegamento na avaliação do desfecho
- Dados de desfecho incompletos
- Informação seletiva de desfechos
- Outros possíveis vieses

5.6.2 Instrumento(s) para coleta dos dados

O método desta pesquisa seguiu as recomendações para realização de revisões sistemáticas propostas pela colaboração Cochrane (39)

5.7 SINTESE DOS DADOS

Agrupamos qualitativamente os dados para apresentar resultados de maneira sistemática. Seguiremos a estrutura do PICOS para tabular os resultados e os resultados dos resultados da comparação direta (ou seja, estimativas pontuais e intervalos de confiança). Desenvolveremos a síntese narrativa dos estudos, incluindo informações sobre o método e os principais resultados. Todas as informações

quantitativas sobre os resultados serão analisadas (por exemplo, médias, desvios-padrão, níveis de significância, intervalos de confiança, tamanhos de efeito).

Os autores do estudo serão contatados no caso de dados ausentes para possíveis medições de resultados não relatadas no texto principal. Sempre que possível, o princípio da intenção de tratar será protegido. No entanto, é declarado em nosso protocolo para analisar apenas os casos disponíveis (i. e., independentemente da adesão do participante). Para fazer isso, os resultados de cada estudo serão extraídos de uma maneira de análise de caso disponível.

5.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

5.8.1 Riscos e benefícios

O risco de viés dos estudos primários será avaliado pela ferramenta Risco de viés 1.0 (RoB 1.0, Cochrane Collaboration). Esse processo será realizado em duplicata (LGM e JMF) e somente a decisão final será verificada (ou seja, decisões de “potencialmente sim” e “sim” que não alteram a direção do algoritmo serão consideradas iguais). Todos os domínios de ferramenta serão usados e relatados.

6 RESULTADOS

O resultado do trabalho aqui proposto sobre as evidências científicas relacionadas à detecção e elevação da troponina e dos peptídeos natriuréticos cerebrais na fase aguda da infecção por Sars-Cov-2 e a presença de danos cardiovasculares com sequelas no longo prazo, observando se há alguma relação entre os níveis de elevação de biomarcadores cardíacos e o desenvolvimento de danos à estrutura do aparelho cardiovascular no longo prazo, foi apresentado a partir da investigação de 1510 artigos científicos publicados em bases de dados consolidados. Para a construção dos resultados, tendo contemplado todos os requisitos e critérios de inclusão, foram enfim analisados 12 trabalhos apresentados a seguir:

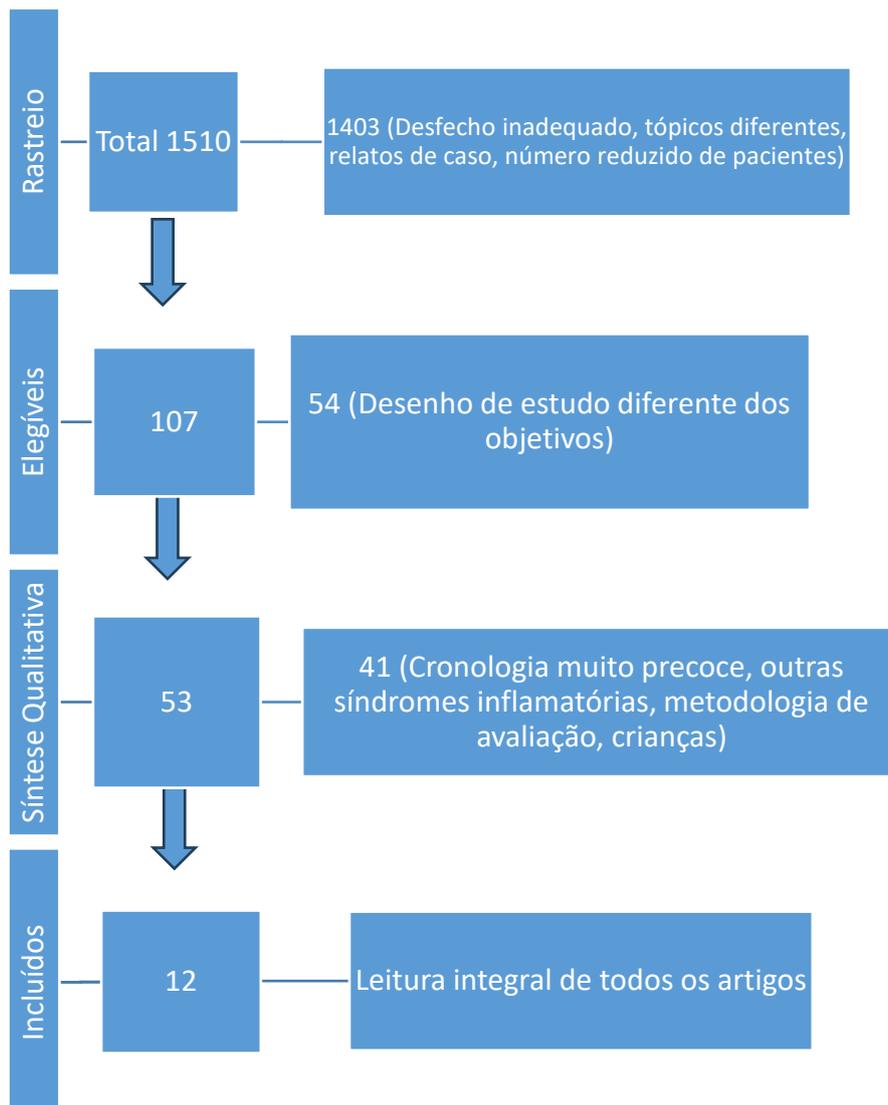


Tabela 1. Informações gerais dos artigos selecionados para análise contendo os autores, ano de publicação, desenho do estudo, países onde foram desenvolvidos, tempo de avaliação, período de estudos e características específicas da população avaliada.

1º Autor	Publicação (Jornal, Periódico)	Desenho de Estudo	Países/ Regiões	Tempo da avaliação após o diagnóstico por Covid-19 (“follow up”)	Período de Estudo	N / População, sexo, idade média
Myhre et al(40)	Frontiers in Cardiovascular Medicine, American Heart Journal	Observacional prospectivo	Noruega	Mediana: 175 dias (105-217dias)	18/ Março/2020 – 4/Maio/2020	N= 58; (30H – 28M); Idade média: 56 anos (50-70 anos)
Italia et al(41)	Ecocardiography	Caso-controle, prospectivo, observacional	Itália	Mediana: 85 dias (70 – 103 dias)	3/Março/2020 e 13/Maio/2020	N = 123 (84H- 39M); Idade mediana: 62,1anos (+/-12,9 anos) Controle = 77 pacientes
Huang et al(42)	JACC Cardiovascular imaging	Observacional retrospectivo	Wuhan, China	Mediana: 47 dias (36-58 dias)	Março - Abril/2020	N= 26 (10H-16M); Idade média: 38anos (32-45 anos) Controle = 20 pacientes
Rodenás - Alesina et al(43)	International Journal of Cardiology	Caso-Controle, prospectivo, observacional	Espanha	Mediana: 210 dias (198 - 225 dias)	1/Março – 25/Maio/2020	N=61 c/ biomarcadores positivos (40H – 21M); Idade média: 62.7 anos (53.2 – 72.1 anos) Controle = 29 pacientes
Gul et al(44)	Journal of Physiology and Pharmacology	Coorte observacional	Turquia	Mediana: 58,4 dias (10-180 dias)	Novembro/2020 – Julho/2021	N = 126 c/ biomarcadores positivos (64H – 62M), Idade mediana: 43.4 anos

						(± 11.9 anos) Controle: 98 pacientes
Lassen et al (45)	European Journal of Heart Failure	Coorte longitudinal, prospectiva observacional	Dinamarca	Mediana: 77 dias (72-92 dias)	30/Março – 3Junho/2020	N = 91 (54H – 37M), Idade média: 63 anos (±12 anos) Controle = 91 pacientes
Van den Heuvel et al(46)	The International Journal of Cardiovascular Imaging	Coorte prospectiva	Holanda	Mediana: 131 dias (116 - 136 dias)	1/Abril – 12/Maio 2020	N = 40 (31H – 9M), Idade média: 62,5 anos (53,5 – 68 anos)
Kotecha et al(47)	European heart Journal	Coorte prospectiva	Reino Unido	Mediana: 56 dias (30– 88 dias)	Janeiro/2020 – Junho/2020	N=148 (144H – 44M), Idade média: 64 anos (52-76 anos)
Puntmann et al(48)	Nature Medicine	Coorte prospectiva observacional	Alemanha	Mediana: 109 dias (77–177 dias)	19/Abril/2020 - Outubro/2021	N = 346 (165H – 181M), Idade média: 43.3 anos (± 12.1 anos)
Joy et al(49)	JACC Cardiovascular Imaging	Caso controle prospectivo longitudinal	Reino Unido	Mediana: 189 dias (176 - 200 dias)	3/Setembro/2020 – 7/Novembro/2020	N = 74 (38 H - 46M) Idade média: 39 anos (30 – 48 anos)
Breitbart et al(50)	Clinical Research in Cardiology: Journal of the German Cardiac Society	Caso controle prospectivo longitudinal	Alemanha	Mediana: 70,7 dias ± 65,9 dias	Novembro/2020 e Março/2021	N = 56 (26H - 30M), Idade média: 45,7 anos (±12.2 anos)
Puntmann et al (51)	JAMA Cardiology	Coorte prospectiva observacional	Alemanha	Mediana: 71 dias (64-92 dias)	Abril/2020 – Junho/2020	N = 100 (53H – 47M), Idade média: 49 anos (±14 anos) Controle = 50 pacientes

H= homens; M= mulheres

Tabela 2. Valores aferidos da estrutura cardíaca contemplando função, volumes, presença de realce tardio e *strain longitudinal global* do ventrículo esquerdo, além de presença de outros achados não relacionados a sequelas cardíacas.

1º Autor	Fração de Ejeção (%) / p valor	Volume diastólico esquerdo indexado (ml/m ²) ou aferido em ml / p valor	Volume diastólico direito indexado (ml/m ²) ou aferido em ml / p valor	Strain (%SGL) no ECO ou Realce tardio na RNM	Número de pacientes com alterações no exame de imagem (efusão, inflamação, edema)
Myhre et al	59% (±7,8) / p 0,58	74,6ml (±13,7) / p 0,26	72,9ml (±13,1) / p 0,15	SGL: -19,1% (± 1,8) / p 0,69	N = 12
Italia et al	Nos BM+: 59% (± 1) Nos BM -: 59% (±1) / p 0,69	Nos BM+:103ml (± 3) Nos BM-: 102m (l±4) / p 0,89	Nos BM+: 82ml (±5); Nos BM-: 80ml (± 4) / p 0,76	Nos BM+: SGL: - 15% (±0,7) Nos BM-: SGL: -18.1% (± 0,3) / p < 0,001	N = 13
Huang et al	Doentes: 60,7% (± 6,4) Controle:63% (± 8,9) / p 0,40	Doentes:43,9 ml/m ² (± 10,7) Controle:47,3ml/m ² (± 10,1) / p 0,49	Doentes: 44,1ml/m ² (±10,2) Controle: 44,1ml/m ² (±10,2) / p 0,62	Realce Tardio + em 15 pacientes	N = 15
Rodenás -Alesina et al	Doentes:59% (58 - 63) Controle: 60% (58 - 64) / p 0,764	Doentes: 51.5ml/m ² (45,5 – 60,4) Controle: 48ml/m ² (40,7 – 62,9) / p 0,767	Doentes:49,7ml/m ² (42,1 – 59,9) Controle: 50,1 ml/m ² (43,7 – 60,3) / p 0,652	Doentes: SGL: - 20.3% (-18,2 – 21,4) Controle: SGL: - 21,1% (-19,9 - 22,5) / p 0,151	N=5

Gul et al	Doentes: 60% (55-67) Controle 64% (55-68) / p 0,006	Doentes: 46ml/m2 (36-56) Controle: 45ml/m2 (34-52) / p 0,048	NR	NR	N=5
Lassen et al	No diagnóstico: 59% (±6,2) No follow up 57,1% (±7,4) /p 0,55	No diagnóstico: 98 ml (± 32) No Follow up: 99ml (±30) / p 0,02	84 ± 30ml / p 0.04	No diagnóstico: SGL: -17,6% (± 3,3) No follow up: SGL: -17,4% (±2,9) / p 0,004	NR
van den Heuvel et al	Na base: 60% (56-60) No Follow up :58% (54,3 – 60,4) / p 0,544	Na base:83ml (68-92ml) No follow up: 81ml (67 -93) / p 0,036	NR	Na base: SGL: -18,5% (-19,5 – 17) No follow up:SGL: -19,1% (- 20.8 – 18.2) / p 0,067	NR
Kotecha et al	Nos BM+: 67% (± 8) Nos controles: 67% (±9) / p 0,55	Nos BM+: 67ml/m2 (± 15) Nos controles:60ml/m2 (± 13) / p <0,001	Nos BM+: 70ml/m2 (± 12) Nos controles:65ml/m2 (±13) / p < 0,025	Nos BM+: 49% com realce tardio positivo No Controle: 45% com realce tardio positivo / p 0,8	54% dos pacientes; N =80
Puntman et al	Na Base: 56.6% (± 4.6) No follow up: 56.9% (± 4.8) / p 0,318	Na Base: 86.3ml (± 13.8) No follow up: 85.2 ml (± 13.9) / p 0,315	NR	Na base: SGL: -19.4% (± 3,1) No follow up: SGL:-18.7% (± 3.2) / p 0,070 Realce Tardio + em 135 (39%) / p< 0.001	NR

Joy et al	Doentes: 67,5% (64,4–70,2) Controle: 66.8% (62,8–70,1) / p 0,28	Doentes: 78,1ml (69,7 - 90,3) Controle: 80,0 ml (71,3 - 94,9) / p 0,37	Doentes: 85.5 ml (76,9 - 100,8) Controle: 79,1ml (74,9 – 100,2) / p 0,25	Doentes: 0,27 - 0,78 Controle: 0,32 - 0,93 / p 0.72 ----- SGL: Doentes: SGL: -17,5% (±1,8) Controle: SGL: - 17,3% (± 2,4) / p 0,62	NR
Breibart et al	62,3% (± 5) / p 0,89	76,4ml (±13,8) / p 0,65	NR	Realce tardio presente: 7 pacientes (12,5%)	N=14
Puntman et al	Doentes: 57% (±6) Controle: 62% (±8) / p < 0,01	Doentes: 86 ml/m2 (±13ml/m2) Controle: 76ml/m2 (±14) / p <0,001	NR	Realce tardio presente; Doentes: 32% Controle 17% / p < 0,01	N = 78

*SGL.: Strain longitudinal global (Valor normal menor que -16%); FE.: Fração de Ejeção: Valor normal > 55%; Volume diastólico do ventrículo esquerdo: Valor normal 70-120ml. Volume diastólico do ventrículo esquerdo indexado. Valor normal 20-60ml/m2

Tabela 3. Dosagens dos biomarcadores cardíacos na base (na vigência de infecção) e no seguimento (período de realização dos exames de imagem)

1º Autor	Valor BNP ou NT-Pro BNP (pico g/ml) na base	Valor BNP ou NT-Pro BNP (pico g/ml) no "follow up"	Valor Troponina (nano g/L) na base	Valor Troponina (nano g/L) no "follow up"
Myhre et al	Mediana = 97pico g/ml (35-195) (NT pró-BNP) - Elevado em 35% dos pacientes	NR	Mediana = 8ng/L (4-19). * Elevado em 28% dos pacientes	NR
Italia et al	Mediana = 164.5pico g/ml (59.2 – 465.8) (NT pro-BNP) Nos positivos: 425 pico g/ml (169-1142) Nos negativos: 94pico g/ml (44,7 -193) / p <0,001	NR	Mediana = 12,2ng/L (5.8 - 17.9) Nos positivos: 14,2 (6,6 -18,2) Nos negativos: 7,2 (5 – 9,2) / p = 0,004	33 "normalizaram a troponina"; 13 persistiram com valores elevados
Huang et al	Mediana = 280 pico g/ ml (110-360)	NR	Mediana = 2ng/L (1,9 – 2,2)	NR
Rodenás - Alesina et al	33 pacientes > 300 pico g/mL Mediana = 735 pico g/ ml (534 – 1848)	NR	28 pacientes > 45 ng/L Mediana = 176 ng/L (73 – 762)	NR
Gul et al	Doentes: Mediana: 43 pico g/ml (10-505) Controle: Mediana 37,7 pico g/ml (4,2 – 135) / p 0,049	NR	Doentes: Mediana :3,8 ng/L (3-18) Controle: Mediana 3,7ng/L (2-12,6) / p 0,005	NR
Lassen et al	Mediana = 177,6 pico g/ml (80,3 – 408)	Mediana 11,7 pico g/ml (5,7 – 24) / p< 0,001	Valores elevados (> 14ng/l) em 27% dos doentes	Mediana = 4ng/L (3-7) 0% dos pacientes alterados

van den Heuvel et al	Mediana = 315 pico g/ml (94 – 695)	Acima de 300 pico g/ml = 19 pacientes	Mediana = 12ng/L (8-19)	Acima de 14ng/L = 19 pacientes
Kotecha et al	Mediana = 231 pico g/ml (72–878)	NR	Mediana = 39 ng/L (21–82)	Mediana = 33ng/L (19 – 82)
Puntmann et al	Mediana = 43.5 pico g/ml (2,.6 – 78,6)	NR	Mediana = 4,1 ng/L (3,0- 5,8)	NR
Joy et al	Nos Doentes: 36 pico g/ ml (18–53) No Controle: 28 pico g/ml (17–56) / p 0,24	NR	Nos Doentes: 4ng/L (3–7) No controle:4 ng/L (3–7) / p 0,57	NR
Breibart et al	Mediana 34,5 pico g/ml (23 – 68,5)	NR	Mediana = 4,3 ng/L (± 1,9)	NR
Puntmann et al	Doentes:51 pico g/ml (31-96) Controle: 59 pico g/ml (35-76) / p 0,26	NR	Doentes: 4,9 ng/L (3-6,9) Controle: 3,2 ng/L (3 -4,5) / p< 0,019	NR

Obs. Valores normais de Troponina < 14ng/mL; Valores normais de BNP < 400 pico g/ml; Valores normais de NT pró-BNP < 100 pico g/ml

Tabela 4. Dados sobre a presença de sintomas durante a realização dos exames de imagem, comorbidades, tratamento utilizado e método de imagem utilizado para análise estrutural cardíaca.

1º Autor	Presença de Sintomas durante execução de exames de imagem	Outras doenças pré-existentes	Tratamento utilizado	Qual o tipo de avaliação para o diagnóstico
Myhre et al	NR	DM2 (11%), HAS (21%), IRC (4%), DAC (9%)	Hidroxicloroquina 40%	Ressonância Magnética Cardíaca
Italia et al	Nos BM +: 33 com sintomas leves/moderados; Nos BM-: 19 com sintomas leves/moderados	HAS (35%), DAC 8%, DM2 (2%)	Hidroxicloroquina (57%); Antivirais (51%), Tocilizumab (4%), Antibióticos (56%)	Ecocardiograma Transtorácico
Huang et al	Sintomas variados, desde palpitações, dor atípica e abafamento (88%)	HAS (8%), DM2 (0%),	Antibióticos (100%), antivirais (100%) e oxigênio (81%).	Ressonância Magnética Cardíaca
Rodenás-Alesina et al	NR	HAS (39%), Tabagismo (28%), Diabetes (29%), Dislipidemia (22%)	NR	Ecocardiograma Transtorácico
Gul et al	NR	Tabagismo (30,2%), HAS (18,3%)	NR	Ecocardiograma Transtorácico
Lassen et al	NR	Tabagismo (51%), HAS (48%), DAC (8%), Dislipidemia (36%), DM2 (20%)	NR	Ecocardiograma Transtorácico
Va den Heuvel et al	N= 14 (dispneia, dor no peito, palpitações, fadiga)	DAC (12,5%), HAS (40%), DM2 (17,5%), Tabagismo (7,5%)	Imunossupressores (25%), Máscara de O2 (92,5%)	Ecocardiograma Transtorácico
Kotecha et al	NR	HAS (57%), DM2 (34%), Dislipidemia (46%), tabagismo (24%)	NR	Ressonância Magnética Cardíaca

Puntmann et al	Dispneia (62%), Palpitações (28%), dor precordial atípica (27%) síncope (3%)	HAS (14%), DM2 (3,5%), Dislipidemia (12%), Tabagismo (7,2%).	NR	Ressonância Magnética Cardíaca
Joy et al	NR	Tabagismo (14%), HAS (14%), Dislipidemia (5%), Diabetes (3%).	NR	Ressonância Magnética Cardíaca
Breibart et al	Fadiga (75%), Dispneia (66%), Palpitações (7%), Cefaleia (5%)	HAS (28%), DM2 (16%), Dislipidemia (13%), Tabagismo (8%)	NR	Ressonância Magnética Cardíaca
Puntmann et al		HAS (22%), DM2 (18%), Dislipidemia (22%), Tabagismo (22%) DAC (13%)	Oxigênio (28%), Antibióticos (15%), Corticoides (8%)	Ressonância Magnética Cardíaca

BM+. :Biomarcadores positivos; BM-.: Biomarcadores negativos, HAS.: Hipertensão arterial sistêmica; DM2.: Diabetes Mellitus tipo 2; DLP.: Dislipidemia

8. DISCUSSÃO

Escolhemos avaliar o strain longitudinal global (SGL), os volumes diastólicos direito e esquerdo e a fração de ejeção pois são parâmetros de maior confiabilidade quando estamos diante da necessidade de se verificar a estrutura e a função cardíaca, e por consequência, sequelas. É bem verdade que temos inúmeras outras variáveis que podem ser mensuradas por métodos de imagem complementares, mas nenhuma com a relevância das que citamos acima.

O SGL corresponde a medida de deformação do tecido miocárdico avaliado a partir do ecocardiograma. Ele pode ser utilizado tanto para avaliação do ventrículo direito, quanto do ventrículo esquerdo (principal). Valores acima de -18% indicam normalidade do tecido, haja visto que isso significa uma grande variabilidade de contração do tecido miocárdico. Quanto menor o valor (por exemplo $\leq 12\%$) menor é a capacidade elástica muscular e, portanto, menor é sua distensibilidade e tensão contrátil.

Os volumes diastólicos, tanto direito quanto esquerdo, podem ser aferidos pelo ecocardiograma e/ou pela ressonância magnética cardíaca. A diástole é a fase do ciclo cardíaco que reflete o relaxamento do coração e os ventrículos podem então se encher de sangue. Um aumento do volume e/ou do diâmetro diastólico, dentre outras coisas, reflete uma dilatação e consequente desorganização das células musculares cardíacas, o que interfere e muito na quantidade de sangue que é ejetado para a circulação sistêmica. Os valores normais do volume diastólico do ventrículo esquerdo encontram-se entre 70 e 120ml. Já o volume diastólico do ventrículo esquerdo indexado (de acordo com superfície corporal) oscila entre 20 e 60ml/m².

A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) é medida através de ecocardiograma e/ou ressonância magnética cardíaca. Seu valor mede a porcentagem de sangue que é ejetado para a circulação sistêmica a cada batimento cardíaco. Seu valor normal pode variar entre 52% e 70%. Valores abaixo de 40% refletem um severo déficit contrátil e prejuízo das células do miocárdio, enquanto valores entre 51% e 41% representam intermediária redução da contratilidade miocárdica.

Esta revisão sistemática revela dados conflitantes quanto a relação da elevação de biomarcadores secundários ao COVID 19 e a presença de sequelas cardíacas no longo prazo, pois foram encontrados estudos que tanto mostravam achados anormais como normais na estrutura e função do miocárdio após a realização de exames de imagem, seja ecocardiograma ou ressonância magnética.

A tabela 1 ilustra os dados gerais dos estudos como: população, metodologia em cada estudo, o tempo de coleta de dados, assim como as características demográficas, etárias e de gênero. Neste contexto e se tratando de doenças cardiovasculares, a idade é um dos grandes fatores de risco associado, vários estudos foram realizados com populações de faixa etária considerada jovem (abaixo de 60 anos), o que pode interferir substancialmente nos resultados alcançados. Outra consideração é sobre o período de avaliação dos indivíduos em grande parte dos estudos foi muito curto (média de 4,4 meses), considerando que pandemia que perdurou por mais de 2 anos, tendo sido identificadas inúmeras diferentes cepas de vírus nesse ínterim, e pode ter sido negligenciada uma considerável taxa de população afetada e por consequência informações que pudessem revelar resultados diferentes dos obtidos neste estudo.

Os estudos avaliados não tiveram uma padronização nos protocolos de avaliação (tabela 2), visto que cada estudo adotou uma estratégia diferente para a avaliação de parâmetros morfológicos cardíacos. Não há dúvidas que se tivéssemos todos os parâmetros de exames de imagem sendo igualmente definidos e apresentados, teríamos uma confiabilidade nos resultados. Uma quantidade significativa de estudos não foi capaz de realizar avaliações estruturais cardíacas no momento do diagnóstico de COVID-19 e concomitante à dosagem de biomarcadores, deixando a avaliação estrutural apenas por imagem, após o período de recrudescência. Portanto, ao não se conhecer a condição prévia do coração dos indivíduos avaliados, reduz-se a acurácia e o poder de comparação dos dados coletados.

Nos estudos nos quais foram utilizados a ressonância cardíaca como método de avaliação estrutural, encontramos um aumento de achados não permanentes, como efusões, edemas e inflamações. Puntman et al(48) e Kotecha et al(47), por exemplo, encontraram tais achados em mais de 50% do indivíduos avaliados. Isso se

deve em função da maior sensibilidade, capacidade de detecção e detalhamento de tais alterações pelo método. Entretanto, tais alterações não se traduziram, estatisticamente, em alterações estruturais permanentes ou sequelas à função do miocárdio.

Kotecha et al (47) comparou um grupo de pacientes infectados por COVID-19 com elevados níveis de biomarcadores (BM+) e outro grupo sem elevação de biomarcadores (BM-) durante a infecção aguda. No grupo com biomarcadores positivos, houve persistência de valores elevados de troponina no momento da realização dos exames de imagem, que se deu após uma mediana de 56 dias da infecção aguda, e significativo aumento do volume diastólico do ventrículo esquerdo nos indivíduos que se apresentaram com dosagem de troponina elevada, mas não evidenciou diferenças significativas na fração de ejeção, no volume diastólico do ventrículo direito e na presença de realce tardio. Foi observado também a presença de outras alterações (edema e efusões) em mais de 50% dos pacientes analisados, mas que não representaram comprometimento às funções e estruturas do coração.

Nos estudos e resultados trazidos por van der Heuel et al (46), Joy et al (49) e Myhre et al(52), não houve associação entre a elevação de biomarcadores cardíacos (em especial a troponina e o NT pró-BNP) durante a infecção e a função do miocárdio no seguimento tardio, assim como também não foram encontradas associação entre a presença de sintomas e os parâmetros de sequela.

Já nos estudos com os maiores números de indivíduos avaliados, como os de Huang et al(42), Puntmann et al (51) e Italia et al (41), sugere-se que nos pacientes com elevação de biomarcadores cardíacos na fase aguda há uma tendência em evoluir com disfunção do músculo cardíaco, sejam tais alterações detectadas por ecocardiograma ou por ressonância magnética cardíaca, sem entretanto terem conseguido alcançar significância estatística.

No estudo de Italia et al (41), houve tendência de evolução para sequelas tardias do miocárdio devido ao resultado estatisticamente significativos de maiores valores de strain longitudinal global (SGL) nos pacientes com biomarcadores positivos, o que se traduz por maior probabilidade de evolução de deformação do músculo do miocárdio. Huang et al (42), da mesma forma, deixa implícito que apesar de não ter alcançado significância estatística nos resultados auferidos, verificou uma

tendência a maiores volumes diastólicos, menores valores de fração de ejeção e maior presença de realce tardio nos pacientes portadores de biomarcadores elevados devido ao COVID 19. O próprio autor sugere que se tivesse uma amostra maior de pacientes pesquisados, fatalmente conseguiria demonstrar significativamente tal relação.

Por outro lado, Puntmann et al (51), demonstrou que mesmo não tendo diferenças nos níveis de biomarcadores entre os pacientes avaliados (doentes x não doentes), mostrou diferença estatisticamente significativa de menor frações de ejeção, maiores dilatações do ventrículo esquerdo e maiores ocorrências de realce tardio nos pacientes recuperados de COVID-19, sugerindo que a doença, mesmo não sendo capaz de alterar os níveis de troponina e BNP, ainda assim é capaz de causar sequelas permanentes no miocárdio.

Outra observação relevante é que alguns estudos falharam em trazer a dosagem de biomarcadores no período de “*follow up*”, ou quando da realização dos exames de imagem (tabela 3). Seria importante que tal aferição pudesse ter sido feita e apresentada, pois permitiria uma maior capacidade de comparação e maior robustez na quantificação de tais informações.

A conclusão de GUI et al (44) sugere um aumento nos marcadores inflamatórios cardíacos durante a fase aguda da infecção por COVID-19 e que tais achados se relacionam com uma maior presença de efusões ou edema do miocárdio, entretanto tais achados não se correlacionaram com disfunção e alteração estrutural cardíaca e por consequência não representam nenhum impacto na função cardíaca.

Atualmente, o consenso entre especialistas da sociedade americana (AHA) e europeia (ESC) de cardiologia não recomenda a ressonância magnética cardíaca de rotina para pacientes recuperados da COVID 19, nem em atletas de alto rendimento que são expostos a grandes demandas cardíacas, nem mesmo em pacientes de maior risco cardiovascular. A preferência se dá para uma avaliação clínica detalhada, realização de eletrocardiograma e ecocardiograma transtorácico apenas naqueles indivíduos que ainda apresentem algum tipo de queixa ou preocupação médica expressiva. (53). Os resultados apresentados por Rodenás-Alesina et al (54) corroboram tais orientações, já que o autor conclui que não se recomendam

programas sistemáticos ou rastreio de rotina em busca de prejuízos no coração na população acometida pela COVID 19.

Os resultados demonstram a presença de sintomas no momento da realização de exames de imagem na maioria dos indivíduos avaliados (tabela 4). Entretanto, nenhum dos estudos demonstraram sequelas relevantes do músculo cardíaco, indicando que tais queixas possam ser decorrentes de outras causas, como algum dano residual pulmonar, alterações metabólicas, anemia ou fatores emocionais, por exemplo. Na mesma tabela foram expostas as informações sobre as comorbidades dos indivíduos avaliados, com baixa prevalência dos grandes fatores de risco para as doenças do aparelho cardiovascular, em especial a diabetes, a hipertensão, o colesterol e o tabagismo, o que pode ter contribuído sobremaneira para a incidência de sequelas cardíacas que encontramos, visto se tratar de população menos vulnerável para tais danos.

Os estudos avaliados apontam que não há evidência robusta sobre os achados de que enzimas cardíacas normais indica a ausência de cicatrizes ou sequelas no coração. Sugere-se, entretanto, que pacientes que apresentaram enzimas cardíacas em níveis normais mostraram uma tendência de menores anormalidades nos exames de ressonância magnética.

Não obstante, grandes trabalhos como o The COVID-HEART(55), são enfáticos ao mencionar sérias consequências de longo prazo relacionadas ao COVID-19. Segundo os autores, a maioria desses impactos perdurarão por toda a vida e poderão impactar a qualidade de vida dos cidadãos afetados, além de outros quesitos relacionados à saúde. Dado a magnitude do número de infecções globalmente pela doença, tais riscos não podem ser negligenciados. Huang et al (42) sugere, por tais motivos, que o status cardíaco de pacientes recuperados da COVID-19 deva ser monitorado atentamente.

Diante dos nossos achados, inconclusivos, parece não se justificar a dosagem rotineira de biomarcadores cardíacos assim como realizar exames de imagem como forma de rastreio de possíveis danos cardíacos nos indivíduos acometidos pelo COVID-19 pelo SUS, tendo em vista os resultados conflitantes apresentados, além do alto custo de tal estratégia para o sistema público de saúde.

Parece ser razoável que, com relação à abordagem de tais casos no âmbito da saúde coletiva e seus possíveis impactos, torna-se mandatório a intensificação de cuidados de promoção de saúde, prevenção e medidas contra novas infecção por coronavírus, e outras doenças virais e infecciosas, em especial nas populações mais fragilizadas ou portadores de doença cardiovascular estabelecida. Não menos importante a orientação do sistema vacinal completo, grande relevância, importância e deve ser amplamente encorajada. Além das já existentes e eficazes contra o próprio coronavírus, devemos incluir a antipneumocócica, devido ao risco aumentado de infecção bacteriana secundária pelo SARS-CoV-2, além da vacina contra influenza, que é indicada para os pacientes com DCV.

9. LIMITAÇÕES

Entendemos que há limitações demográficas nessa revisão sistemática, visto que não foram encontrados estudos que envolvessem populações sócio e economicamente semelhantes às da população brasileira. Não encontramos registros regionais brasileiros, latino-americanos ou africanos por exemplo, o que nos impede de extrapolar com segurança os resultados auferidos para a nossa população.

Nos estudos aqui apreciados, notamos que todos eles dependiam do aceite dos participantes para fins de interrogatório. coleta de exames de laboratório e exame de imagem. Sendo assim, é possível que apenas os indivíduos com melhores condições de saúde foram avaliados quando comparados aos que não foram, o que pode ter mascarado desfechos mais desfavoráveis daqueles que não tinham condições clínicas para participar dos estudos.

Ainda, a presença dos sintomas relatados durante o período em que foram realizados os exames de follow-up, além de avaliada subjetivamente, pode ser explicada por outros motivos que não relacionados ao aparelho cardiovascular, como também por alterações pulmonares, hematológicas (anemia), emocionais, dentre outras.

Nenhum dos estudos foi capaz de trazer informações sobre as condições cardíacas dos indivíduos avaliados em momentos pré-covid, o que pode prejudicar nossa análise pela possibilidade de existir comprometimentos cardíaco eventualmente já pré-existentes e desconhecidos.

Nem sempre, as avaliações anatômicas ou estruturais refletem uma real perda de capacidade física, funcional ou se associam a presença de sintomas relevantes. Avaliações funcionais com avaliações cardiorrespiratórias de esforço, como a ergoespirométrica ou teste cardiopulmonar de exercício, são de extrema valia para esse tipo de análise, porém infelizmente não encontramos estudos que trouxessem esse método no cenário da nossa pesquisa.

Lembramos também que a pandemia de COVID 19 foi decretada pela OMS no dia 11 de março de 2020 e se estendeu até 5 de maio de 2023. Entretanto, a grande base dos estudos aqui apresentados se deu entre os anos de 2020 e 2021, havendo, portanto, uma lacuna importante de análises que englobem todo o período de duração da pandemia.

10. CONCLUSÃO

Compreender a importância do rastreio de doenças e seus impactos no âmbito da saúde coletiva, é ressaltar que a relação custo-efetividade assim como a probabilidade pré-teste é de suma importância para instituir tal medida. Mesmo possuindo testes de elevada sensibilidade e especificidade, uma doença rara ou de baixa prevalência não justifica seu rastreio devido à alta probabilidade de serem encontrados resultados falsos positivos e falsos negativos, o que onera tanto a saúde orgânica, psíquica e financeira do indivíduo avaliado - que terá que se submeter à uma série de outras avaliações muitas vezes desnecessárias - quanto o próprio sistema de saúde, que carece de recursos financeiros abundantes e demanda adequada assertividade.

Nesse contexto, tendo em vista os achados conflitantes e pouco convincentes que encontramos relacionados à capacidade de os biomarcadores em predizer danos permanentes no coração dos indivíduos acometidos por COVID-19, torna-se injustificável a realização de suas dosagens rotineiramente na infecção aguda da

doença, devendo tal estratégia ser reservada apenas para aqueles indivíduos de alto risco cardiovascular, imunocomprometidos ou que possuam alta probabilidade em desenvolver prejuízo miocárdico. Não justifica, portanto, a realização de exames de imagem cardíacos, em especial o ecocardiograma e a ressonância magnética, para fins de avaliação funcional e estrutural do órgão, tendo em vista a diminuta prevalência de achados significativos assim com a baixa robustez de resultados nos estudos avaliados.

Recomenda-se que estudos futuros de larga escala e de mais longo prazo devam ser realizados e podem revelar com maior clareza os significados dos achados tanto nos exames de ressonância quanto nos de ecocardiograma. Estudos multicêntricos, prospectivos e randomizados seriam de extrema relevância para responder a uma série de questionamentos ainda não completamente elucidados.

Em se tratando da população brasileira, é importante ressaltar a dificuldade financeira, social e a baixa disponibilidade de tais métodos laboratoriais e de imagem, o que dificultaria uma abordagem assertiva dos pacientes em um país de dimensões continentais como o nosso. Tendo em vista que a maior parte da nossa população depende do SUS para fins de tratamento médico, seria extremamente oneroso adotar medidas de rastreamento semelhantes às que foram aqui discutidas, no nosso já cambaleante sistema único de saúde.

Como estratégias de maior impacto e melhor custo-efetividade, cremos que a criação de programas de promoção de saúde, atividades físicas supervisionadas, abordagem multiprofissional, vigilâncias e avaliação clínica periódica, assim como seguimento com profissionais especialistas em cardiologia para aqueles que foram acometidos por COVID-19, sejam alternativas viáveis e de melhor alcance para identificar e prevenir sequelas relacionadas à essa infecção que ainda tanto nos assola.

11. REFERÊNCIAS

1. Tanni SE, Silvinato A, Floriano I, Bacha HA, Barbosa AN, Bernardo WM. Uso de remdesivir em pacientes com COVID-19: revisão sistemática e meta-análise. *J Bras Pneumol*. 2 de fevereiro de 2022;48:e20210393.
2. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 1º de agosto de 2020;116(10):1666–87.
3. [citado 22 de maio de 2023]. Disponível em: <https://covid19.who.int/table>
4. Gao YP, Zhou W, Huang PN, Liu HY, Bi XJ, Zhu Y, et al. Normalized Cardiac Structure and Function in COVID-19 Survivors Late After Recovery. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:756790.
5. Tawiah K, Jackson L, Omosule C, Ballman C, Shahideh B, Scott MG, et al. Serial cardiac biomarkers for risk stratification of patients with COVID-19. *Clin Biochem*. setembro de 2022;107:24–32.
6. Zhao Y, Patel J, Huang Y, Yin L, Tang L. Cardiac markers of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. novembro de 2021;49:62–70.
7. Sabanoglu C, Inanc IH, Polat E, Peker SA. Long-term predictive value of cardiac biomarkers in patients with COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. setembro de 2022;26(17):6396–403.
8. Elmenawi KA, Anil V, Gosal H, Kaur H, Ngassa HC, Mohammed L, et al. The Importance of Measuring Troponin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: A Systematic Review. *Cureus [Internet]*. 26 de agosto de 2021 [citado 29 de maio de 2023];13(8). Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/63797-the-importance-of-measuring-troponin-in-chronic-obstructive-pulmonary-disease-exacerbations-a-systematic-review>

9. COLLINSON PO, HADCOCKS L, FOO Y, ROSALKI SB, STUBBS PJ, MORGAN SH, et al. Cardiac troponins in patients with renal dysfunction. *Card Troponins Patients Ren Dysfunct.* 1998;35:380–6.
10. Reynolds T, Cecconi M, Collinson P, Rhodes A, Grounds RM, Hamilton MA. Raised serum cardiac troponin I concentrations predict hospital mortality in intensive care unit patients†. *BJA Br J Anaesth.* 1º de agosto de 2012;109(2):219–24.
11. Exercise-Induced Cardiac Troponin Elevations: From Underlying Mechanisms to Clinical Relevance [Internet]. [citado 29 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056208>
12. Braga F. Um Caleidoscópio Bioquímico Chamado Troponina. *Arq Bras Cardiol.* 13 de março de 2023;120:e20230031.
13. Ni Z, Guo Z, Chen X, Wang Q, Qiu Y, Wu T, et al. Cardiac injury in patients with pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection. *Acta Cardiol.* 1º de agosto de 2011;66(4):427–32.
14. COVID-19 can affect the heart | Science [Internet]. [citado 22 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abe2813>
15. Aoughdir M, Kirwin T, Abdul Khader A, Wang B. Prognostic Value of Cardiovascular Biomarkers in COVID-19: A Review. *Viruses.* 11 de maio de 2020;12(5):527.
16. Ocampo-Salgado C, Palacio-Urbe J, Duque-Ramírez M, Orrego-Garay MJ. Valor pronóstico de biomarcadores cardíacos en la enfermedad por COVID-19. *Rev Colomb Cardiol.* 1º de maio de 2020;27(3):137–41.
17. Pelà G, Goldoni M, Cavalli C, Perrino F, Tagliaferri S, Frizzelli A, et al. Long-Term Cardiac Sequelae in Patients Referred into a Diagnostic Post-COVID-19 Pathway: The Different Impacts on the Right and Left Ventricles. *Diagn Basel Switz.* 6 de novembro de 2021;11(11):2059.

18. Sabanoglu C, Inanc IH, Polat E, Peker SA. Long-term predictive value of cardiac biomarkers in patients with COVID-19 infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. setembro de 2022;26(17):6396–403.
19. Standl E, Schnell O. Heart failure outcomes and Covid-19. *Diabetes Res Clin Pract*. maio de 2021;175:108794.
20. Motloch LJ, Jirak P, Gareeva D, Davtyan P, Gumerov R, Lakman I, et al. Cardiovascular Biomarkers for Prediction of in-hospital and 1-Year Post-discharge Mortality in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Front Med*. 2022;9:906665.
21. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm*. novembro de 2020;17(11):1984–90.
22. Shi S, Qin M, Yang B. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiac Injury-Reply. *JAMA Cardiol*. 1º de outubro de 2020;5(10):1199–200.
23. Yasri S, Wiwanitkit V. Troponina-T e Peptídeo Natriurético tipo B na COVID-19. *Arq Bras Cardiol*. 16 de abril de 2021;116:854–854.
24. Wood G, Kirkevang TS, Agergaard J, Leth S, Hansen ESS, Laustsen C, et al. Cardiac Performance and Cardiopulmonary Fitness After Infection With SARS-CoV-2. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:871603.
25. Vonbank K, Lehmann A, Bernitzky D, Gysan MR, Simon S, Schrott A, et al. Predictors of Prolonged Cardiopulmonary Exercise Impairment After COVID-19 Infection: A Prospective Observational Study. *Front Med*. 2021;8:773788.
26. Kim JY, Han K, Suh YJ. Prevalence of abnormal cardiovascular magnetic resonance findings in recovered patients from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson*. 3 de setembro de 2021;23(1):100.
27. Cabral S. Manifestações Cardiovasculares Tardias da COVID-19 – Uma Ciência em Construção. *Arq Bras Cardiol*. 29 de julho de 2022;119(2):326–7.

28. Werneck GL. Epidemiologia e pandemia de Covid-19: oportunidades para rever trajetórias e planejar o futuro. *Interface - Comun Saúde Educ.* 5 de dezembro de 2022;27:e220340.
29. Carvalho MS, Lima LDD, Coeli CM. Fast-track COVID-19 em CSP. *Cad Saúde Pública.* 2020;36(8):e00204820.
30. Sands P, Turabi AE, Saynisch PA, Dzau VJ. Assessment of economic vulnerability to infectious disease crises. *The Lancet.* 12 de novembro de 2016;388(10058):2443–8.
31. Castro C, Júnior J, Reis R, Andrade B, Quintanilha LF. Pandemia da COVID-19: cenário do sistema de saúde brasileiro para o enfrentamento da crise. *Res Soc Dev.* 24 de maio de 2020;9:516974383.
32. Massuda A, Malik AM, Vecina Neto G, Tasca R, Ferreira Junior WC. A resiliência do Sistema Único de Saúde frente à COVID-19. *Cad EBAPEBR.* 20 de dezembro de 2021;19:735–44.
33. Siqueira A de SE, Siqueira-Filho AG de, Land MGP. Análise do Impacto Econômico das Doenças Cardiovasculares nos Últimos Cinco Anos no Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 26 de maio de 2017;109(1):39–46.
34. Impacto cardiovascular em pacientes infectados com o SARS-COV-2 (COVID-19) | *Revista Eletrônica Acervo Saúde.* 7 de agosto de 2021 [citado 22 de maio de 2023]; Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/8296>
35. Oliveira GMMD, Brant LCC, Polanczyk CA, Malta DC, Biolo A, Nascimento BR, et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2021. *Arq Bras Cardiol.* 19 de janeiro de 2022;118(1):115–373.
36. Qin JJ, Cheng X, Zhou F, Lei F, Akolkar G, Cai J, et al. Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19. *Hypertension.* outubro de 2020;76(4):1104–12.

37. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sci.* 1º de agosto de 2020;254:117788.
38. Higgins JP, Altman DG. Assessing Risk of Bias in Included Studies. Em: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2008 [citado 3 de outubro de 2023]. p. 187–241. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470712184.ch8>
39. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. [citado 11 de setembro de 2023]. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
40. Myhre PL, Heck SL, Skranes JB, Prebensen C, Jonassen CM, Berge T, et al. Cardiac pathology 6 months after hospitalization for COVID-19 and association with the acute disease severity. *Am Heart J.* dezembro de 2021;242:61–70.
41. Italia L, Ingallina G, Napolano A, Boccellino A, Belli M, Cannata F, et al. Subclinical myocardial dysfunction in patients recovered from COVID-19. *Echocardiogr Mt Kisco N.* outubro de 2021;38(10):1778–86.
42. Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *Jacc Cardiovasc Imaging.* novembro de 2020;13(11):2330–9.
43. Ródenas-Alesina E, Rodríguez-Palomares J, Bach-Oller M, Jordán P, Badia C, Herrador L, et al. Echocardiographic assessment of COVID19 sequelae in survivors with elevated cardiac biomarkers. *Int J Cardiol.* 1º de agosto de 2022;360:104–10.
44. Gul M, Ozyilmaz S, Bastug Gul Z, Kacmaz C, Satilmisoglu MH. Evaluation of cardiac injury with biomarkers and echocardiography after COVID-19 infection. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* fevereiro de 2022;73(1).
45. Lassen MCH, Skaarup KG, Lind JN, Alhakak AS, Sengeløv M, Nielsen AB, et al. Recovery of cardiac function following COVID-19 - ECHOVID-19: a prospective longitudinal cohort study. *Eur J Heart Fail.* novembro de 2021;23(11):1903–12.

46. van den Heuvel FMA, Vos JL, van Bakel B, Duijnhouwer AL, van Dijk APJ, Dimitriu-Leen AC, et al. Comparison between myocardial function assessed by echocardiography during hospitalization for COVID-19 and at 4 months follow-up. *Int J Cardiovasc Imaging*. dezembro de 2021;37(12):3459–67.
47. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimallesvaran K, Thornton G, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. 18 de fevereiro de 2021;42(19):1866–78.
48. Puntmann VO, Martin S, Shchendrygina A, Hoffmann J, Ka MM, Giokoglu E, et al. Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness. *Nat Med*. outubro de 2022;28(10):2117–23.
49. Joy G, Artico J, Kurdi H, Seraphim A, Lau C, Thornton GD, et al. Prospective Case-Control Study of Cardiovascular Abnormalities 6 Months Following Mild COVID-19 in Healthcare Workers. *Jacc Cardiovasc Imaging*. novembro de 2021;14(11):2155–66.
50. Breitbart P, Koch A, Schmidt M, Magedanz A, Lindhoff-Last E, Voigtländer T, et al. Clinical and cardiac magnetic resonance findings in post-COVID patients referred for suspected myocarditis. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc*. novembro de 2021;110(11):1832–40.
51. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 1º de novembro de 2020;5(11):1265–73.
52. Myhre PL, Heck SL, Skranes JB, Prebensen C, Jonassen CM, Berge T, et al. Cardiac pathology 6 months after hospitalization for COVID-19 and association with the acute disease severity. *Am Heart J*. dezembro de 2021;242:61–70.
53. Ferreira VM, Plein S, Wong TC, Tao Q, Raisi-Estabragh Z, Jain SS, et al. Cardiovascular magnetic resonance for evaluation of cardiac involvement in COVID-19: recommendations by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J*

Cardiovasc Magn Reson Off J Soc Cardiovasc Magn Reson. 27 de março de 2023;25(1):21.

54. Ródenas-Alesina E, Rodríguez-Palomares J, Bach-Oller M, Jordán P, Badia C, Herrador L, et al. Echocardiographic assessment of COVID19 sequelae in survivors with elevated cardiac biomarkers. *Int J Cardiol.* agosto de 2022;360:104–10.

55. The COVID Heart—One Year After SARS-CoV-2 Infection, Patients Have an Array of Increased Cardiovascular Risks | Infectious Diseases | JAMA | JAMA Network [Internet]. [citado 24 de agosto de 2023]. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2789793>