

O coração e a COVID-19 no primeiro ano da pandemia: da lesão às possíveis sequelas

The heart and COVID-19 in the first year of the pandemic: from injury to possible sequelae

El corazón y el COVID-19 en el primer año de la pandemia: de la lesión a las posibles secuelas

Recebido: 06/06/2022 | Revisado: 19/06/2022 | Aceito: 23/06/2022 | Publicado: 04/07/2022

Pedro Trindade Stano

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3947-0248>

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: stanopedro18@gmail.com

Taís de Lima e Fraga

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3352-3268>

Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Brasil

Instituto de Pesquisa e Extensão em Saúde Pública, Brasil

E-mail: tais.fraga@uesb.edu.br

Marileia Chaves Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4496-7331>

Universidade Estadual de Montes Claros, Brasil

Faculdade de Medicina de Itajubá, Brasil

E-mail: marileia.andrade@unimontes.br

Resumo

Objetivo: Analisar o que se compreende como causas para lesões miocárdicas nos infectados pelo SARS-CoV-2, investigando o quanto essa ocorrência tem capacidade para impactar nos internados o aumento de morbimortalidade, considerando se esta injúria cardíaca apresenta potencial para gerar sequelas, deixando-os sujeitos a desfechos negativos no longo prazo. **Metodologia:** Esta revisão foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). Critérios de inclusão contemplaram trabalhos que analisam as causas, manifestações e consequências da relação entre COVID-19, publicados no ano de 2020 e de janeiro a março 2021 nas bases bibliográficas Science Direct, LILACS, MEDLINE, Scielo e PUBMED. **Resultados:** Após remoção de duplicatas e triagem de resumos com base nos critérios de inclusão e exclusão, obteve-se 22 artigos potencialmente elegíveis para inclusão nesta revisão. Após análise dos textos na íntegra, 16 foram incluídos na pesquisa. Seis são revisões de literatura, sete são estudos retrospectivos, um é relato de caso, um é estudo experimental e um é estudo observacional. **Conclusões:** Biomarcadores cardíacos trazem dados fundamentais no desfecho da doença, principalmente porque têm capacidade de prever o risco de complicações ou morte. Pouco se sabe até o momento se os recuperados da COVID-19 que cursaram com dano miocárdico apresentarão disfunções cardíacas relevantes em longo prazo. É preciso mais tempo e maior pesquisa sobre o tema.

Palavras-chave: COVID-19; Lesão miocárdica; Mecanismo de lesão; Sequelas cardíacas.

Abstract

Objective: Analyze what is understood as causes for myocardial injuries in those affected by SARS-CoV-2, investigating how much this occurrence has the capacity to impact in mortality and ascertain whether this cardiac injury has the potential to generate sequelae. **Methodology:** This systematic review was conducted according to the PRISMA guidelines (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). Inclusion criteria included studies that analyze the causes, manifestations, and consequences of the interaction between COVID-19 and myocardium, published in the year 2020 and from January to March 2021 in the bibliographic databases Science Direct, LILACS, MEDLINE, Scielo and PUBMED. **Results:** After removing duplicates and screening abstracts, 22 articles were potentially eligible for inclusion in this review. After analyzing the texts in full, 16 were included in the research. Six are literature reviews, seven are retrospective studies, one is a case report, one is an experimental study and one is an observational study. **Conclusions:** Cardiac biomarkers provide fundamental data on the outcome of the disease, mainly because they are able to predict the risk of complications or death. Little is known to date as to whether those recovered from COVID-19 who have had myocardial damage will have relevant cardiac dysfunctions in the long run. More time and more research on the topic its needed.

Keywords: Cardiac sequelae; COVID-19; Injury mechanism; Myocardial injury.

Resumen

Objetivo: Analizar las causas de lesiones miocárdicas en infectados por SARS-CoV-2, investigando si esta ocurrencia tiene la capacidad de impactar en el aumento de la morbimortalidad en pacientes hospitalizados, evaluando si esta

lesión cardíaca tiene el potencial de generar secuelas, dejando a los sujetos con resultados negativos a largo plazo. Metodología: Esta revisión sistemática se realizó de acuerdo con las guías PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses). Los criterios de inclusión contemplaron trabajos a cerca de las causas, manifestaciones y consecuencias de la relación entre la COVID-19 y el miocárdio, publicado en el año 2020 y de enero a marzo de 2021 en las bases de datos bibliográficas Science Direct, LILACS, MEDLINE, Scielo y PUBMED. Resultados: después de eliminar los duplicados y seleccionar los resúmenes según los criterios de inclusión y exclusión, 22 artículos fueron potencialmente elegibles para su inclusión en esta revisión. Después de analizar los textos en su totalidad, 16 fueron incluidos en la investigación. Seis son revisiones de literatura, siete son estudios retrospectivos, uno es un informe de caso, uno es un estudio experimental y uno es un estudio observacional. Conclusiones: Los biomarcadores cardíacos aportan datos fundamentales sobre el desenlace de la enfermedad, principalmente porque tienen la capacidad de predecir el riesgo de complicaciones o muerte. Poco se sabe, hasta ahora, si los recuperados de COVID-19 que tenían daño miocárdico presentarán disfunción cardíaca relevante a largo plazo. Se necesita más tiempo y más investigación acerca del tema.

Palabras clave: COVID-19; Lesión miocárdica; Mecanismo de lesión; Secuelas cardíacas.

1. Introdução

A pandemia causada pelo novo Coronavírus atingiu centenas de países e ainda persiste apesar das mais de 11 bilhões de doses de vacina administradas em todo o mundo até junho de 2022 (Johns Hopkins University e Medicine, Coronavirus Resource Center, 2021b). Segundo dados compilados pela universidade Johns Hopkins, em 19 de junho de 2022 existem mais de 538 milhões de casos da doença, o que provocou mais de 6 milhões de mortes até este mesmo dia. No Brasil, o primeiro caso confirmou-se em 25 de fevereiro de 2020; em 19 de junho de 2022 são quase 32 milhões de casos e 668.693 mortos (Johns Hopkins University e Medicine, Coronavirus Resource Center, 2021a).

A COVID-19 é causada pelo Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave, o SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2). Este possui transmissibilidade muito elevada, ocorrendo principalmente através do contato direto ou indireto com gotículas respiratórias contaminadas. Possui tempo de incubação na faixa de 4 a 8 dias pós contaminação. O SARS-CoV-2 pertence à família Coronaviridae, que abrange um grande número de espécies capazes de infectar vários animais selvagens, sendo que algumas têm também capacidade de acometer humanos (García, 2020).

O principal receptor para o SARS-CoV-2 nas células-alvo é a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2). Ela está presente na membrana de muitas células, como, por exemplo, os pneumócitos tipo I e II, enterócitos (especialmente do intestino delgado), células tubulares renais, endotélio de artérias e veias (bem como o músculo liso arterial) entre outros tecidos, como é o caso do próprio miocárdio (García, 2020).

Os sintomas mais comuns no início da doença incluem febre, tosse, fadiga e mialgia. Além destes, sintomas gastrointestinais – anorexia, vômitos, náuseas e diarreia – são também bastante comuns, ocorrendo em cerca de 40% dos pacientes. Todavia, o aspecto que faz única a COVID-19 é seu potencial de gerar desfechos graves, não só na população com idade mais avançada e com comorbidades, como demonstrado pelas variantes gama e delta, como também em pacientes jovens e/ou sem comorbidades. Sabe-se que, nestes casos, a doença tem capacidade de causar condições clínicas graves, dentre elas: estados de hipercoagulabilidade (risco, portanto, de eventos tromboembólicos, como infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular encefálico); hipóxia severa após acometimento pulmonar extenso; injúria miocárdica e suas consequências (Cevik, Bamford & Ho, 2020).

Dentro deste espectro clínico, existe parcela importante (20-30%) dos hospitalizados pela doença que apresenta esta injúria miocárdica. Ela parece ser gerada por mecanismos diversos, abaixo tratados, que são consequência, principalmente, de inflamação sistêmica, trombose e/ou estresse da musculatura cardíaca, e foi evidenciada por níveis elevados de troponina durante internação (Mitrani et al., 2020).

Uma questão importante é que, dependendo da intensidade e do tipo de lesão à qual o miocárdio é submetido (isquêmica – por trombose ou insuficiência no aporte de oxigênio; por lesão direta – miocardite – ou consequente a disfunções sistêmicas – inflamação ou hipóxia), aqueles pacientes de maior gravidade que receberam alta hospitalar poderão estar sujeitos

a sequelas cardiovasculares potencialmente incapacitantes (Mitrani et al., 2020).

Nesse sentido, quanto às sequelas cardiovasculares, a preocupação gira principalmente em torno da miocardite viral, já que ela pode levar futuramente à morte súbita por consequências cardiológicas. Mesmo em pacientes que clinicamente aparentam função cardíaca recuperada após alta hospitalar, ainda há risco de complicações cardiovasculares secundárias àquela miocardite (doença arterial coronariana, fibrilação atrial ou arritmias ventriculares por exemplo) (Willi et al., 2021).

Essa revisão de literatura tem como objetivo analisar o que se compreende no primeiro ano da pandemia, analisando-se todo o ano de 2020 e o período de janeiro a março de 2021, como causas para lesões miocárdicas nos infectados pelo SARS-CoV-2, investigando o quanto essa ocorrência tem capacidade para trazer impacto nos internados no que diz respeito ao aumento de morbimortalidade. Ademais, indagar se esta injúria cardíaca apresenta potencial para gerar sequelas nestes pacientes, deixando-os sujeitos a desfechos negativos no longo prazo.

2. Metodologia

Crítérios de elegibilidade

Esta revisão foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses).

Os critérios de inclusão do presente estudo contemplaram trabalhos que analisam as causas, as manifestações e as consequências da relação entre COVID-19 e miocárdio, com artigos publicados em todo o ano de 2020 e nos meses de janeiro a março de 2021. Nesse sentido, artigos originais de qualquer desenho, relatos de caso e revisões bibliográficas foram incluídos.

Foram excluídos: resenhas, capítulos de livros, estudos pilotos, cartas ao editor, teses, dissertações, monografias, comentários, artigos de opinião, relatórios metodológicos e resumos de eventos científicos.

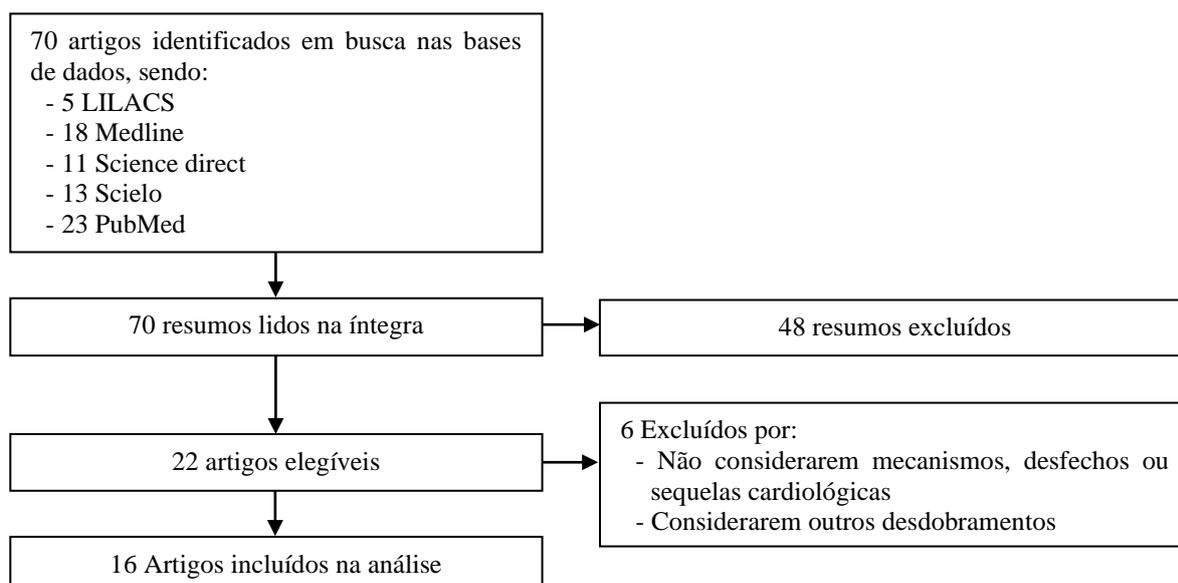
Fontes de informação e seleção de estudos

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica abrangente e sistematizada de bancos de dados online, incluindo Science Direct, LILACS, MEDLINE, Scielo e PUBMED de trabalhos relatados em Espanhol, Inglês e Português. A estratégia de busca foi baseada na combinação dos seguintes descritores e termos, utilizando o operador booleano E/AND: COVID-19 e miocárdio; mecanismos de dano miocárdico na COVID-19; consequências cardiovasculares da COVID-19; sequelas cardíacas da COVID-19; Cardiac injury in COVID-19; Myocarditis and COVID-19.

Após a pesquisa inicial, estudos em duplicatas foram excluídos. Foram analisados os trabalhos de acordo com o título e feita a primeira seleção. Os artigos considerados potencialmente elegíveis foram reservados para análise do resumo e texto completo sob regência dos critérios de inclusão e exclusão.

Após busca nas bases de dados citadas, foram selecionados 70 artigos (Figura 1). Após remoção de duplicatas e triagem de resumos com base nos critérios de inclusão e exclusão, foram obtidos 22 artigos potencialmente elegíveis para inclusão nesta revisão. Destes, após análise do texto na íntegra, 16 foram incluídos na pesquisa.

Figura 1: Fluxograma PRISMA.



Fonte: Autores.

3. Resultados

Os artigos analisados foram publicados em periódicos nacionais e internacionais. Seis deles são revisões de literatura, sete são estudos retrospectivos, um é relato de caso, um é estudo experimental e um é estudo observacional.

Foi possível agrupar os trabalhos de acordo com o assunto abordado em cada um deles, ficando compilados os que mais se aproximavam quanto a esse foco. Os resultados estão apresentados no Quadro 1, que sintetiza as principais observações coletadas na leitura dos textos quanto a/aos: mecanismos de dano, influência da lesão miocárdica no desfecho dos internados e possibilidade de sequelas futuras.

Quadro 1: Resultados obtidos na pesquisa.

TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA / MÉTODOS	RESULTADOS
Doença de Coronavírus-19 e o miocárdio	Artigo de revisão	Não se aplica	- O acometimento agudo do miocárdio pode ser induzido por uma possível “tempestade de citocinas inflamatórias”. - Não se sabe se os doentes poderão ou não evoluir com disfunção miocárdica tardia.
SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS	Experimental	Foram utilizados camundongos infectados com a cepa humana do SARS-CoV e analisado o RNA mensageiro e a expressão da proteína ECA2. Amostras de autópsia de 44 pacientes que sucumbiram à SARS em Toronto (Canadá) foram também usados para investigar o impacto da SARS na estrutura do miocárdio.	- A infecção miocárdica pelo SARS-CoV-2 pode causar regulação negativa de ECA2. - Há aumento da ação de Angiotensina II. - Há perda dos efeitos cardioprotetores de Ang 1-7.
SARS-CoV-2 fulminant myocarditis: an autopsy and histopathological case study	Relato de Caso	Não se aplica	- A miocardite fulminante induzida por SARS-CoV-2 poderia ser causada por uma infecção direta de cardiomiócitos.
Cardiovascular aspects of COVID-19	Artigo de revisão	Não se aplica	- Pacientes com doenças cardiovasculares pré-existentes têm risco aumentado de uma doença mais grave e morte. - Miocardite aguda por SARS-CoV-2 é rara.

COVID-19 e doença cardiovascular: Consequências diretas e linhas de investigação	Artigo de revisão	Não se aplica	<ul style="list-style-type: none"> - A COVID-19 provoca alterações fisiopatológicas com grande impacto no sistema cardiovascular. - Existem potenciais efeitos indiretos que não devem ser desconsiderados.
COVID-19 for the cardiologist basic virology, epidemiology, cardiac manifestations, and potential therapeutic strategies	Artigo de revisão	Não se aplica	<ul style="list-style-type: none"> - A taxa de lesão miocárdica varia de 7 a 28% dos pacientes. - Lesão cardíaca está associada com desfechos negativos
Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019	Estudo retrospectivo	Em uma coorte de 799 pacientes com diagnóstico de Covid 19, foram analisados 113 pacientes que foram à óbito, e 161 pacientes recuperados.	- Síndrome do desconforto respiratório agudo, sepse e lesão cardíaca foram as complicações críticas mais comuns durante a progressão da doença.
Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention	Estudo retrospectivo	Série de casos de COVID-19 na China continental (72 314 casos, atualizados até 11 de fevereiro de 2020).	<ul style="list-style-type: none"> - A taxa global de letalidade (CFR, <i>Case Fatality Ratio</i>) foi de 2,3% (1023 óbitos dentre 44.672 casos). - A CFR foi de 8% nos doentes de 70 a 79 anos de idade, e atingiu os 14,8% naqueles de 80 anos ou mais. - Entre casos leves e moderados, nenhuma morte foi notificada. - Entre casos críticos, a CFR foi de 49%, sendo também mais elevada naqueles com comorbidades preexistentes.
As implicações da COVID-19 no sistema cardiovascular: prognóstico e intercorrências	Artigo de revisão	Pesquisa bibliográfica do tipo revisão integrativa de literatura (RIL). Para a elaboração da questão de pesquisa, utilizou-se a estratégia PICO (paciente; intervenção; comparação; desfecho). A amostra final foi composta de 13 artigos.	<ul style="list-style-type: none"> - O envolvimento do sistema cardiovascular na COVID-19 pode determinar a gravidade da doença. - Em pacientes com doença cardiovascular, as chances de complicações, mortalidade e internação em UTI triplicam.
Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection	Estudo retrospectivo	Pacientes com COVID-19 internados em 1 dos 5 hospitais do Sistema de Saúde <i>Mount Sinai</i> na cidade de Nova York, entre 27 de fevereiro de 2020 e 12 de abril de 2020, com troponina-I (valor normal <0,03 ng / ml) medido dentro de 24 h de admissão foram incluídos (n= 2.736).	<ul style="list-style-type: none"> - A lesão miocárdica é prevalente entre pacientes hospitalizados com COVID-19; - As concentrações de troponina estavam presentes em níveis baixos. - Pacientes com doença cardiovascular são mais propensos a ter lesão miocárdica. - A elevação da troponina entre pacientes hospitalizados com COVID-19 está associada a maior risco de mortalidade.
Implicaciones pronósticas del daño miocárdico en pacientes con y sin diagnóstico confirmado de COVID-19 atendidos en un hospital universitario.	Estudo retrospectivo	Estudo de coorte retrospectivo que incluiu pacientes atendidos em um hospital universitário com suspeita de COVID-19; a amostra final foi de 433 pacientes.	<ul style="list-style-type: none"> - Dano miocárdico foi detectado em 1 de cada 5 pacientes com COVID-19. - O acometimento miocárdico é um preditor de mortalidade.
Marcadores de daño miocárdico en la predicción del pronóstico a corto plazo de los pacientes con COVID-19.	Estudo retrospectivo	Foram incluídos 872 pacientes com COVID-19 confirmados de fevereiro a abril de 2020.	<ul style="list-style-type: none"> - O acometimento miocárdico é um poderoso preditor de morte e da necessidade de ventilação mecânica. - O NT-proBNP melhorou a precisão prognóstica da troponina.
Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).	Estudo retrospectivo	Foram analisados 187 pacientes com COVID-19 no Sétimo Hospital da Cidade de Wuhan, China.	<ul style="list-style-type: none"> - Lesão miocárdica está significativamente associada a desfecho fatal na COVID-19. - O prognóstico de pacientes com doença cardiovascular subjacente, mas sem injúria miocárdica aguda, é relativamente favorável. - A lesão do miocárdio está associada à disfunção cardíaca e arritmias.
Cardiac involvement in patients recovered from Covid-2019 identified using magnetic resonance imaging	Estudo retrospectivo	Vinte e seis pacientes que se recuperaram da COVID-19 e que se submeteram a ressonância magnética cardíaca foram analisados.	<ul style="list-style-type: none"> - Manifestações à ressonância incluíram edema miocárdico, fibrose e função prejudicada do ventrículo direito. - Atenção deve ser dada ao possível envolvimento miocárdico em pacientes recuperados de COVID-19 com sintomas cardíacos.

COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors	Artigo de revisão	Não se aplica	- Espera-se que alguns pacientes tenham anomalias cardiovasculares subclínicas e possivelmente evidentes. - Pacientes com função cardíaca aparentemente recuperada ainda podem estar sob risco de cardiopatias futuras.
Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study	Estudo Observacional	Pesquisa de acompanhamento por telefone de 538 sobreviventes da COVID-19.	- Sequelas clínicas pós-COVID-19 eram comuns. - Sequelas podem estar relacionadas ao sexo, idade e características clínicas.

Fonte: Autores.

Mecanismos de dano miocárdico

Cinco trabalhos trataram de mecanismos propostos para a ocorrência de acometimento miocárdico na COVID-19. Todos eles (Kurz & Eberli, 2020; Mamade et al., 2020; Oudit et al., 2009; Gauchotte et al., 2021; Neto et al., 2020) estabelecem a relação entre o SARS-CoV-2 e a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), discutindo que essa interação é ferramenta de infectividade e possível mediadora de lesões miocárdicas diretas durante o curso da doença. Isto ocorre tanto por essa interação permitir a entrada do vírus nas células permissivas, incluindo os cardiomiócitos, quanto por causar desequilíbrios no sistema renina-angiotensina-aldosterona, expondo o miocárdio a ações negativas da angiotensina II.

Três dessas pesquisas (Kurz & Eberli, 2020; Mamade et al., 2020; Neto et al., 2020) abordam também aspectos sistêmicos que podem influenciar e/ou causar danos no tecido cardíaco. Assim, causas para o acometimento miocárdico poderiam ser consequência de: hipóxia sistêmica, ocasionando desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio no miocárdio; inflamação sistêmica com hiperatividade monocítica-macrofágica ou tempestade de citocinas pelos níveis aumentados de citocinas inflamatórias e; estado de hipercoagulabilidade, ocasionando a lesão isquêmica por microtromboses.

Um estudo experimental (Oudit et al., 2021) observou que em ratos desprovidos dos genes transcritores da ECA-2, a presença do vírus no miocárdio, bem como a capacidade de causar lesões neste órgão, foram substancialmente reduzidas.

Por fim, um relato de caso (Gauchotte et al., 2021) evidenciou a presença do genoma viral no interior do cardiomiócito, corroborando com a importância da quantidade de expressão do receptor ECA-2 na infectividade e, consequentemente, na lesão de órgãos-alvo.

Influência da lesão miocárdica no desfecho dos hospitalizados

Sete trabalhos discutiram acerca das consequências do acometimento cardíaco para os pacientes hospitalizados. Todos (Lala et al., 2020; Bardají et al., 2020; Calvo-Fernández et al., 2020; Martins et al., 2020; Guo et al., 2020; Chen et al., 2020; Wu & McGoogan, 2020) observaram que os níveis de biomarcadores cardíacos (troponina e peptídeos natriuréticos) possuem relação direta com a taxa de mortalidade intra-hospitalar, sendo preditores independentes para o risco de ocorrer tal desfecho.

Estudos retrospectivos (Lala et al., 2020; Bardají et al., 2020; Calvo-Fernández et al., 2020; Guo et al., 2020) concluíram também que a lesão cardíaca caracterizada por níveis elevados desses biomarcadores, foi mais comumente encontrada em pacientes mais idosos (acima dos 60 anos) e/ou com comorbidades variadas, especialmente diabetes mellitus, hipertensão arterial e eventos cardiovasculares maiores prévios.

Sequelas cardíacas nos sobreviventes

Três estudos (Mitrani et al., 2020; Xiong et al., 2021; Huang et al., 2020) foram explorados na análise da possibilidade de sequelas cardíacas a médio/longo-prazo nos sobreviventes da COVID-19. Um artigo de revisão (Mitrani et al., 2020), através de um paralelo entre lesões miocárdicas já conhecidas (Infarto Agudo do Miocárdio do tipo 2 e Miocardites) – complicações possíveis no curso da COVID-19 – e suas consequências no longo prazo, avalia que é possível a existência de

anormalidades cardíacas futuras.

Um estudo observacional (Xiong et al., 2021) avaliou a presença de sinais e sintomas cardiovasculares em 13% dos convalescentes da doença. Nestes, o aumento da frequência cardíaca foi o sintoma mais comum, enquanto uma parcela desenvolveu hipertensão arterial sistêmica, exigindo tratamento medicamentoso.

Um artigo (Huang et al., 2020) utilizou resultados de ressonância nuclear magnética cardíaca dos sobreviventes para investigar o envolvimento do coração. Foi observado que mais da metade dos pacientes apresentaram exames com anormalidades, sendo edema miocárdico o achado mais comum, encontrado em 54% das vezes.

4. Discussão

Após o processo de seleção e estudo analítico dos artigos acima elencados, foi possível identificar aspectos comuns que permitiram a organização desta discussão, de acordo com critérios correspondentes ao objetivo do presente estudo, a saber: -Mecanismos de dano miocárdico; - Influência da lesão miocárdica no desfecho dos hospitalizados; - Sequelas cardíacas nos sobreviventes.

Mecanismos de dano miocárdico

Existe ainda necessidade de que se compreendam exatamente os mecanismos através dos quais os doentes da COVID-19 desenvolvem lesões cardíacas durante o tempo da infecção. Todavia, algumas linhas de investigação trouxeram novos dados acerca da fisiopatologia que circunda o acometimento miocárdico nesta doença.

Nesse sentido, especialmente entre casos mais graves, existe parcela importante que desenvolve lesões miocárdicas durante o curso da doença aparentemente como consequência de diversos desbalanços neuro-hormonais, celulares, vasculares entre outros. A população mais atingida é aquela com idade mais avançada e com maior número de comorbidades, com efeito hipertensão arterial sistêmica, diabetes e doença arterial coronariana são as mais associadas (Atri et al., 2020).

De maneira prática, existem dois caminhos em que o acometimento cardíaco pode ser categorizado: a infecção miocárdica direta e/ou o dano secundário a efeitos sistêmicos da infecção.

Infecção direta: Coronavírus e a ECA-2

Dentre os mecanismos propostos de lesão está a relação do vírus com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2). Esta enzima é uma monopectidase com um único sítio ativo e está presente principalmente em células endoteliais de artérias, arteríolas e veias de diversos órgãos, incluindo o coração (García, 2020). Tem a propriedade de clivar a angiotensina II em angiotensina I-VII (Atri et al., 2020).

A angiotensina II liga-se ao receptor de angiotensina do tipo 1 (AT1), sendo que sua ativação resulta em vasoconstrição, aumento da permeabilidade vascular, fibrose e proliferação celular e remodelamento cardíaco negativo. Por outro lado, a angiotensina I-VII produz efeitos contrários ao se ligar no receptor MAS1, como, por exemplo, vasodilatação e comportamentos antifibróticos, anti-inflamatórios e anti-oxidantes (Kurz & Eberli, 2020).

A questão é que a infecção por SARS-CoV-2 pode reduzir a expressão de ECA-2 e sua atividade, pela destruição desta enzima que está ligada à membrana celular. Isso deixa o miocárdio exposto às ações prejudiciais da angiotensina II, causando lesões cardíacas neste processo (Kurz & Eberli, 2020).

Além desse aspecto, a interação entre o vírus e esta enzima foi proposta, em pesquisas diversas, como um potencial fator de infecciosidade. Uma revisão evidenciou que o vírus se replica nos pulmões, gerando uma carga viral secundária que irá então agredir órgãos e tecidos que possuem alta expressão de ECA-2 (Mamade et al., 2020).

De fato, Oudit et al. (2009) observaram, em estudo experimental, que em ratos desprovidos desta enzima a presença

do SARS-CoV-2 no miocárdio foi claramente reduzida; portanto há uma relação de dependência entre o vírus e a ECA-2 no que diz respeito à infecciosidade e replicação posterior. Sendo assim, poderia se presumir que a partir dessa atividade do vírus o miocárdio seria diretamente infectado, o que resultaria em uma miocardite. Nesse mesmo estudo citado, analisando autópsias cardíacas, os pesquisadores identificaram genoma do vírus em 35% dos pacientes, sendo que nestes a duração da doença foi mais curta.

Em concordância com este estudo experimental, um relato de caso evidenciou a presença do genoma viral no interior de cardiomiócitos após autópsia e estudo histopatológico do coração de um paciente que evoluiu com rápida disfunção do ventrículo esquerdo - chegando à fração de ejeção de 20% - mesmo sem grande comprometimento pulmonar; o doente foi a óbito 6 dias após internação (Gauchotte et al., 2021).

Lesões secundárias ao comprometimento sistêmico

Especialmente em doentes graves, é possível que diversas alterações na fisiologia sistêmica tenham influência como potenciais causadores de lesão aguda do miocárdio.

Pesquisas indicam que a gravidade da doença é proporcional ao nível de inflamação sistêmica. De fato, há aqui uma desregulação da resposta imune gerada pela ação viral de forma que se apresente uma produção desmedida de citocinas e quimiocinas inflamatórias. Este fenômeno é designado tempestade inflamatória ou tempestade de citocinas. Ele é gerado pelo aumento funcional da imunidade inata e da atuação de células T citotóxicas (TCD8+), intensamente estimuladas pela invasão viral (Mamade et al., 2020).

De qualquer maneira, como nesse contexto de hiperinflamação há importante aumento na atividade da linhagem monocítica-macrofágica, existe um potencial para lesão tecidual secundária às ações dessas células. Além disso, o cardiomiócito imerso em um ambiente pró-inflamatório comporta-se de maneira inadequada, levando a consequências cardiovasculares imediatas. A cardiopatia na sepse englobando, portanto, casos graves de COVID-19, é em parte mediada pelos altos níveis de citocinas inflamatórias, especialmente interleucina-6 (IL-6), Fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e Interferon-gama (IFN-gama). Como já citado, relatos evidenciaram que níveis mais elevados destes marcadores estão diretamente ligados a desfechos negativos nos doentes (Neto et al., 2020).

Por outro lado, como se sabe, casos mais graves de COVID-19 levam a insuficiência respiratória, enquanto esta pode também interferir na saúde do miocárdio. Dois estudos apontam ser uma consequência da hipóxia sistêmica, gerando no coração um desbalanço entre a oferta (reduzida pela hipóxia) e o consumo (normal ou aumentado nos doentes graves) do oxigênio; assim ocorre infarto agudo do miocárdio do tipo 2 (Mamade et al., 2020; Neto et al., 2020).

Esses dois trabalhos (Mamade et al., 2020; Oudit et al., 2009; Gauchotte et al., 2021; Neto et al., 2020). (9-12) discorrem ainda a respeito das alterações da coagulação que acompanham a gravidade da COVID-19. Está bem estabelecido que a doença leva a riscos aumentados para eventos tromboembólicos, culminando com a coagulação intravascular disseminada (CIVD) que apresenta alta taxa de mortalidade. O já citado aumento de citocinas inflamatórias, bem como a lesão endotelial acompanhante do quadro, gera no organismo um estado pró-trombótico; isso tudo poderá determinar lesão micro ou macrovascular isquêmica.

Em estudos clínicos, 31% dos doentes apresentaram evidência de evento tromboembólico agudo (tromboembolismo pulmonar, acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio ou embolia arterial periférica). A partir destes raciocínios, infere-se que o estado de hipercoagulabilidade pode gerar também lesão miocárdica, especialmente quando da lesão microvascular/coronária (Mamade et al., 2020; Neto et al., 2020).

Influência da lesão miocárdica no desfecho dos hospitalizados

Como ficou evidenciado nos artigos do item anterior, a lesão cardíaca nos doentes da COVID-19 parece ter caráter multifatorial com fatores tanto sistêmicos quanto locais influenciando o surgimento dessa agressão. Independentemente dos meios pelos quais ela acontece, deve-se observar o quanto o acometimento miocárdico influencia no curso da doença; ou seja, quais as reais consequências que esse fato traz na morbimortalidade dos pacientes.

Quanto à prevalência dessa complicação nos doentes da COVID-19, uma revisão norte americana (Atri et al., 2020) coloca que o percentual varia entre 7 e 28% nos estudos analisados; as pesquisas apontam que a injúria cardíaca foi evidenciada através do aumento nos marcadores de lesão, como por exemplo, a troponina e os peptídeos natriuréticos (NT-proBNP, o mais utilizado).

Em um estudo multicêntrico (Lala et al., 2020), observou-se que o nível de elevação desta troponina nos internados é discreto na maioria das vezes. A questão é que mesmo essas pequenas elevações se mostraram associadas com maior mortalidade dos pacientes, sugerindo que a lesão miocárdica, além de muito prevalente dentre eles, é um importante responsável por desfechos negativos e/ou morte dos internados.

Por outro lado, existem ideias de que em alguns estudos há um número superestimado da prevalência do dano cardíaco através da dosagem de troponinas – independentemente se sua elevação foi ou não discreta. Um artigo espanhol pondera a esse respeito, colocando que a solicitação das dosagens desse marcador muitas vezes é feita naqueles pacientes que clinicamente se apresentam com disfunção cardíaca (isquemia miocárdica ou disfunção ventricular, por exemplo). Portanto, seria interessante a aferição da troponina já na admissão desses pacientes mais graves ou com maiores predisposições a complicações para potencializar sua utilidade, obtendo uma estimativa mais precisa da prevalência da injúria miocárdica (Bardají et al., 2020).

Calvo-fernández e coautores (2020) se aproximam deste pensamento e indicam que determinar os biomarcadores cardíacos já na internação pode ser útil como um estratificador de risco; assim se pode identificar o subgrupo acometido, que é o de maior morbimortalidade. Somado a isso, este artigo também evidenciou que o NT-proBNP é complementar às troponinas – além de serem preditores de risco independentes - aumentando a precisão das estratificações (Calvo-Fernández et al., 2020).

Paralelamente ao aumento da troponina houve aumento de inflamação, ou seja, os marcadores inflamatórios de fase aguda (proteína C reativa, lactato desidrogenase e procalcitonina principalmente) obtiveram maiores níveis naqueles pacientes que apresentaram também maior dosagem de troponina no plasma (Lala et al., 2020). Isso pode ter importante ligação com a possibilidade de a inflamação sistêmica e desordenada ser um dos responsáveis pelo dano ao miocárdio, como foi colocado no item anterior do presente estudo.

De fato, mesmo na ausência de um histórico de doença cardiovascular, o paciente pode evoluir com intercorrências relacionadas ao aparelho cardíaco desde lesão miocárdica, arritmias e disfunção de ventrículo esquerdo até quadros de miocardite fulminante (Martins et al., 2020).

Mesmo assim e como se poderia esperar, dentre aqueles pacientes com comorbidades, especialmente doenças cardiovasculares e/ou que aumentam o risco cardiovascular (doença aterosclerótica, doença arterial coronariana, hipertensão arterial, diabetes) a mortalidade foi a maior dentre os estudados. Mais uma vez a troponina (lesão miocárdica aguda portanto) aparece como influenciador nos números. Pacientes com doenças cardiovasculares e com aumento nos níveis deste marcador foram responsáveis por 69% das mortes segundo um artigo chinês. Comparativamente, aqueles com doenças cardiovasculares de base, mas que não apresentaram aumento de troponina durante internação corresponderam a 13% dos mortos (Guo et al., 2020).

Assim sendo, a partir deste último dado, é importante destacar que o desfecho/prognóstico é mais favorável em pacientes com doenças cardiovasculares já estabelecidas – porém sem dano agudo – do que para aqueles que sofrem injúria

miocárdica no curso da infecção pelo SARS-CoV-2. A injúria cardíaca e suas consequências para os doentes (o aumento de desfechos negativos ou morte) independem, portanto, da presença de doenças crônicas ou fatores de risco (Lala et al., 2020).

Estudo retrospectivo chinês se aproxima parcialmente dessas conclusões. Há evidência neste trabalho de que pacientes com comorbidades cardiovasculares possuem sim maior tendência a desenvolver lesões miocárdicas e/ou falência cardíaca. Porém, esse tipo de acometimento também foi frequente naqueles previamente hígidos. Foi observado que de fato a injúria cardíaca pode representar um fundamental fator causal de mortalidade ao lado da falência respiratória (Chen et al., 2020).

Pode-se aplicar com segurança essa ideia da injúria miocárdica como fator importante de mortalidade, já que em um amplo estudo chinês que analisou mais de 72 mil pacientes, foi observado que dentre os casos críticos (foram 2087) a taxa de mortalidade foi de 49% (1023 mortos) (Wu & McGoogan, 2020). São justamente estes os que apresentam risco para lesões miocárdicas – ou que já as manifestaram e por isso estão críticos – sendo, portanto, de grande valia manter vigilância constante desses pacientes, sendo a dosagem de troponina um grande aliado da equipe médica.

Sequelas cardíacas nos sobreviventes

Apenas com o tempo será possível afirmar de fato o quanto aquelas lesões cardíacas que acompanham a linha do tempo da COVID-19 serão capazes de causar danos e sequelas após o doente se recuperar. Não existem, portanto, dados a respeito de sequelas no sistema cardiovascular no longo prazo.

Clinicamente, existe uma parcela dos convalescentes que apresenta sinais e sintomas cardiovasculares após alta hospitalar. Estudo chinês que analisou 538 sobreviventes mostra que 70 deles (cerca de 13%) apresentaram sintomatologia três meses após a alta. O sintoma mais comum foi o aumento da frequência cardíaca de repouso, sendo as palpitações referidas por uma parcela menor dos indivíduos. Curiosamente, sete deles desenvolveram hipertensão arterial sistêmica nessa linha do tempo. Todavia, não fica claro se há relação direta entre esses achados e a COVID-19, já que não se sabe ainda se há potencial para lesões prolongadas (Xiong et al., 2021).

Mesmo assim, é possível fazer paralelos com doenças e/ou complicações cardiovasculares já bem conhecidas e exploradas. Por exemplo, Mitrani e colaboradores (2020) destacam em sua revisão que pacientes que sofreram de infarto agudo do miocárdio do tipo 2 (desbalanço entre oferta e demanda), que cursou com aumento de troponina, o risco de eventos cardiovasculares maiores e/ou morte em 5 anos foi maior do que aqueles com infarto do tipo 1 (Mitrani, Dabas & Goldberger, 2020).

Este mesmo estudo analisa que em pacientes com miocardite inflamatória confirmada por biópsia, há número de cerca de 6% que irá evoluir com morte súbita ou parada cardíaca abortada. Além disso, pacientes com histórico de miocardite apresentam maior probabilidade de cursarem com arritmias, tanto atriais quanto ventriculares. De fato, uma pesquisa citada neste compilado mostrou de 6-8% de hospitalizações por falência cardíaca em pacientes que se recuperaram de miocardite aguda (Mitrani et al., 2020).

Aprofundando ainda mais nestes aspectos pós miocardite, alguns trabalhos mostraram que os desfechos cardiovasculares negativos ocorriam apesar da função do ventrículo esquerdo; ou seja, mesmo em pacientes com fração de ejeção preservada ocorreram evoluções como arritmias graves ou morte súbita. Estudos de autópsias também se aproximaram destes raciocínios, mostrando que miocardite poderia ser a explicação de morte súbita em grande número de casos, mesmo em órgãos aparentemente normais (Mitrani et al., 2020).

Todas estas informações reunidas pela revisão de Mitrani e colaboradores (2020) são relevantes também no curso da fisiopatologia da infecção pelo SARS-CoV-2, como já evidenciado aqui e graças ao paralelo que se pode fazer entre doenças, com maior ou menor precisão. Nesse sentido, pode ser interessante se fazer algum tipo de triagem em pacientes recuperados da doença, especialmente nos casos graves.

Para tal triagem, uma das ferramentas exploradas para avaliação após recuperação da doença é a ressonância magnética cardíaca. Um artigo chinês (Huang et al., 2020) observou quais foram os achados deste exame de imagem nos pacientes curados. Dos pacientes analisados, 58% apresentaram aumento da intensidade do sinal em t2 e/ou realce tardio de gadolínio (LGE) positivo (ferramenta não invasiva para mensuração de fibrose). Além disso, em 54% deles foi evidenciado edema miocárdico envolvendo principalmente o ventrículo esquerdo.

Quanto à função cardíaca, não foram encontradas deficiências relevantes; a fibrose, especialmente no ventrículo esquerdo, certamente precede uma perda de função. Devido a isto, é preciso obter um seguimento desses pacientes estudados para que se possa averiguar se em algum momento o remodelamento funcional irá ocorrer (Huang et al., 2020).

Estes dados obtidos têm capacidade de demonstrar que existe um fenômeno que envolve lesão cardíaca e que persiste após recuperação do paciente. Todavia, esse artigo avaliou, em sua maioria, pacientes que passaram por quadro moderado de COVID-19; assim sendo o estudo acaba por ficar limitado a este grupo, incapacitando a pesquisa quanto aos casos mais severos da doença. Por outro lado, casos mais leves também merecem atenção, para que não passem despercebidos possíveis quadros de envolvimento cardíaco (Huang et al., 2020). (fonte: TNR 10 – justificado – espaço 1,5).

5. Conclusão

É inegável que estamos enfrentando uma pandemia sem precedentes na humanidade a qual, além das inúmeras consequências imediatas para cada doente, apresenta potenciais complicações cardiovasculares no longo prazo. É de importância, portanto, ter vigilância de todos os pacientes acometidos pelo COVID-19 considerando a alta prevalência da lesão cardíaca, que tem etiologia complexa e multifatorial. Até o período avaliado, dados a respeito de sequelas no sistema cardiovascular no longo prazo ainda são inconsistentes e necessitam de tempo de evolução da doença para uma avaliação mais robusta e fidedigna.

Nesse contexto, a partir da análise feita, fica claro que os biomarcadores cardíacos trazem dados fundamentais no desfecho da doença, principalmente porque eles têm capacidade de prever o risco de complicações ou morte. Por isto, é interessante a dosagem destes biomarcadores na admissão dos pacientes, dando vantagem aos médicos já que alterações nos valores são vislumbres de possíveis complicações no curto prazo.

Por fim, pouco se sabe até o momento se os recuperados da COVID-19 que cursaram com dano miocárdico apresentarão disfunções cardíacas relevantes em longo prazo. É preciso mais tempo e maior pesquisa sobre o tema, já que, se tais disfunções existirem, o impacto será significativo devido ao enorme número de casos da COVID-19.

Referências

- Atri, D., Siddiqi, H.K., Lang, J. P., Nauffal, V., Morrow, D. A., & Bohula, E. A. (2020). COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies, *JACC: Basic to Translational Science*, 5(5), 518-536. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.04.002>
- Bardajá, A., Carrasquer, A., Sánchez-Giménez, R., Lal-Trehan, N., Del-Moral-Ronda, V., Peiró, O. M., Bonet, G., Castilho, G., Fort-Gallifa, I., Benavent, C., Recio, G., Gutiérrez, C., Villavicencio, C., Auguet, T., & Boqué, C. (2020). Implicaciones pronósticas del daño miocárdico en pacientes con y sin diagnóstico confirmado de COVID-19 atendidos en un hospital universitario. *Portal Regional da BVS [Internet]*. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-32921872>
- Calvo-Fernández, A., Izquierdo, A., Subirana, I., Farré, N., Vila, J., Durán, X., García-Guimaraes, M., Valdivielso, S., Cabero, P., Soler, C., García-Ribas, C., Rodríguez, C., Llagostera, M., Mojón, D., Vicente, M., Solé-González, E., Sánchez-Carpintero, A., Tevar, C., Marrugat, J., & Vaquerizo, B. (2020). Marcadores de daño miocárdico en la predicción del pronóstico a corto plazo de los pacientes con COVID-19. *Portal Regional da BVS [Internet]*. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33262553>
- Cevik, M., Bamford, C.G.G., & Ho, A. (2020). COVID-19 pandemic-a focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect*, 26 (7), 842-847. <https://doi.gov/10.1016/j.cmi.2020.04.023>
- Chen, T., Wu, D., Chen, H., Yan, W., Yang, D., Chen, G., Ma, K., Xu, D., Yu, H., Wang, H., Wang, T., Guo, W., Chen, J., Ding, C., Zhang, X., Huang, J., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., & Ning Q. (2020). Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*, 26, 368: m1091. <https://doi.gov/10.1136/bmj.m1091>

- García, L.F. (2020). Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol.*, 16(11),1441. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441>
- Gauchotte, G., Venard, V., Segondy, M., Cadoz, C., Esposito-Fava, A., Barraud, D., & Louis, G. (2021). SARS-Cov-2 fulminant myocarditis: an autopsy and histopathological case study. *Int J Legal Med*, 135: 577–581. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02500-z>
- Guo, T., Fan, Y., Chen, M., Wu, X., Zhang, L., He, T., Wang, H., Wan, J., Wang, X., & Lu, Z. (2020). Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.*, 5(7), 811-818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
- Huang, L., Zhao, P., Tang, D., Zhu, T., Han, R., Zhan, C., Liu, W., Zeng, H., Tao, Q., & Xia, L. (2020) Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 13(11), 2330-2339. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.004>
- JOHNS HOPKINS UNIVERSITY E MEDICINE, CORONAVIRUS RESOURCE CENTER. (2021). Covid-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- JOHNS HOPKINS UNIVERSITY E MEDICINE, CORONAVIRUS RESOURCE CENTER. (2021). Understanding Vaccination Progress: Vaccination rollout across the United States. <https://coronavirus.jhu.edu/vaccines/international>
- Kurz, D. J., & Eberli, F.R. (2020). Cardiovascular aspects of COVID-19. *Swiss Med Wkly.*, 150, w2041. <https://doi.org/10.4414/smw.2020.20417>
- Lala, A., Johnson, K. W., Januzzi, J. L., Russak, A. J., Paranjpe, I., Richter, F., Zhao, S., Somani, S., Vleck, T. V., Vaid, A., Chaudhry, F., De Freitas, J. K., Fayad, Z. A., Pinney, S. P., Levin, M., Charney, A., Bagiella, E., Narula, J., Glicksberg, B. S., ... & Fuster V. (2020). Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection, *Journal of the American College of Cardiology*, 76(5), 533-546. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
- Mamade, Y., Mendes, I., Balhana, S., Pereira, C. S., Vasconcelos, M. & Moreira, A. P. E. A. (2020). COVID-19 e Doença Cardiovascular: Consequências Diretas e Linhas de Investigação. *Medicina Interna*, 27 (3): 54-60. <https://doi.org/10.24950/R/110/20/3/2020>
- Martins, J. D. N., Sardinha, D. M., Silva, R. R., Lima, K. V. B. & Lima, L. N. G. C. (2020). As implicações da COVID-19 no sistema cardiovascular: prognóstico e intercorrências. *J. Health Biol Sci.*, 8 (1): 1-9. <https://doi.org/10.12662/2317-3206jhbs.v8i1.3355.p1-9.2020>
- Mitrani, R. D., Dabas, N. & Goldberger, J. J. (2020). COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm*, 17(11), 1984-1990. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.026>
- Neto, F., Albuquerque, J., Marcondes-Braga, F. G., Moura, L. Z., Figueiredo, A. M. S., Figueiredo, V. M. S., Mourilhe-Rocha, R. & Mesquita, E. T. (2020) Doença de Coronavírus-19 e o Miocárdio. *Arq. Bras. Cardiol.*, 114 (6). <https://doi.org/10.36660/abc.20200373>
- Oudit, G. Y., Kassiri, Z., Jiang, C., Liu, P. P., Poutanen, S. M., Penninger, J. M. & Butany, J. (2009, julho). SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*, 39(7), 618-625. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x>
- Willi, S., Lüthold, R., Hunt, A., Hänggi, N. V., Sejdiu, D., Scaff, C., Bender, N., Staub, K. & Schlagenhauf, P. (2021) COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 40, 101995. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.101995>
- Wu, Z. & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Xiong, Q., Xu, M., Li, J., Liu, Y., Zhang, J., Xu, Y. & Dong, W. (2021). Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect.*, 27(1), 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.023> espaço entre uma referência e outra. Lembre-se que usamos a norma APA.