

USO DOS BIOMARCADORES CARDÍACOS NA COVID-19: UMA REVISÃO NA LITERATURA

USE OF CARDIAC BIOMARKERS IN COVID-19: A LITERATURE REVIEW

Ingyrd Rodrigues Morais de Oliveira¹

Jéssica Alves Moreira²

Pierrri Emanuel de Abreu Oliveira³

Alexsandra Laurindo Leite⁴

RESUMO: INTRODUÇÃO: A China em dezembro de 2019 informou à Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre um surto relacionado a uma doença respiratória aguda de modo grave que teve concentração na cidade de Wuhan. Desta forma, foi revelado um novo vírus que foi denominado de Corona vírus (2019-nCoV), também podendo ser chamado de SARS-CoV-2. **OBJETIVOS:** O objetivo geral desse estudo foi buscar através da literatura a importância dos biomarcadores cardíacos nas investigações iniciais e na correlação com a COVID-19. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo de uma revisão literária baseada em artigos que trazem informações a respeito do tema abordado. Nesse estudo, foi realizado por meio de artigos nas seguintes bases de dados eletrônicas SciELO (Scientific Electronic Library Online), e Ministério da Saúde do Brasil, BVS (Portal Biblioteca Virtual em Saúde), Revista Atualiza Saúde e entre outros. Os descritores selecionados foram: covid-19, doenças cardiovasculares e biomarcadores cardíacos. Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos exigidos são: artigos publicados em 2016 até o presente, disponíveis e em qualquer idioma. Os critérios de exclusão são: artigos cujos temas não condizem com o objetivo da pesquisa e artigos duplicados em base de dados. **RESULTADOS:** Para uma melhor compreensão e planejamento, inicialmente foi feita uma definição categórica dos 10 estudos da amostra final após a seleção que conduziram a revisão da literatura. Expondo de forma objetiva, preparamos uma tabela para melhor uma melhor apresentação do tema. **CONCLUSÃO:** concluiu-se após a análise de todos os artigos reunidos para esse estudo a COVID-19 é potencialmente grave e apresenta elevado índice de disseminação. Patologias cardiovasculares decorrentes da COVID-19 são frequentes e têm mecanismos ainda pouco esclarecidos. Assim, pesquisas adicionais são inestimáveis. Entre linhas gerais, foi possível perceber que os biomarcadores cardíacos tem grande relevância no ponto de vista científico, os avanços para tratamento e diagnóstico vêm se aprimorando cada vez mais, na tentativa de precocemente detectar os pacientes com a mutação genética e lhes proporcionar uma melhor qualidade de vida.

Palavras-chaves: Biomarcadores cardíacos. Covid-19. Complicações.

¹ Graduanda do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade Santa Maria (2022 - atual). E-mail: ingyrdrodrigues26@gmail.com.

² Possui graduação de Bacharelado em Biomedicina UNILEÃO (2011). Mestranda em Ciências da Reabilitação (UNISUAM-RJ). Especialista em Docência do Ensino Superior (FSM - PB). Atualmente é professora titular do Curso de Biomedicina da Faculdade Santa Maria de Cajazeiras.

³ Coordenador do Curso de Bacharelado em Biomedicina da Faculdade Santa Maria (2020 - atual). Doutorando em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos - UFPB (2022 - atual). Mestre em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal da Paraíba - UFPB (2022). Pós-graduado (especialização) em Hematologia Clínica pela UNILEÃO (2021), Pós-graduado (especialização) em Docência do Ensino Superior (2017) e Bacharel em Biomedicina (2015) pela Faculdade Santa Maria de Cajazeiras - PB.

⁴ Possui graduação em Biomedicina (Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, 2009). Atualmente é responsável técnica no laboratório de análises clínicas da empresa Instituto Madre Teresa de Apoio a Vida Dep. Wellington Landim. Docente do Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade Santa Maria (FSM/PB) de Cajazeiras. Tem experiência na área de Análises Clínicas com ênfase em Hematologia e citopatologia clínica.

ABSTRACT: INTRODUCTION: China in December 2019 informed the World Health Organization (WHO) about an outbreak related to a severe acute respiratory disease that was concentrated in the city of Wuhan. In this way, a new virus was revealed that was called Corona virus (2019-nCoV), which can also be called SARS-CoV-2. **OBJECTIVES:** The general objective of this study was to search through the literature for the importance of cardiac biomarkers in initial investigations and in the correlation with COVID-19. **METHODOLOGY:** This is a study of a literary review based on articles that bring information about the topic addressed. In this study, it was carried out through articles in the following electronic databases: SciELO (Scientific Electronic Library Online), and the Brazilian Ministry of Health, VHL (Virtual Health Library Portal), Revista Update Saúde and others. The selected descriptors were: covid-19, cardiovascular diseases and cardiac biomarkers. The inclusion criteria for the selection of required articles are: articles published in 2016 to the present, available and in any language. The exclusion criteria are: old whose themes do not match the research objective and duplicate articles in the database. **RESULTS:** For a better understanding and planning, initially a categorical definition of the 10 studies of the final sample was made after the selection that conducted the literature review. Exposes objectively, we have prepared a table to better present the topic. **CONCLUSION:** it was concluded after the analysis of all the articles gathered for this study, THE COVID-19 is potentially severe and has a high rate of dissemination. Cardiovascular pathologies resulting from COVID-19 are frequent and have mechanisms that are still unclear. Thus, additional research is invaluable. Among the general lines, it was possible to perceive that cardiac biomarkers have great relevance from the scientific point of view, advances for treatment and diagnosis have been improving more and more, in an attempt to early detect patients with the genetic mutation and provide them with a better quality of life.

Keywords: Cardiac biomarkers. Covid-19. Complications.

INTRODUÇÃO

A China em dezembro de 2019 informou à Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre um surto relacionado a uma doença respiratória aguda de modo grave que teve concentração na cidade de Wuhan (Opas, 2020). Desta forma, foi revelado um novo vírus que foi denominado de Corona vírus (2019-nCoV), também podendo ser chamado de SARS-CoV-2. Diante da situação, a OMS se viu na posição de declarar o momento como de importância Internacional (NEPAL, *et al.*, 2020; RAFAEL, *et al.*, 2020).

A COVID-19 se trata de uma doença respiratória ocasionada por um corona vírus novo (SARS-CoV-2), que vem acometendo de forma drástica milhares de pessoas ao redor do mundo. Essa doença apresenta como principais sintomas a febre, coriza, sangramento nasal, fadiga, tosse seca, insuficiência renal, mialgia dentre outros sintomas que são características mais comuns. Os casos sintomáticos são diagnosticados por meio da coleta do exame *swab* nasal (LI, *et al.*, 2020; RAMOS, *et al.*, 2020).

Essa doença afeta de forma mais corriqueira as pessoas adultas com idade acima de 60 anos tendo ou não comorbidades, sendo sua apresentação mais grave naquelas pessoas que contam com doenças crônicas, dentre elas as cardiovasculares. Os médicos cardiologistas observaram que os pacientes com perfil cardiopata que são contaminados pelo vírus apresentam complicações em seu quadro clínico ao se comparar com os demais pacientes (GALLASCH, *et al.*, 2020; LIN, *et al.*, 2020).

Diante das complicações cardíacas ocasionadas por essa doença, um estudo foi realizado pelos clínicos no Hospital *San Raffaele*, na cidade de Milão na Itália, hospital esse que é referência para complicações cardiovasculares ocasionadas pela corona vírus. Nesse estudo foi possível observar que aproximadamente 17% dos pacientes acometidos pela doença desenvolveram arritmias e cerca de 7% apresentaram lesão cardíaca aguda. Enzimas cardíacas (BNP, troponina CK-MB) foram recolhidas de todos os pacientes e assim foi observado algum comprometimento cardíaco (STRABELLI, 2020).

Também há a preocupação se os pacientes cardiopatas correm um risco maior para desenvolver complicações e se a reinfecção pelo COVID-19 tem impacto no sistema cardiovascular. Segundo pesquisas realizadas na China, na cidade de Chen, morbimortalidade quando acometido pela corona vírus (LI, *et al.*, 2020).

A relação das doenças cardiovasculares com a COVID-19 pode ser revelada por meio do uso dos biomarcadores cardíacos, porém os pacientes hospitalizados por COVID-19 apresentam essa condição em comum, e associa a um maior risco de morte (SHI S., *et al.*, 2020).

O presente estudo justifica-se de acordo com os dados da sociedade brasileira de cardiologia (SBC), em março de 2020, ao analisar o acesso cardiovascular que foi relacionado ao novo vírus (COVID 19) foi apresentado a conclusão; arritmias (16%), miocardite (7,2%), choque (1-2%), isquemia miocárdica (10%). E com isso concluído a possibilidade de termos a COVID-19 como fonte de miocardite aguda, destacando a importância dos biomarcadores cardíacos nas investigações laboratoriais iniciais e na identificação da COVID19.

O objetivo geral desse estudo foi buscar através da literatura a importância dos biomarcadores cardíacos nas investigações iniciais e na correlação com a COVID-19.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de uma revisão literária baseada em artigos que trazem informações a respeito do tema abordado que possibilita ao pesquisador analisar e sintetizar o conhecimento científico a respeito do objeto do estudo, por meio dos resultados de pesquisas anteriores, assim como identificar lacunas que devem ser preenchidas mediante a realização de novas investigações.

Noronha e Ferreira (2015, p. 191) definem revisão da literatura como: estudos que analisam a produção bibliográfica em determinada área temática, dentro de um recorte de tempo, fornecendo uma visão geral ou um relatório do estado da arte sobre um tópico específico, evidenciando novas idéias, métodos, subtemas que têm recebido maior ou menor ênfase na literatura selecionada. Trata-se, portanto, de um tipo.

A revisão da literatura é desenvolvida em 6 (seis) etapas, e evidenciam: 1) Determinar o tema e selecionar hipóteses ou questões de pesquisa para descrever a revisão abrangente; 2) Estabelecer critérios para a inclusão ou exclusão de estudos/ amostragem ou busca na literatura; 3) Definir as informações extraídas das pesquisa/ classificação de pesquisa selecionada; 4) Avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; 5) Interpretação dos resultados; 6) Revisão/ síntese dos conhecimentos introdutórios.

Nesse estudo, foi realizado por meio de artigos nas seguintes bases de dados eletrônicas SciELO (Scientific Electronic Library Online), e Ministério da Saúde do Brasil, BVS (Portal Biblioteca Virtual em Saúde), Revista Atualiza Saúde e entre outros. Os descritores selecionados foram: covid-19, doenças cardiovasculares e biomarcadores cardíacos. A partir desses trabalhos, foram realizadas uma série de leituras para a filtragem dos textos: leituras de reconhecimento do material bibliográfico, leituras rápidas de primeira incursão sobre os textos, ainda na plataforma de pesquisa, que visava localizar e selecionar aqueles que poderiam apresentar informações relevantes ao tema; uma leitura exploratória, composta como uma leitura ágil na qual o propósito é examinar se as referências ou bases escolhidas atingem de fato o objetivo para o estudo; e uma leitura seletiva, que procura selecionar o material para o que realmente interessa, associando de imediato com a finalidade da pesquisa.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos exigidos são: artigos publicados em 2016 até o presente, disponíveis e em qualquer idioma. Os critérios de exclusão são: artigos cujos temas não condizem com o objetivo da pesquisa e artigos duplicados em base de dados.

Tabela 01- Apresentação da quantidade de artigos encontrados nas bases de dados

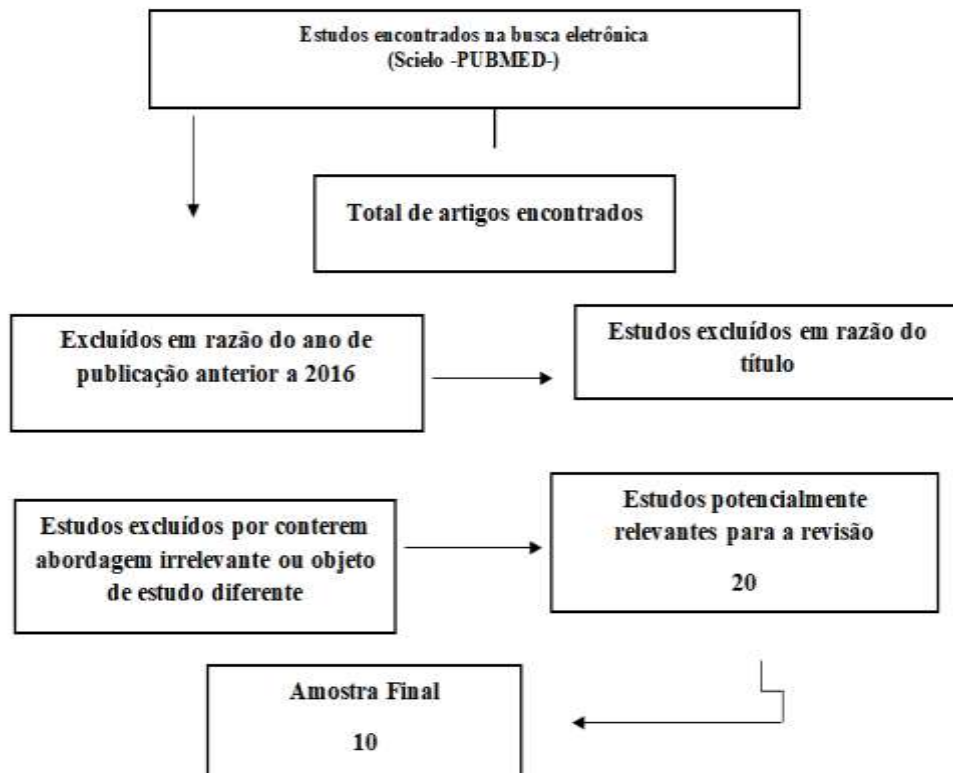
	SCIELO	PUBMED
COVID-19	6.214	195.675
COVID-19 AND Doença cardiovascular	7	1.011
Covid-19 AND Biomarcadores cardíacos	2	145

FONTE: MORAIS DE OLIVEIRA, 2022

Como apresentado na tabela 01 acima, foram encontrados 203.254 artigos, no entanto, após os artigos da tabela passarem por critérios de inclusão e exclusão, a filtragem baixou esse número para 14, que foram utilizados na para realização dessa pesquisa.

A seguir a **figura 01** mostra a utilização dos critérios que auxiliaram na escolha dos artigos que foram inseridos nesse estudo.

Figura 01- Apresentação da seleção de artigos através dos critérios de inclusão:



FONTE: MORAIS DE OLIVEIRA, 2022

A **tabela 02** apresenta alguns dados dos artigos selecionados, como o ano de publicação e a base de dados onde foram encontrados.

	Titulo	Ano	Base de Dados
1	Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease (COVID-19).	2019	PUBMED
2	COVID-19 e o Coração. Arquivos Brasileiros de Cardiologia	2020	PUBMED
3	Mortalidade por Insuficiência Cardíaca: Análise Ampliada e Tendência Temporal em Três Estados do Brasil	2020	SCIELO
4	Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China	2020	PUBMED
5	Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19)	2020	PUBMED
6	Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19)	2020	PUBMED
7	Morbilidad por COVID-19: análisis de los aspectos epidemiológicos, clínicos y diagnósticos.	2020	SCIELO
8	Predictores de mal pronóstico en pacientes con la COVID-19	2020	SCIELO
9	Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis	2020	PUBMED
10	Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review	2021	PUBMED

FONTE: MORAIS DE OLIVEIRA, 2022

RESULTADOS

Para uma melhor compreensão e planejamento, inicialmente foi feita uma definição categórica dos 10 estudos da amostra final após a seleção que conduziram a revisão da literatura. Exponde de forma objetiva, preparamos uma tabela para melhor uma melhor apresentação do tema.

A tabela a seguir apresenta uma síntese dos objetivos e resultados de cada artigo selecionado para o estudo.

Tabela 03. – Síntese dos objetivos e resultados dos artigos incluídos no estudo.

NUMERO DO ARTIGO	AUTORES	OBJETIVOS	RESULTADOS
1.	Gomes et al, 2021.	Elucidar as patologias cardíacas induzidas pela COVID-19 relacionando-as às alterações de biomarcadores.	A Covid-19 cursa com diferentes patologias cardíacas por mecanismos distintos. Dentre elas, o infarto do miocárdio, ocorre pela ruptura de placa aterosclerótica e aumento da demanda de oxigênio.
2.	CUNHA et al, 2021.	Compreender as relações dos biomarcadores de lesão cardíaca a fim de alertar sobre a importância da avaliação cardíaca dos pacientes com Covid-19..	A lesão cardíaca aguda está diretamente relacionada à gravidade da Covid-19 e associada a um risco de mortalidade 4 vezes maior. Marcadores cardíacos, como CK-MB, NT-proBNP e troponina I, indicam lesão cardíaca durante a infecção pelo novo coronavírus. É sabido que o aumento dos níveis séricos desses biomarcadores em pacientes com Covid-19 advém de um cenário de intensas lesões celulares do miocárdio, tendo como fatores causais a hipoxemia e reação intensa do sistema imune em resposta a chuva de citocinas gerada pela ação viral.
3.		é realizar uma revisão da	Os resultados dessa revisão demonstraram a

- ALMEIDA et al, 2021.
- literatura capaz de demonstrar os marcadores bioquímicos de pacientes COVID-19 positivos ou negativos
- importância da amplificação do RNA viral por RT-PCR, pois pode ser utilizado como padrão para a confirmação da infecção que detecta o ácido nucleico. Todavia, são observados outros marcadores como limiares para AST e LDH que permitiram prever um prognóstico de complicações dos pacientes COVID-19-positivos ou negativos tendo como base os resultados da análise de sangue de rotina. O exame de sangue pode ser usado como uma alternativa para a RT-PCR no monitoramento do agravamento de pacientes COVID-19 positivos. As alterações bioquímicas ainda não estão totalmente elucidadas
- et al, 2020.
- contribuir para um melhor entendimento acerca dos impactos do novo coronavírus no miocárdio e na circulação, além de abordar as possíveis implicações prognósticas. Avaliar a associação entre os altos níveis de LDH no sangue de pacientes com os desfechos encontrados pelos infectados de Covid-19.
- A infecção por COVID 19 e o aparelho cardiovascular estão intimamente relacionados, pois a presença de lesões prévias no coração pode levar a um pior prognóstico no curso da infecção, a doença pode causar lesões micro e macroscópicas no tecido cardíaco. Os resultados demonstraram que existe sim uma grande associação entre os valores do LDH e piores desfechos da doença tanto nas chances da doença se apresentar em níveis severos quanto com os níveis de mortalidade.
- 4.
- 5.

6. TABAREZ et al, 2020.

Identificar os principais fatores de risco, para que possam ser encontradas maneiras de evitar complicações nos pacientes atendidos com Covi-19.

Os fatores de risco encontrados mais facilmente foram homens de idade avançada (entre 60 e 79 anos), que tinham algum tipo de comorbidade (hipertensão, diabetes, insuficiência renal) ou que apresentavam testes bioquímicos alterados, como: glicemia, creatinina, GGT e LDH.
7. BANDERA JIMÉNEZ et al, 2020.

Estudar a morbidade da doença na cidade de Santiago, Cuba, identificando seu comportamento e seus agravos através de estudos epidemiológicos, clínicos e de diagnóstico.

A taxa de incidência da doença foi de 4,7 a cada 1000 habitantes e os exames diagnósticos exibiram comumente PCR positivo, LDH elevado, hiperglicemia e problemas difusos pulmonares.
8. GAO et al, 2021.

Identificar as principais evidências científicas acerca de cada um dos fatores de risco da COVID-19.

A identificação dos fatores de risco associados a casos severos e críticos da Covid são de grande importância para o desenvolvimento de novas estratégias clínicas e de saúde pública para lidar com essa doença. E alguns desses fatores são capazes de prever casos severos e críticos da doença, como é o caso do LDH.
9. VIDAL-CEVALLOS et al, 2021.

Explorar a correlação existente entre o LDH e a mortalidade dos pacientes portadores da Covid-19 no

Após a análise pós morte de diversos pacientes do hospital percebeu-se que a grande maioria possuía idade superior a 59 anos e pacientes com ALT>61, PCR>231 e LDH>561 estavam associados com

10. NIJMAN et al, 2021. Identificar fatores de risco e de mortalidade dentro de hospitais na Holanda. México. maior chance de morte. 1006 pacientes foram admitidos no hospital com Covid-19, destes 243 morreram, 689 se recuperaram e 74 foram censurados, pacientes com idade avançada, estado imunossuprimido e com alta quantidade de LDH no sangue na época de sua admissão no hospital tinham chances de morrer maiores, enquanto os que tinham febre tinham menor chance.

FONTE: MORAIS DE OLIVEIRA, 2022

DISCUSSÕES

A Covid-19 cursa com diferentes patologias cardíacas por mecanismos distintos. Dentre elas, o infarto do miocárdio, ocorre pela ruptura de placa aterosclerótica e aumento da demanda de oxigênio. Tal acometimento é acompanhado pela elevação dos marcadores: troponina, proteína-c-reativa, ferritina, procalcitonina, aminotransferases e transaminases.

A Miocardite, causada tanto pela inflamação direta do músculo cardíaco, quanto indiretamente pela tempestade de citocinas, associada à elevação de troponina e interleucina-6. A insuficiência cardíaca ainda é relacionada a níveis elevados de Peptídeo Natriurético tipo B e Fragmento N-terminal do Peptídeo Natriurético Atrial. As arritmias cardíacas, por sua vez, representam 7,3% a 17% das estimativas e cursam nesses pacientes com inflamação pulmonar e febre, podendo levar à taquicardia sinusal.

Diversas pesquisas já observaram, e é relevante ressaltar que, o vírus tem a capacidade de entrar na célula hospedeira por meio de endocitose, a partir da interação com a proteína Spike, uma proteína estrutural, com o auxílio do receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA₂). O coração conta com grande quantidade desse tipo de enzima, de maneira especial em pacientes com doenças do tipo

cardiovasculares preexistentes e, assim, é possível apontar que esta condição leva os pacientes a apresentar quadros mais graves da doença (COSTA *et al.*, 2020).

A resposta do corpo a essa anormalidade é o principal perigo da infecção viral. Uma vez ocorrida de maneira intensa ela pode evoluir para um quadro de inflamação sistêmica, na qual acontece o aumento de vários marcadores inflamatórios, em um fato conhecido como “tempestade de citocinas”. Nesse caso, existe a possibilidade de comprometimento das funções dos órgãos e diversas complicações que podem levar à óbito (MACHADO *et al.*, 2004; COSTA *et al.*, 2020; NASCIMENTO *et al.*, 2020).

Os pacientes com COVID-19 que chegaram a óbito apresentaram os índices de troponina e NT-proBNP bastante elevados enquanto estiveram internados, já naqueles que se recuperaram essas taxas não tiveram modificações relevantes (GUO *et al.* 2020).

Uma pesquisa em 416 pacientes positivados para COVID-19, realizada em Wuhan, na China, 19,7% apresentaram injúria cardíaca no período que estavam internados, e os índices de mortalidade foram associados a esse fato durante esse tempo. Em todos os pacientes que realizaram o exame de eletrocardiograma no momento em que as taxas dos biomarcadores estavam elevadas apresentaram anormalidades, principalmente com compatibilidade a isquemia miocárdica (SHI *et al.*, 2020).

Estudos revelam que para a identificação de danos cardíacos são utilizados cinco marcadores para os diagnósticos laboratoriais em fase inicial de uma enfermidade cardiovascular aguda, que são: Creatina quinase (CK), Creatina quinase - fração MB (CK-MB), Troponinas, Mioglobina e Lactato desidrogenase (LDH).

CONCLUSÃO

Após a análise de todos os artigos reunidos para esse estudo a COVID-19 é potencialmente grave e apresenta elevado índice de disseminação. Entretanto, as evidências atuais já mostram a necessidade de atenção especial aos pacientes do grupo de risco e a importância de um manejo adequado das complicações cardiovasculares, com rápida identificação e implementação de tratamento adequado.

Patologias cardiovasculares decorrentes da COVID-19 são frequentes e têm mecanismos ainda pouco esclarecidos. Assim, pesquisas adicionais são inestimáveis

para esclarecer as causas da lesão cardíaca e sua interação com comorbidades preexistentes.

Entre linhas gerais, foi possível perceber que os biomarcadores cardíacos tem grande relevância no ponto de vista científico, os avanços para tratamento e diagnóstico vêm se aprimorando cada vez mais, na tentativa de precocemente detectar os pacientes com a mutação genética e lhes proporcionar uma melhor qualidade de vida. Estudos futuros são necessários para esclarecer os possíveis mecanismos de lesão cardiovascular e testar tratamentos adequados.

REFERÊNCIAS

COSTA et al. **O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber.** Arq. Bras. Cardiol., São Paulo, v. 114, n. 5, p. 805-816, Maio 2020.

CUNHA, R. X., et al. **Sars-cov-2 e lesão cardíaca: a relação entre biomarcadores e prognóstico.** Revista Multidisciplinar Em Saúde, 2(2), 69. (2021).

GOMES, B.N., et al. **Doenças cardiovasculares induzidas pela covid-19 e sua relação com marcadores biológicos** Centro Universitário Tiradentes (UNIT), Maceió, AL, Brasil

GOMES, J. G. et al., **Marcadores bioquímicos na COVID-19: Uma revisão na literatura** Research, Society and Development, Centro Universitário Tiradentes (UNIT), Maceió, AL, Brasil v. 10, n. 3, e6310313045, 2021

GAUI, E. N. et. al. **Mortalidade por Insuficiência Cardíaca: Análise Ampliada e Tendência Temporal em Três Estados do Brasil.** Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Rio de Janeiro, Brasil, vol. 94, n.1, p. 55-61, 2020.

GALLASCH, C. H., da Cunha, M. L., de Souza Pereira, L. A., & Silva-Junior, J. S. (2020). **Prevenção relacionada à exposição ocupacional do profissional de saúde no cenário de COVID-**Revista Enfermagem, UERJ, 28, 49596.

GUO et al. **Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** JAMA Cardiol. p. 811-818, 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/article-abstract/2763845>. Acesso em: 26 set de 2021.

JARROS I. C., ZANUSSO JR. G. **Avaliação de risco cardíaco e o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio no laboratório de análises clínicas.** Revista Uningá Review, Paraná, vol.19, n.3, p. 05-13, Jul.-Set. 2014.

LI, B et al., **Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China.** Clinical Research in Cardiology, 109(5), 531-538. (2020)

LIN, C., Arevalo, Y. A., Nanavati, H. D., & Lin, D. M. (2020). **Racial differences and an increased systemic inflammatory response are seen in patients with COVID-19 and ischemic stroke.** *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 8 (July), 100137. DOI: doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100137.

MACHADO et al. **Mecanismos de resposta imune às infecções.** *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p. 647-662, dez.2004

NASCIMENTO et al. **COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica.** *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo, v. 114, n. 5, p. 829-833, maio 2020.

NEPAL, G., et al (2020). **Neurological manifestations of COVID-19: A systematic review.** *Critical Care*, 24(1), 1-11.

RAFAEL, R. D. M. R. et al (2020). **Epidemiologia, políticas públicas e pandemia de Covid-19: o que esperar no Brasil?** [Epidemiology, public policies and Covid-19 pandemics in Brazil: what can we expect?] [Epidemiologia, políticas públicas y la pandemia de Covid-19 en Brasil: que podemos esperar?]. *Revista enfermagem, UERJ*, 28, 49570.

RAMOS, R. M. (2020). **Análise do perfil epidemiológico dos óbitos por COVID-19 em Santa Catarina durante a pandemia de coronavírus até a 33ª semana epidemiológica do ano de 2020.** TCC (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina. Centro de Ciências da Saúde. Medicina.

SHI, B.J., et al. **Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China.** *JAMA Cardiol.* p. 802-810, 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763524?resultClick=1&appId=scweb> 2021.

STRABELLI, T. M. V., & Uip, D. E. (2020). **COVID-19 e o Coração.** *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 114(4), 598-600.2020