



UNICEPLAC
CENTRO UNIVERSITÁRIO

Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC
Curso de Medicina
Trabalho de Conclusão de Curso

**Uma análise integrativa dos biomarcadores cardiovasculares para
prognóstico de pacientes com COVID-19**

Gama-DF
2022

IAN SIQUEIRA ARAÚJO CÂMARA
RODRIGO MENDEZ CARNEIRO

Uma análise integrativa dos biomarcadores cardiovasculares para prognóstico de pacientes com COVID-19

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientador: Prof. Alessandro De Oliveira Silva

Gama-DF

2021

**IAN SIQUEIRA ARAÚJO CÂMARA
RODRIGO MENDEZ CARNEIRO**

Título: Uma análise integrativa dos biomarcadores cardiovasculares para prognóstico de pacientes com COVID-19.

Artigo apresentado como requisito para conclusão do curso de Bacharelado em Medicina pelo Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Gama-DF, 26 de outubro de 2022.

Banca Examinadora

Prof. Alessandro de Oliveira Silva
Orientador

Prof. Nome completo
Examinador

Prof. Nome Completo
Examinador

Título: Uma análise integrativa dos biomarcadores cardiovasculares para prognóstico de pacientes com COVID-19.

Ian Siqueira Araújo Câmara¹
Rodrigo Mendez Carneiro²

RESUMO

Introdução: Com o surgimento da Pandemia do COVID-19, a saúde mundial entrou em colapso com milhares de contaminados e óbitos pelo vírus Sars-Cov-2. Assim, a medicina laboratorial começou a investigar alguns marcadores prognósticos para pacientes com quadros complicados de COVID-19. **Objetivo:** Avaliar a indicação dos biomarcadores cardíacos para a estratificação e prognóstico de pacientes diagnosticados com a COVID-19. **Métodos:** Revisão integrativa de estudos observacionais obtidos nas bases de dados, Scielo, MEDLINE/PubMed e BVS, utilizando os descritores: “biomarcadores cardíacos”, “COVID-19” e “prognóstico”; selecionando estudos a partir de 2021. **Resultados:** Foram reunidos 24 estudos, nos quais analisaram-se os seguintes biomarcadores: Troponinas Cardíacas, os Peptídeos Natriuréticos, CK-MB e a Mioglobina. Estes tiveram seus níveis avaliados isoladamente e comparados entre si, chegando em resultados que indicavam que a elevação dos marcadores está diretamente relacionada a piores prognósticos, sendo eles: necessidade de internação em UTI; complicações cardiovasculares; necessidade de ventilação mecânica invasiva; e morte. Quando comparados, houveram sensibilidades e especificidades diferentes, como foi o caso do hs-TnI que obteve sensibilidade de 77% e especificidade de 77%, CK-MB obteve 71% e 76% e a mioglobina obteve 85% e 86%; predizendo, assim, que alguns biomarcadores podem ser considerados melhores preditores independentes de piores prognósticos em comparação aos outros. **Considerações finais:** Nesse contexto, preferiu-se a utilização de pelo menos dois biomarcadores, ou um que seja suficiente quando isolado para admissões hospitalares por COVID-19, com o objetivo de melhorar a avaliação prognóstica e estratificar adequadamente o paciente desde sua admissão até o período de alta da internação.

Palavras-chave: biomarcadores; cardíaco; COVID-19; prognóstico.

¹Graduando do Curso de medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: ian.siqueira.0596@gmail.com.

²Graduando do Curso de medicina, do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac. E-mail: rodrigomcarneiro2009@gmail.com

ABSTRACT:

Introduction: With the emergence of the COVID-19 Pandemic, world health has collapsed with thousands of people infected and dying from the Sars-Cov-2 virus. Thus, laboratory medicine began to investigate some prognostic markers for patients with complicated conditions of COVID-19. **Objective:** To evaluate the indication of cardiac biomarkers for the stratification and prognosis of patients diagnosed with COVID-19. **Methods:** Integrative review of observational studies obtained from the Scielo, MEDLINE/PubMed and Medrxiv databases, using the descriptors: “cardiac biomarkers”, “COVID-19” and “prognosis”; selecting studies from 2021. **Results:** 24 studies were gathered, in which the following biomarkers were analyzed: Cardiac Troponins, Natriuretic Peptides, CK-MB and Myoglobin. These had their levels evaluated separately and compared with each other, reaching results that indicated that the elevation of markers is directly related to worse prognosis, namely: need for ICU admission; cardiovascular complications; need for invasive mechanical ventilation; and death. When compared, there were different sensitivities and specificities, as was the case with hs-TnI, which had a sensitivity of 77% and a specificity of 77%, CK-MB had 71% and 76%, and myoglobin had 85% and 86%; thus predicting that some biomarkers can be considered better independent predictors of worse prognosis compared to others. **Final considerations:** In this context, it was preferred to use at least two biomarkers, or one that is sufficient when isolated for COVID-19, with the aim of improving the prognostic assessment and adequately stratifying the patient from admission to the period of discharge from hospitalization.

Keywords: cardiac; biomarkers; COVID-19; prognosis.

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foi descoberto em Wuhan (província de Hubei, na China), o vírus Coronavírus 2, membro da família de vírus *Coronaviridae*, responsável pela explosão da Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Tal acontecimento culminou em inúmeros casos de pneumonia de origem desconhecida, os quais ganharam proporções internacionais, devido à disseminação mundial do vírus; causando uma pandemia que atualmente tem mais de 523 milhões de contaminados e de 6.2 milhões de mortes no mundo. (SHI; CHEN; ZHANG, 2021; CUNNINGHAM et al., 2021; Dasa analytics, 2021).

No que tange a fisiopatologia geral da doença, o vírus visa principalmente o acometimento pulmonar, gerando manifestações clínicas que vão desde assintomáticas até complicações mais severas pelo resultado de uma inflamação sistêmica grave. Porém, além do sistema respiratório, estudos atuais demonstram um papel central no envolvimento cardiovascular na patologia dessa doença. (SHI; CHEN; ZHANG, 2021; CUNNINGHAM et al., 2021).

Quanto à fisiopatologia da lesão cardíaca pela doença do Coronavírus 2019 (COVID-19), sabe-se que pode ser multifatorial, uma vez que os pacientes podem desenvolver uma doença isquêmica do coração por complicações indiretas ou diretas pelo vírus. Dentre essas etiologias, pode-se citar a miocardite causada diretamente por infecção por SARS-CoV-2, dano miocárdico causado por trombo-inflamação, cardiomiopatia de Takotsubo, sobrecarga cardíaca por trombose pulmonar, infarto agudo do miocárdio, entre outras. (LIPPI et al., 2021). Nesse sentido, na presença de uma lesão importante do miocárdio, os biomarcadores de necrose miocárdica apresentam-se elevados, evidenciando sofrimento e/ou isquemia cardíaca. (LIPPI et al., 2021).

Dentro do cenário atual, centros de pesquisas multinacionais e diversas evidências acumuladas já ligaram a doença pelo COVID-19 ao aumento da morbimortalidade resultante dos distúrbios cardiovasculares. (LIPPI et al., 2021; GARCÍA DE GUADIANA-ROMUALDO et al., 2021; TORAIH et al., 2020). Atualmente, mais de 30% dos pacientes que estão internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) por conta do vírus, irão apresentar gravidade associada a complicações cardíacas. (ABOUGHDIR et al., 2020). Dada a gravidade variável da COVID-19, os profissionais da saúde buscam alguma forma de prevenir complicações.

Diante do exposto, o papel da medicina laboratorial tornou-se de suma importância, uma vez que começaram estudos com a Troponina cardíaca, como na meta-análise de Lippi, Lavie e Sanchis-Gomar (2020), com o objetivo de possível marcador prognóstico de lesão

miocárdica e, conseqüentemente, de desfechos mais graves. Além da Troponina de alta sensibilidade, Peptídeos Natriuréticos e a CK-MB também podem se apresentar elevados quando há isquemia miocárdica ou algum grau de sofrimento da bomba cardíaca. (LIPPI et al., 2021; MUELLER et al., 2021; OIKONOMOU; PARASKEVAS; VELISSARIS, 2022).

Nesse sentido, uma investigação laboratorial de biomarcadores específicos dessas lesões poderia prever uma evolução clínica, uma vez que, os biomarcadores cardiovasculares como a CK-MB, Troponina cardíaca e os Peptídeos natriuréticos estão associados a desfechos negativos, seja por internação na UTI ou óbito. (LIPPI et al., 2021). Assim, discute-se a avaliação e a indicação dos biomarcadores cardíacos para a estratificação e prognóstico de pacientes diagnosticados com a COVID-19, por meio da análise dos artigos selecionados nesta revisão integrativa.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 COVID-19

Em dezembro de 2019, foi descoberto em Wuhan (província de Hubei, na China), o vírus Coronavírus 2, membro da família de vírus *Coronaviridae*, responsável pela explosão da Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), a qual se disseminou globalmente, causando uma pandemia que atualmente tem cerca de 523 milhões de contaminados e 6.2 milhões de mortes no mundo. (SHI; CHEN; ZHANG, 2021; Dasa analytics, 2021).

No Coronavírus 2, assim como outros vírus respiratórios, a transmissão ocorre com alta eficácia e infectividade principalmente pela via respiratória. A transmissão por gotículas é a principal via reconhecida, embora os aerossóis possam representar outra via importante. Além dessas, a via oral-fecal pode ser outra via de transmissão do vírus. Após a transmissão, o vírus passa por um período de incubação de 4 a 11 dias até a ocorrência dos primeiros sintomas. (CIOTTI et al., 2020).

Em relação ao quadro clínico, os pacientes com infecção por SARS-CoV-2 podem apresentar sintomas que variam de assintomáticos e de leves a graves, e os fatores de risco, como: idade igual ou superior a 60 anos, tabagismo, obesidade, cardiopatias de diferentes etiologias, hipertensão arterial, doença cerebrovascular, pneumopatias graves ou descompensadas, imunodepressão e imunossupressão; serão cruciais para essa determinação. Os sintomas mais comuns relatados incluem febre, tosse e falta de ar. Além desses, a ocorrência de sintomas gastrointestinais como diarreia, vômitos e dor abdominal são relatados em menor frequência pelos pacientes com COVID-19. (SHI; CHEN; ZHANG, 2021).

Embora o principal alvo da infecção por coronavírus seja o pulmão, pela maior afinidade do vírus aos receptores presentes neste; pode haver danos gastrointestinais, renais, hepáticos, do sistema nervoso central e cardiovasculares. (SHI; CHEN; ZHANG, 2021). Nesse contexto, o sistema cardiovascular é um dos principais sistemas acometidos e uma das principais causas de complicações em pacientes infectados pelo COVID-19, necessitando de maior atenção dos profissionais da saúde.

2.2 COVID-19 e complicações cardiovasculares

Há evidências que o sistema cardiovascular está entre as principais causas de complicações pelo COVID-19, exibindo uma taxa de mortalidade mais alta de 10,5% em comparação com a taxa geral de letalidade de 2,3%. (LIPPI et al., 2021). Tal situação ocorre

pelo fato de o vírus também ser capaz de infectar tecidos cardíacos, levando a uma inflamação miocárdica e fibrose intersticial, as quais contribuem para uma disfunção cardíaca e aumento significativo do risco de evolução para doença grave e até a morte. (SHI; CHEN; ZHANG, 2021).

Sabe-se que cerca de 19,7% dos pacientes infectados pelo vírus podem desenvolver alguma complicação cardiovascular, seja ela por lesão direta do vírus ou o agravamento de uma cardiopatia pré-existente. (LIPPI et al., 2021; TORAIH et al., 2020). Nesse sentido, a fisiopatologia do dano miocárdico pelo COVID-19, acaba sendo multifatorial, entre essas etiologias, pode-se citar a miocardite causada diretamente por infecção por SARS-CoV-2, dano miocárdico causado por trombo-inflamação, cardiomiopatia de Takotsubo, sobrecarga cardíaca por trombose pulmonar, infarto agudo do miocárdio, seja por obstrução do fluxo sanguíneo dentro das artérias coronárias ou por um desequilíbrio entre demanda e oferta de oxigênio, que por sua vez se deve à pneumonia associada, a qual contribui com menor oxigenação do sangue. (LIPPI et al., 2021).

Devido à uma lesão importante do miocárdio, os biomarcadores de necrose miocárdica apresentam-se elevados, evidenciando sofrimento e isquemia cardíaca. Diante disso, discute-se o uso dos marcadores mais indicados para a estratificação, tipo do tratamento instituído e prognóstico de pacientes de alta gravidade, tendo em vista que o dano cardíaco está fortemente relacionado com o resultado da morte por COVID-19. (LIPPI et al., 2021).

2.3 Biomarcadores cardiovasculares na COVID-19

Os biomarcadores cardiovasculares são amplamente estudados na doença da COVID-19. Dentre os mais discutidos na literatura pode-se destacar as troponinas cardíacas, creatina quinase - MB (CK-MB) e os peptídeos natriuréticos. (LIPPI et al., 2021; ABOUGHDIR et al., 2020; MUELLER et al., 2021; OIKONOMOU; PARASKEVAS; VELISSARIS, 2022). O papel de outros biomarcadores ainda não estão amplamente definidos, porém são alvo de discussão.

As troponinas cardíacas são proteínas presentes no miocárdio e são designadas como biomarcadores de lesão de cardiomiócitos, principalmente em condições que causam estresse ou injúria ao músculo cardíaco. (MUELLER et al., 2021; OIKONOMOU; PARASKEVAS; VELISSARIS, 2022). A COVID-19 tem a capacidade de ocasionar lesão direta ou indireta ao miocárdio por diversos mecanismos multifatoriais, entre eles: toxicidade da lesão viral direta, inflamação, isquemia, estresse, disfunção microvascular e ruptura de placas de ateroma.

(MUELLER et al., 2021). Diante disso, a troponina cardíaca se elevaria nessas condições indicando injúria cardíaca.

Outros biomarcadores que podem estar presentes nessas condições são os peptídeos natriuréticos e a CK-MB. Os peptídeos se apresentam elevados em condições de estresse da musculatura cardíaca, principalmente gerados por consequência hemodinâmica e insuficiência cardíaca, além de estarem associados frequentemente com doenças inflamatórias e/ou respiratórias graves. Logo, doenças como a COVID-19 podem elevar seus níveis. (CABRAL et al., 2020).

A CK-MB também é um ótimo marcador de necrose miocárdica, essa proteína está presente em elevadas concentrações no músculo cardíaco, porém podemos encontrá-la também no cérebro e nos músculos esqueléticos. Apesar de estar elevada em condições de injúria miocárdica, a CK-MB também pode ser encontrada em outras condições como nas síndrome de disfunção de múltiplos órgãos que é uma das consequências da COVID-19. (MUELLER et al., 2021; ZINELLU et al., 2021).

As estatísticas atuais demonstram uma relevante associação de lesões cardíacas com um pior prognóstico de pacientes diagnosticados com COVID-19. Diante disso, uma investigação laboratorial de biomarcadores específicos dessas lesões poderiam prever uma evolução clínica. Meta-análises atuais como a do estudo de Toraih et al.(2020) reuniu evidências da relação dos níveis aumentados dos biomarcadores cardiovasculares como a CK-MB, troponina cardíaca e peptídeo natriurético do tipo B com desfechos negativos como maior propensão de internação na UTI ou óbito. Porém, ainda se discute a necessidade da utilização rotineira desses fatores na triagem desses pacientes e qual deles seria o mais eficaz para prever um prognóstico.

Essa parte do trabalho demanda o domínio das regras de citações (diretas e indiretas). É nessa parte do trabalho em que problemas legais em relação à apropriação de ideias de outros autores ocorrem com maior frequência. Portanto, reveja as regras estabelecidas pela ABNT para citações diretas e indiretas e indicação de fontes de gráficos, figuras ou outro recurso ilustrativo utilizado.

É importante lembrar, que o desenvolvimento do trabalho será guiado pelo orientador, no qual irá julgar se a Seção 2 poderá iniciar por “revisão de literatura”, “referencial teórico” ou já abordar sobre “o primeiro tema a ser discutido no trabalho”. O número de subtópicos deste item dependerá dos conceitos envolvidos na sua questão problema.

2 PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

A metodologia escolhida para este estudo se baseia em uma revisão integrativa de estudos observacionais longitudinais prospectivos e retrospectivos, pois esse método permite uma análise descritiva mais detalhada e sistemática do assunto quando comparada a revisão narrativa ou bibliográfica, além de se tratarem de delineamentos de estudos originais (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014; PAIVA et al., 2016).

A elaboração dessa revisão se baseou na seguintes etapas necessárias: **1)** Estabelecimento do tema do trabalho; **2)** elaboração da questão norteadora; **3)** Definição dos critérios de inclusão e exclusão; **4)** Interpretação dos estudos a partir dos critérios estabelecidos; **5)** Avaliação dos resumos e resultados dos artigos selecionados; **6)** Estruturação da revisão integrativa a partir das etapas estabelecidas.

Para compor a análise crítica do estudo, foi proposto a seguinte questão de pesquisa que foi baseada no método PICO (população, intervenção, comparação e desfecho): Os biomarcadores cardíacos podem ser considerados na prática clínica ferramentas para avaliar o prognóstico e a estratificação de pacientes com COVID-19 e quais deles apresentam relevância clínica dentro desse contexto?

Os critérios de inclusão estabelecidos foram: a) estudos de delineamento observacional longitudinal prospectivos e retrospectivos; b) estudos publicados entre 2021 e 2022 nos idiomas português, inglês e espanhol disponíveis nas bases de dado: *Scielo*, *MEDLINE/PubMed* e na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), que estavam disponíveis gratuitamente e com texto completo; c) inclusão de estudos que retratam o tema de biomarcadores cardíacos; d) Pesquisas realizadas apenas com a amostragem de pacientes com diagnóstico de COVID-19.

Já os critérios de exclusão impostos foram: editoriais, resenhas, monografias, artigos de opinião, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e meta-análises. Além da exclusão de temas que fogem do objetivo de retratar os biomarcadores cardíacos na estratificação e prognóstico nos pacientes com COVID-19 e dos textos que estavam duplicados nas bases de dados que foram citadas.

Para facilitar na busca dos estudos foram utilizados os seguintes descritores/palavras-chaves baseados no *Medical Subject Headings (MeSH)* e nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “*Cardiac*” AND “*Biomarkers*” AND “COVID-19” AND “*Prognostic*” AND “Biomarcadores” AND “Cardíaco” AND “Prognóstico” AND

“SARS-CoV-2” em todas as bases de dados supracitadas. Esses descritores foram utilizados no idioma em inglês e português.

Foi desenvolvido um fluxograma baseado no método Systematic Review and Meta-Analyses (PRISMA) para demonstrar uma busca sistematizada dos artigos escolhidos e dos critérios de seleção desses. Essa metodologia é baseada nos objetivos de uma revisão sistemática e de meta-análise que apresenta nível elevado de evidência. A sistematização da busca está apresentada na **Figura 1**.

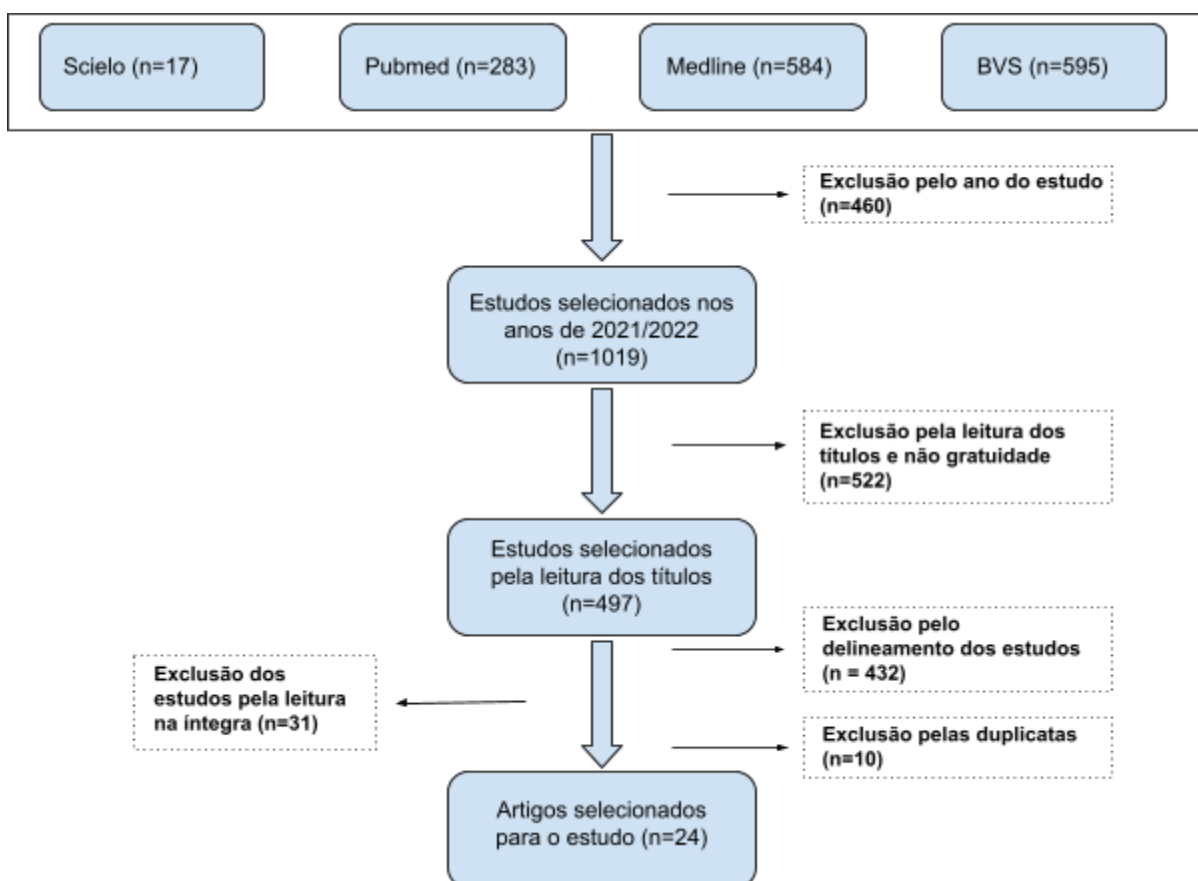


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos baseado no *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA).

Os artigos selecionados foram sistematizados da seguinte maneira: Iniciou-se a busca pela utilização dos descritores estabelecidos, posteriormente, os estudos analisados foram baseados nos critérios de inclusão e exclusão a partir da leitura dos títulos, leitura dos resumos com avaliação do delineamento dos estudos e do ano. Feito a seleção, realizou-se a leitura dos artigos na íntegra para melhor análise geral e discussão. Essa sistematização ocorreu a partir da revisão de pares por dois estudantes de medicina, discentes, e um orientador docente do Centro Universitário Aparecido dos Santos (UNICEPLAC). O orientador avaliou de maneira integral os dados selecionados e as conclusões realizadas.

3 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Após a imposição dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos na metodologia, além das etapas impostas nesta revisão integrativa com a construção de uma questão de pesquisa norteadora, foram selecionados no total 24 artigos que irão compreender o desenvolvimento do trabalho. O fluxograma de seleção dos artigos (**Figura 1**) se encontra na metodologia da revisão.

Do total de artigos analisados, referente ao ano de estudo, 18 artigos foram publicados no ano de 2021 e 6 artigos no ano de 2022. Em relação ao delineamento metodológico de cada estudo, tem-se a seguinte composição: 15 (62,5%) artigos compreendem estudos observacionais longitudinais retrospectivos (caso-controle) e 9 (37,5%) artigos compreendem estudos observacionais longitudinais prospectivos (coorte). A composição dessas metodologias obedecem os critérios de inclusão por serem estudos originais e estudos de caráter observacional longitudinal.

Quando analisados os países de realização dos 24 estudos foram encontrados que sete estudos (29%) foram realizados nos Estados Unidos da América (EUA), cinco estudos (21%) na Itália, três estudos (12,5%) na China, dois estudos (8,3%) na Turquia, um estudo (4,17%) no Brasil, um estudo (4,17%) na Arábia Saudita, um estudo (4,17%) na Polônia, um estudo (4,17%) na Espanha e um estudo (4,17%) no Reino Unido. Além disso, apresentaram-se dois estudos (8,3%) que foram realizados em mais de uma localidade, sendo eles um estudo nos EUA e Dinamarca, e o outro na Áustria e Alemanha.

Todos os 24 artigos estão em língua inglesa e retratam a utilização dos biomarcadores cardíacos em pacientes diagnosticados com COVID-19, além de estarem com seus textos completos e disponíveis gratuitamente. Para facilitar a exposição dos achados desta revisão integrativa, foram sumarizados os dados principais de cada artigo no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Distribuição dos estudos segundo título e número dos artigos, autores e anos de publicação, país, metodologia adotada e resultados das pesquisas (2021-2022).

| Título | Autor e ano | País | Metodologia | Principais resultados |
|---|-----------------------|----------------|---|---|
| (1) - Troponin Levels and the Severity of COVID-19 Pneumonia. | Alhindi et al. (2022) | Arábia Saudita | Estudo observacional longitudinal retrospectivo | Avaliaram os níveis de troponina em 214 pacientes com COVID-19 na admissão do Pronto-socorro. Pacientes com níveis elevados de troponina tinham 3,3 vezes mais chances de ir para UTI, além disso tinham mais probabilidade de ventilação |

| | | | | |
|---|---------------------------------|---------------------|--|--|
| | | | | <p>mecânica e morte. A troponina pode ser um biomarcador prognóstico para a gravidade desses pacientes.</p> |
| <p>(2) - Corrected QT Interval Prolongation, Elevated Troponin, and Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients.</p> | <p>Al-Zakhar et al. (2021)</p> | <p>EUA</p> | <p>Estudo observacional longitudinal retrospectivo</p> | <p>339 pacientes incluídos no estudo. Observou-se uma correlação estatisticamente significativa entre o prolongamento do intervalo QT no ECG, presença de um ECG anormal (taquicardia sinusal) e elevação da Troponina cardíaca com aumento da mortalidade por COVID-19. Fatores que podem servir como prognóstico da doença.</p> |
| <p>(3) - Cardiac Troponin I association with critical illness and death risk in 726 seriously ill COVID-19 patients: A retrospective cohort study.</p> | <p>Chen et al. (2021)</p> | <p>Wuhan, China</p> | <p>Estudo de coorte retrospectivo</p> | <p>726 pacientes internados com COVID-19 grave. Nessa amostra, os níveis de hs-cTnI foram coletados na admissão e demonstraram que nos 126 não sobreviventes, esses valores se encontravam mais elevados que nos sobreviventes. Tendo, assim, valor preditivo positivo de resultados críticos nos pacientes com COVID-19 grave, com sensibilidade de 54,4% e especificidade de 82,5%.</p> |
| <p>(4) - Prognostic Value of Natriuretic Peptides and Cardiac Troponins in COVID-19.</p> | <p>Cunningham et al. (2021)</p> | <p>Boston, EUA.</p> | <p>Estudo observacional retrospectivo</p> | <p>Foram analisados 48.510 pacientes que estiveram hospitalizados pela COVID-19 durante 8 meses. Dessa amostra, 25% dos pacientes estavam com os marcadores disponíveis. Entre esses marcadores, a Troponina e os peptídeos natriuréticos (NPs). Quanto aos resultados, os NPs elevados foram associados a um risco de morte significativamente maior no grupo NP mais alto versus menor. Assim, como a Troponina elevada, foi associada com terapia intensiva, ventilação mecânica e/ou morte quando comparados com a Troponina baixa. Além disso, pacientes de maior idade e que têm outras comorbidades clínicas, apresentaram níveis mais elevados de ambos biomarcadores.</p> |
| <p>(5) - B-Type Natriuretic Peptides and High-Sensitive Troponin I as COVID-19 Survival</p> | <p>De Falco et al. (2021)</p> | <p>Itália</p> | <p>Estudo observacional prospectivo</p> | <p>Foram avaliados 174 pacientes, dos quais 18 eram críticos, necessitando de UTI. Quanto aos desfechos, 13 pacientes tiveram morte hospitalar, 10 na UTI e 3 na unidade de doenças infecciosas. Em todos os pacientes admitidos, foram coletados os níveis de BNP, NT-proBNP e HsTnI. Na</p> |

| | | | | |
|--|---------------------------|---------------------|--|--|
| Factors: Which One Is the Best Performer? | | | | avaliação desses valores, demonstrou que o NT-proBNP desempenhou melhor, já que não houve desfecho fatal em pacientes com valor de NT-proBNP abaixo do corte de 511ng/L, confirmando que este pode ser preditor de desfechos fatais pela COVID-19. |
| (6) - A simple prognostic score based on troponin and presepsin for COVID-19 patients admitted to the emergency department: a single-center pilot study. | Dellaquila Et al. (2021) | Itália | Estudo observacional prospectivo (coorte) | O estudo avaliou 143 pacientes. Comparou-se com variáveis clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas. A troponina I e a pré-sepsina se mostraram mais elevadas nos pacientes que faleceram em 30 dias do que os sobreviventes. Mostraram-se mais efetivas que a utilização da relação PaO2/FiO2 e o Ultrassom pulmonar. |
| (7) - High-Sensitivity Cardiac Troponin T for the Detection of Myocardial Injury and Risk Stratification in COVID-19. | De Michieli et al. (2021) | Rochester, MN, USA. | Estudo retrospectivo de coorte multicêntrico | 367 pacientes com COVID-19, dos quais pelo menos um exame de Troponina T de alta sensibilidade (hs-cTnT) foram coletados. Entre eles, em 46% foram identificadas lesões miocárdicas e quando comparadas aos pacientes sem lesão miocárdica, pode-se perceber que os que tinham esta lesão, apresentaram níveis mais elevados do biomarcador, assim como os 20,7% que morreram dentro dos 30 dias. Dessa forma, as concentrações basais e máximas de hs-cTnT foram associadas a um risco maior de mortalidade a curto prazo e eventos adversos maiores. |
| (8) - Using high sensitivity cardiac troponin values in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19): The Padova experience. | De Michieli et al. (2021) | Rochester, MN, USA. | Estudo observacional retrospectivo | Nesse estudo, foram incluídos 426 pacientes. Dessa amostra, 73,5% tinham o hs-cTnI medido e 27,2% apresentavam lesão miocárdica no início do estudo. Esses pacientes portadores dessa comorbidade, apresentaram maior mortalidade durante o período de internação. Quanto ao biomarcador, mostrou-se eficiente na estratificação dos pacientes, principalmente, os que apresentavam lesões miocárdicas; tendo um valor preditivo positivo de 54,4%, com sensibilidade de 88,8% e especificidade de 88,4%. |

| | | | | |
|---|--|-----------------------------|--|---|
| <p>(9) - Impact and Determinants of High-Sensitivity Cardiac Troponin-T Concentration in Patients With COVID-19 Admitted to Critical Care.</p> | <p>Demir et al. (2021)</p> | <p>Londres, Reino Unido</p> | <p>Estudo observacional retrospectivo</p> | <p>277 pacientes com COVID-19 admitidos com pneumonia grave na UTI. Desses, 176 pacientes tiveram a Troponina de alta sensibilidade medida na admissão, sendo que 56% dos pacientes estavam com o hs-TnT acima dos valores de referência, sobretudo, em pacientes com mais de 55 anos e com hipertensão. Desses 277 pacientes, 90% receberam ventilação invasiva e 34% necessitou de terapia de substituição renal. Quanto à mortalidade durante o tempo de internação na UTI, 31,8% morreram.</p> |
| <p>(10) - Biomarker evaluation for prognostic stratification of patients with COVID-19: the added value of quantitative chest CT.</p> | <p>Ferreira et al. (2022)</p> | <p>Brasil</p> | <p>Estudo observacional longitudinal retrospectivo</p> | <p>Quatro grupos foram avaliados: grupo 0 referente a pacientes que não tinham elevação de biomarcadores na admissão, grupo 1 aos pacientes que apresentavam apenas elevação de um biomarcador, grupo 2 referente a dois biomarcadores e grupo 3 a três biomarcadores. 148 pacientes foram incluídos e os biomarcadores avaliados foram: PCR, hs-TnI e D-dímero. Pacientes do grupo III tiveram taxa de letalidade de 50% e apresentaram maior opacificação total na TC pulmonar. Os biomarcadores em conjunto podem ser utilizados como forma de prognóstico para estratificar os pacientes.</p> |
| <p>(11) - Cardiac troponin and COVID-19 severity: Results from BIOCOVID study.</p> | <p>García de Guadiana-Romualdo et al. (2021)</p> | <p>Espanha</p> | <p>Estudo observacional retrospectivo multicêntrico</p> | <p>2.891 pacientes com COVID-19, internados em 32 hospitais da Espanha. Dessa amostra, somente 1.280 foram incluídos, sendo 58,6% do sexo masculino; 25,6% tinham doença cardiovascular prévia; 45,4% apresentavam hipertensão e 24,1% diabetes mellitus. Foram analisados os níveis de Troponina e em relação aos diferentes tipos de Troponina, verificou-se que um dos tipos aumentam mais dependendo de certas comorbidades e sexo, contudo, ambas acabam sendo preditores independentes para mortalidade em 30 dias.</p> |
| <p>(12) - Combined Role of Troponin and Natriuretic Peptides Measurements in Patients</p> | <p>Iorio et al. (2022)</p> | <p>Itália</p> | <p>Estudo observacional longitudinal retrospectivo multicêntrico</p> | <p>Foram incluídos 341 pacientes. Desses, 81 pacientes faleceram, sendo que 65 pacientes tinham níveis elevados de NPs na admissão, 55 tinham níveis elevados de troponina e 47 tinham ambos elevados. A presença da elevação de ambos os biomarcadores, aumentou em 3 vezes o risco de mortalidade. Níveis elevados</p> |

| | | | | |
|--|------------------------|--------------------|---|---|
| With Covid-19 (from the Cardio-COVID-Italy Multicenter Study). | | | | apenas de troponina foram associados a apenas 2 vezes o aumento deste risco. Ambos os biomarcadores podem ser utilizados para prognóstico e estratificação de gravidade dos pacientes. |
| (13) - Improvement of outcome prediction of hospitalized patients with COVID-19 by a dual marker strategy using high-sensitive cardiac troponin I and copeptin. | Kaufmann et al. (2021) | Áustria e Alemanha | Estudo observacional prospectivo (Coorte) | 213 pacientes hospitalizados com COVID-19 foram incluídos. Avaliou-se o desempenho da copeptina em combinação com a hs-cTnI. Pacientes com aumento de ambos os biomarcadores tiveram desfechos desfavoráveis como admissão de UTI ou mortalidade em 28 dias além de maior presença de ECG anormal. Os biomarcadores combinados elevados foram importantes na estratificação de alto risco dos pacientes. |
| (14) - Distinct etiologies of high-sensitivity troponin T elevation predict different mortality risks for patients hospitalized with COVID-19. | Khaloo et al. (2022) | EUA | Estudo observacional longitudinal retrospectivo | O biomarcador hs-TnT foi avaliado em 2450 pacientes. Encontrou-se um aumento em 57% da amostra. 182 (54%) das 335 mortes por COVID-19 foram relacionadas a elevação da troponina associada com doenças cardíacas primárias em comparação com 116 (35%) de mortes com elevação de troponina não associadas a doenças cardíacas primárias. A elevação de troponina associada com doenças cardíacas primárias, foi um preditor de gravidade duas vezes maior em comparação com os pacientes sem doenças cardíacas. |
| (15) - Cardiac biomarkers on admission and in-hospital mortality in COVID-19 patients with or without concomitant heart failure. | Klocek et al. (2022) | Polônia | Estudo observacional retrospectivo | O estudo incluiu 1729 pacientes com COVID-19. Avaliaram-se os biomarcadores NT-proBNP e a hs-cTnT como possíveis biomarcadores prognósticos. O tempo médio de internação foi maior nos pacientes que tinham esses biomarcadores elevados (4 dias a mais). Uma análise estatística evidenciou um aumento do risco de mortalidade a uma progressão de aumento de ambos os biomarcadores. Pacientes com elevação dos biomarcadores tiveram maior número de mortalidades. |

| | | | | |
|---|----------------------------------|------------------------|---|---|
| <p>(16) - Troponin and Other Biomarker Levels and Outcomes Among Hospitalized With COVID-19: Derivation and Validation of the HA2T2 COVID-19 Mortality Risk Score.</p> | <p>Manocha et al. (2021)</p> | <p>Nova York, USA</p> | <p>Estudo de coorte observacional</p> | <p>No estudo de 1.053 pacientes infectados pela COVID-19, observou-se que os níveis elevados dos biomarcadores, sobretudo a troponina, acompanham complicações hospitalares. Além disso, determinou-se que elevações graves de troponina, definida como: $\geq 0,34$ ng/mL; são potentes preditores de mortalidade hospitalar em 30 dias, principalmente, em pacientes mais velhos e com alguma comorbidade prévia, nos quais o índice de mortalidade nesse período era maior que 40%.</p> |
| <p>(17) - Prognostic implications of serial high-sensitivity cardiac troponin testing among patients with COVID-19: A Danish nationwide registry-based cohort study.</p> | <p>Polcwiartek et al. (2022)</p> | <p>EUA e Dinamarca</p> | <p>Estudo de coorte</p> | <p>Incluíram um total de 346 pacientes que foram submetidos a testes seriados e variados de troponina cardíaca. O desfecho primário associado foi mortalidade e o secundário foi desenvolvimento para COVID-19 grave. Desses, 89 pacientes faleceram e as características deste grupo foram de pacientes mais velhos e com maiores doenças cardiovasculares, além de níveis de troponina cardíacas elevadas em dois momentos (admissão e internação).</p> |
| <p>(18) - Possible role of higher serum level of myoglobin as predictor of worse prognosis in Sars-Cov 2 hospitalized patients. A monocentric retrospective study.</p> | <p>Rotondo et al. (2021)</p> | <p>Itália</p> | <p>Estudo observacional retrospectivo</p> | <p>Avaliaram-se 121 pacientes com Sars-Cov-2, com idade média de 70 anos. Nessa amostra, os pacientes tiveram os níveis séricos de mioglobina coletados na admissão. Quanto aos desfechos, 20% dos pacientes morreram e 15% necessitaram de cuidados intensivos. Sendo que nesses 35%, os níveis de mioglobina estavam acima dos valores de referência, quando comparado aos pacientes internados com quadro não grave de COVID-19.</p> |
| <p>(19) - The prognostic value of cardiac troponin for</p> | <p>Ruge et al. (2021)</p> | <p>USA</p> | <p>Estudo observacional longitudinal coorte</p> | <p>Avaliaram-se 772 pacientes que preencheram os critérios de inclusão. Categorizaram os pacientes com níveis de cTn normal, com elevação leve e com elevação grave. O desfecho primário foi</p> |

| | | | | |
|--|-----------------------|---------|--------------------------------------|--|
| 60 day mortality and major adverse events in covid 19 patientes. | | | | mortalidade em 60 dias. Os pacientes com cTn elevada grave tinham maior probabilidade de morte em 60 dias comparados com aqueles que apresentavam níveis normais (52,2% vs 13,9%). Outros desfechos que estiveram associados com elevação da cTn: infecção grave por COVID-19, necessidade de intubação, traqueostomia, ECMO e UTI. |
| (20) - Prognostic significance of N-Terminal Pro-BNP in patients with COVID-19 pneumonia without previous history of heart failure. | Selçuk et al. (2021) | Turquia | Estudo retrospectivo e observacional | O estudo contou com 137 pacientes hospitalizados diagnosticados com COVID-19 e sem IC. O grupo I foi composto por 26 óbitos e o grupo II por 111 pacientes sobreviventes. Os pacientes do grupo I tiveram níveis elevados de troponina I e NT-proBNP. O NT-proBNP foi útil para determinar um prognóstico aos pacientes. |
| (21) - The prognostic role of cardiac troponin in hospitalized COVID-19 patients. | Tanboga et al. (2021) | Turquia | Estudo de coorte retrospectivo | Observou-se 14.855 pacientes com COVID-19, com idade média de 49 anos e 54% do sexo masculino. Nesse contexto, 13,6% dos pacientes foram destinados para UTI; 7,8% necessitaram de ventilação mecânica e 5,9% morreram durante o período de internação. A avaliação da Troponina elevada foi de 6,9% nos pacientes internados, 5% nos vivos em 30 dias e 44% nos que faleceram. Além disso, vale ressaltar que pacientes com comorbidades apresentaram níveis de troponina mais elevados quando comparados com pessoas sem comorbidades. |
| (22) - Cardiac Biomarker Abnormalities Are Closely Related to Prognosis in Patients with COVID-19. | Tuo et al. (2021) | China | Estudo observacional retrospectivo | No estudo de 148 pacientes adultos em estado grave do COVID-19, houveram 12,8% de complicações cardiovasculares e 26,9% de não sobreviventes. Em todos os pacientes, os biomarcadores CK-MB; Hs-cTnI; MB e Nt-proBNP foram medidos no primeiro, quarto, quinto, sexto e sétimo dia de internação, os quais elevaram-se progressivamente. |
| (23) - The prognostic value of serial | Nuzzi et al. (2021) | Itália | Estudo observacional retrospectivo | Foram avaliados 97 pacientes, os quais tiveram os níveis de Troponina coletados 24 e 48 horas após a admissão. Quanto ao |

| | | | | |
|--|------------------|-------|---|--|
| troponin measurements in patients admitted for COVID-19. | | | | desfecho, em uma mediana de 16 dias de internação, 25% dos pacientes morreram, sendo que a principal causa foi por insuficiência respiratória e por eventos cardiovasculares. Nessa avaliação, observou-se que os grupos com troponina constantemente elevada e normal-elevada, tiveram um risco de morte de 11% e 33%, respectivamente. Assim, conclui-se que o nível de troponina na segunda avaliação apresentou-se como um preditor independente de mortalidade. |
| (24) - Myoglobin Offers Higher Accuracy Than Other Cardiac-Specific Biomarkers for the Prognosis of COVID-19. | Yu et al. (2021) | China | Estudo observacional longitudinal retrospectivo | Foram incluídos 1229 pacientes diagnosticados com COVID-19 e internados em hospitais. O foco do estudo foi analisar os biomarcadores: hs-TnI, CK-MB e MYO. 1163 pacientes sobreviveram e 66 faleceram. Os sobreviventes foram divididos pelos sintomas em: leves, comuns, graves e críticos. Pacientes do grupo crítico tiveram elevação dos biomarcadores tanto nos estágios iniciais quanto nos tardios e maior quantidade comparado aos do grupo leve, comum e grave. A MYO esteve elevada mais precocemente nos estágios iniciais. Os resultados demonstraram que a MYO obteve melhor desempenho prognóstico comparada aos outros biomarcadores. |

A análise do nível de evidência dos artigos selecionados foram baseados nos fundamentos de Álvaro Avezum (1998), nos quais a área da cardiologia é baseada em evidências, demonstrando as principais estratégias de pesquisas e níveis de recomendações em cardiologia. A classificação acontece de forma hierárquica dividida nos seguintes níveis: Nível 1: revisões sistemáticas com metanálises; Nível 2: ensaios clínicos randomizados; Nível 3: ensaios clínicos sem randomização; Nível 4: estudos de coorte e casos controles bem delimitados; Nível 5: revisões sistemáticas de estudos originais descritivos ou qualitativos; Nível 6: evidências de estudo descritivo ou qualitativo e Nível 7: opiniões ou relatórios de especialistas. (AVEZUM, et al., 1998).

Diante da apresentação da hierarquização acima, todos os 24 estudos apresentam nível de evidência 4 por se tratarem de estudos observacionais longitudinais prospectivos (coorte) e retrospectivos (caso-controle). Dentro dessas metodologias temos as caracterizações de suas vantagens e de seus vieses.

As principais revistas de publicações dos estudos são: dois artigos retirados da revista American Journal of Cardiology e os outros 22 artigos foram retirados individualmente das seguintes revistas: Cardiovascular Pathology, Cardiology Research, Journal of Cardiovascular and Thoracic Research, Frontiers in Cardiovascular Medicine, Acta Biomedica Brasiliensia, Clinical Research in Cardiology, International Journal of Cardiology, Biomarkers in Medicine, The Cureus Journal Journal of Medical Science, American Heart Journal Plus, Polish Archives of Internal Medicine, Journal of the American Heart Association, International Heart Journal, Circulation, Atherosclerosis, Clinical Chemistry and Laboratory Medical, European Journal of Clinical Investigation, International Journal of Medical Sciences, Clinical Biochemistry, Postgraduate Medical Journal, Journal of Clinical medicine e Heart Failure Journal - European Society of Cardiology.

Após a realização da análise criteriosa de cada artigo e também da fundamentação teórica a partir da questão norteadora de pesquisa, dividiu-se o estudo nas seguintes categorias referentes aos possíveis biomarcadores prognósticos de pacientes com COVID-19: 1 - Avaliação das troponinas cardíacas; 2 - Avaliação dos peptídeos natriuréticos; 3 - Avaliação da mioglobina e da CK-MB e 4 - Análise geral dos biomarcadores cardíacos estudados. O **Quadro 2**, abaixo, demonstra a relação dos estudos selecionados com os biomarcadores cardíacos avaliados.

Quadro 2 - Correlação das categorias dos principais biomarcadores cardíacos com os artigos.

| Categorias | Numeração dos Artigos |
|-------------------------|---|
| Troponinas cardíacas | (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (19), (20), (21), (23), (24) |
| Peptídeos natriuréticos | (4), (5), (12), (15), (20), (22) |
| Mioglobina | (18), (24) |
| CK-MB | (22), (24) |

Avaliação das troponinas cardíacas para prognóstico de pacientes com COVID-19

Dentre os estudos analisados, 22 discutiram sobre a utilização da troponina cardíaca como biomarcador potencial na estratificação e prognóstico de pacientes com diagnóstico de COVID-19 na admissão e no curso da doença em hospitais, centros clínicos e ambulatoriais. As troponinas cardíacas avaliadas nos artigos são as seguintes: troponina T (cTnT), troponina

I (cTnI), troponina I de alta sensibilidade (hs-cTnI) e troponina T de alta sensibilidade (hs-cTnT).

A elevação dos índices das troponinas cardíacas estão correlacionadas com um maior número de complicações, quando comparadas com pacientes apresentando níveis normais desse biomarcador. (MANOCHA et al., 2021). Dentre as principais complicações citadas, destacam-se a necessidade e o maior tempo de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI); complicações cardiovasculares, renais e cerebrais; sepse; hipoxemia com necessidade de Intubação Orotraqueal (IOT) e ventilação mecânica; instabilidade hemodinâmica; falência de múltiplos órgãos e morte. (TANBOĞA et al., 2021).

Dentro deste cenário, destacam-se artigos que evidenciaram uma pior progressão do curso da COVID-19 associados com níveis elevados de troponina cardíaca. O estudo de Ruge et al. (2021) observou que pacientes com elevação da cTnI na admissão tinham maior propensão a terem infecção pulmonar grave pela COVID-19; a serem internados na UTI, intubados e traqueostomizados; e a progredirem para a utilização da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). (RUGE et al., 2021). Além disso, o aumento desse biomarcador esteve associado com anormalidades do Eletrocardiograma (ECG) na admissão e no decorrer da doença. Entre essas alterações foram encontradas arritmias cardíacas, prolongamento do intervalo QT, bloqueio de ramo, ondas de baixa voltagem e taquiarritmia atrial. (AL-ZAKHAR et al., 2021; KAUFMANN et al., 2021; KHALOO et al., 2022).

Outro fator de importância clínica na utilização da troponina para estratificação de risco dos pacientes foi em relação aos desfechos de mortalidade. Os principais resultados das evidências estabelecidas demonstram uma correlação significativamente positiva entre o maior índice de mortalidade e a elevação das troponinas cardíacas no momento da admissão e durante o curso da doença. Nesse caso, o risco de falecimento esteve aumentado em média em quase 2 vezes mais quando o nível das troponinas cardíacas estavam acima do limite superior de normalidade. (RUGE et al., 2021; DE MICHIELI et al., 2021a; KHALOO et al., 2022; DE FALCO et al., 2021).

A maioria dos pacientes que tinham piores prognósticos da doença, de maneira geral, tinham pontos comuns de características que podem ser evidenciadas como uma média de idade superior a 60 anos e comorbidades como hipertensão arterial, diabetes, doenças cardiovasculares (Infartos Agudos do Miocárdio, Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), doença arterial crônica, síndrome de Takotsubo entre outras) e doenças renais crônicas. Esses fatores influenciaram negativamente no prognóstico desses indivíduos e estiveram associados com maiores níveis de troponinas cardíacas já na admissão. (CHEN et al., 2021; IORIO et al.,

2022; CUNNINGHAM et al., 2021). Ademais, Polcwiartek et al. (2022) fortaleceu, por meio de seu estudo, que a troponina cardíaca deveria ser clinicamente indicada apenas quando tiver suspeitas de comorbidades cardiovasculares, sendo assim não útil para estratificação de qualquer paciente admitido no hospital por COVID-19. (POLCWIARTEK et al., 2022).

Visando esse ponto de discussão, estudos como o de Klocek et al. (2022), Demir et al. (2021) e Khaloo et al. (2022) evidenciaram a relevância da utilização desse biomarcador em pacientes que não apresentavam comorbidades cardiovasculares, que são os principais fatores da elevação da troponina. Os resultados desses estudos indicaram que esse biomarcador cardíaco deve ser medido rotineiramente na admissão em todos os pacientes admitidos com COVID-19, não apenas naqueles com histórico ou com evolução de doença cardiovascular. (KLOCEK, et al., 2022; DEMIR et al., 2021; KHALOO et al., 2022). Frente a isso, evidências apontam que uma única medida de hs-cTnT na admissão pode facilitar a identificação de aproximadamente 30% dos pacientes com COVID-19 que apresentam prognóstico favorável e com isso pode ajudar na triagem de pacientes. (DE MICHIELI et al., 2021b).

A elevação da troponina cardíaca, mesmo que em graus mínimos no momento da admissão e durante a internação, principalmente das hs-cTnI e da hs-cTnT, provou durante a análise dos estudos ser um ótimo preditor de sobrevida até a alta da UTI, sendo ainda considerado um biomarcador de estresse global, prevendo, além de complicações cardíacas, complicações de origens diversas como sepse, hipoxemia, insuficiência renal, AVC, choque hemodinâmico e morte. (DEMIR et al., 2021; NUZZI et al., 2021; CHEN et al., 2021; FERREIRA et al., 2022). Porém, quando avaliada isoladamente de outros biomarcadores cardíacos, a troponina apresentou-se com níveis de sensibilidade e especificidade médios de 82% e 75%, respectivamente. Esses resultados demonstram que a troponina cardíaca, mesmo que de alta sensibilidade, deve ser usada em conjunto com outros biomarcadores cardíacos para estratificar o risco dos pacientes com COVID-19. (DELL'AQUILA et al., 2021; ALHINDI et al., 2022).

Avaliação dos peptídeos natriuréticos para prognóstico de pacientes com COVID-19

A busca pelos estudos que abordaram a utilização dos peptídeos natriuréticos como fatores de estratificação resultou no total de seis artigos que atenderam os critérios da metodologia. Durante a análise desses artigos, os principais peptídeos avaliados nos estudos

foram: a porção N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP) e o peptídeo natriurético do tipo B (BNP).

Os dados evidenciados demonstraram que a elevação destes marcadores estavam acompanhadas com piores desfechos clínicos e com eventos adversos cardíacos. As taxas de mortalidade estavam elevadas nos seis estudos que na sua composição de amostras apresentavam grupos de pacientes com COVID-19 que tinham os marcadores BNP ou NT-proBNP acima dos níveis de corte dos limites recomendados. (SELÇUK et al., 2021; IORIO et al., 2022; KLOCEK et al., 2022; TUO et al., 2021; CUNNINGHAM et al., 2021; DE FALCO et al., 2021). Esse achado foi bem abordado no estudo de Cunningham et al. (2021) onde avaliaram 48.510 pacientes hospitalizados e encontraram um maior risco de morte naqueles que apresentavam níveis elevados dos biomarcadores em comparação com os de níveis normais, além de maior risco de ventilação mecânica. (CUNNINGHAM et al., 2021).

Sabe-se que os níveis de NT-proBNP estão elevados em condições como na Insuficiência Cardíaca (IC), auxiliando no seu diagnóstico. Além disso, tem-se conhecimento de que a IC e outras doenças cardiovasculares são fatores independentes de pior prognóstico em doenças como a COVID-19 e, por isso, acabariam prejudicando o real valor de estratificação pelos peptídeos natriuréticos. Visando essa discussão, estudos como o de Selçuk et al. (2021), Iorio et al. (2022) e Klocek et al. (2022), analisaram grupos de pacientes com e sem comorbidades cardiovasculares, incluindo a IC, diagnosticados com COVID-19. Seus resultados denotaram que os níveis elevados de NT-proBNP e de BNP estão independentemente ligados à mortalidade hospitalar em indivíduos sem IC ou outras doenças cardíacas. (SELÇUK et al., 2021; IORIO et al., 2022; KLOCEK et al., 2022). Porém, pacientes que tinham ICC e níveis altos desses biomarcadores apresentaram pior prognóstico quando comparados com aqueles que tinham apenas alteração dos peptídeos. (KLOCEK et al., 2022).

Além disso, eventos adversos estavam presentes em pacientes com elevação desses biomarcadores. Dentre eles, tiveram a presença de fibrilação atrial, IC, necessidade de ventilação mecânica, maior presença de evidência de pneumonia por COVID-19 em exames de imagem como no Raio-X e TC, além do aumento de outros marcadores como o D-dímero e IL-6. (KLOCEK et al., 2022; IORIO et al., 2022; TUO et al., 2021; DE FALCO et al., 2021). Uma análise realizada por Klocek et al. (2022) observou que a cada aumento de 100 pg/ml nos níveis de NT-proBNP aumentou o risco de eventos adversos e de morte nos pacientes. (KLOCEK et al., 2022).

Outro fator importante foi em relação a comparação da utilização dos peptídeos natriuréticos com as troponinas cardíacas. O estudo de Iorio et al. (2022) analisou grupos de pacientes que continham níveis elevados ou normais dos peptídeos e das troponinas cardíacas, visualizaram que pacientes os quais tinham elevação dos peptídeos e apresentavam níveis normais de troponinas, tinham mais probabilidade de apresentar eventos adversos e mortalidade do que aqueles que tinham apenas elevação das troponinas cardíacas com níveis normais de peptídeos natriuréticos (27% vs 17%). (IORIO et al., 2022) A elevação de ambos os biomarcadores nos estudos identificaram pacientes com alto risco de morte e esteve associada com um aumento de 3 vezes na mortalidade hospitalar, porém, essa taxa foi igualmente encontrada quando tinha-se apenas, isoladamente, o aumento do peptídeo natriurético. (IORIO et al., 2022; CUNNINGHAM et al., 2021; KLOCECK et al., 2022).

Diante desses resultados, mostra-se que os peptídeos parecem ser mais confiáveis e consistentes do que as troponinas cardíacas na estratificação de alto risco dos pacientes, independente do nível combinado com as troponinas. Porém, ressalta-se que as troponinas se elevam em situações de injúria cardíaca e os peptídeos, em condições de estresse da parede ventricular esquerda. Esse último, correlaciona-se pelo estado hemodinâmico de pacientes internados com COVID-19 em que temos um aumento das pressões de enchimento do ventrículo esquerdo por conta da pneumonia. Nesse sentido, deve-se considerar valores de corte maiores dos peptídeos, visando avaliar desfechos clínicos negativos.

A partir das evidências apresentadas, torna-se importante e necessária a medição dos peptídeos natriuréticos rotineiramente em todos os pacientes com COVID-19, independente de suas comorbidades, visando prever a evolução clínica. Apesar dos peptídeos, de acordo com os dados, apresentaram melhores consistências em avaliar o prognóstico em relação às troponinas, ainda torna-se necessário a combinação desse biomarcador com outros para aumentar o poder de estratificação dos pacientes admitidos com COVID-19.

Avaliação da mioglobina e da CK-MB para prognóstico de pacientes com COVID-19

Apesar da grande maioria das evidências retratar a utilização das troponinas cardíacas e dos peptídeos natriuréticos na avaliação do prognóstico dos pacientes com COVID-19, a mioglobina e a CK-MB apresentam sua importância dentro desse cenário. Nesta revisão integrativa, dois artigos falaram sobre a mioglobina e outros dois sobre a CK-MB, sendo que ambos apresentaram um artigo em comum, totalizando um total de três estudos. (YU et al., 2021; TUO et al., 2021; ROTONDO et al., 2021).

Os estudos foram unânimes em demonstrar um pior prognóstico nos pacientes que apresentavam ambos os biomarcadores elevados durante a internação hospitalar e que aumentavam progressivamente. O artigo de Tuo et al. (2021) avaliou o papel da CK-MB e da mioglobina, seus resultados entregaram que a elevação desses fatores estavam relacionadas com mortalidade e com complicações cardiovasculares, pacientes do grupo dos biomarcadores aumentados apresentaram cardiopatia graves e conseqüentemente óbito em 48 horas de evolução. (TUO et al., 2021).

O estudo de Rotondo et al. (2021), o primeiro a avaliar o papel da mioglobina nesse cenário, evidenciou que os pacientes que faleceram durante o acompanhamento clínico tinham níveis mais elevados de mioglobina na sua admissão. Com isso, determinaram esse biomarcador como um preditor independente de pior desfecho. (ROTONDO et al., 2021). Apesar das evidências desses dois estudos trazerem essas conclusões, são estudos limitados com média de amostragem de 134 pacientes, sendo designado como pequena amostra o que pode interferir nos resultados dos estudos, além de serem estudos retrospectivos. (ROTONDO et al., 2021; TUO et al., 2021).

Diante disso, o estudo de Yu et al. (2021) avaliou o desempenho prognóstico de três biomarcadores: hs-TnI, CK-MB e a mioglobina. Os resultados foram surpreendentes e demonstraram uma vantagem superior da mioglobina frente a esses dois outros biomarcadores. Pacientes que morreram no final do estudo (estágio tardio), apresentavam níveis elevados desses biomarcadores na admissão (estágio inicial) e mais ainda elevados quando falecidos (hs-TnI: 25,8 vs 144,9; CK-MB: 2,4 vs 4,8; Mioglobina: 169,2 vs 672,7). Naqueles que tiveram um prognóstico favorável, tivemos o resultado inverso, onde no estágio tardio apresentaram um valor maior comparado ao estágio inicial (hs-TnI: 2,8 vs 2,2; CK-MB: 0,7 vs 0,6; Mioglobina: 34,5 vs 29,5). (YU et al., 2021).

A partir disso, o estudo contou com uma análise estatística para comparar os níveis de sensibilidade e especificidade de cada biomarcador em cada estágio em todos os pacientes. No estágio inicial foram encontrados os seguintes resultados: hs-TnI obteve sensibilidade de 77% e especificidade de 77%, CK-MB obteve 71% e 76% e a mioglobina obteve 85% e 86%. Já no estágio tardio tiveram-se: hs-TnI com 89% e 94%, CK-MB com 85% e 91% e a mioglobina com 91% e 96%. Esses resultados demonstraram uma melhor especificidade e sensibilidade da mioglobina em avaliar o prognóstico dos pacientes com COVID-19 tanto no estágio inicial quanto no tardio. O trabalho contou com um tamanho amostral mais relevante (1229 pacientes), porém ainda considerado pequeno. (YU et al., 2021).

As evidências apresentadas são interessantes, principalmente em relação à mioglobina, um biomarcador não específico do coração, que obteve resultados de desempenho superiores a outros biomarcadores específicos do coração. Conhecimentos mais atuais acreditam que a mioglobina possa ser um marcador de doenças que refletem distúrbios de maneira geral, incluindo lesão miocárdica, hipóxia sistêmica, rabdomiólise, doenças cardiovasculares durante a doença da COVID-19 e por isso possam apresentar alta precisão na avaliação de prognóstico em pacientes de alto risco. Além disso, supõem-se que a lesão miocárdica na verdade é secundária à inflamação sistêmica e às anormalidades causadas pela doença do coronavírus e não por uma injúria direta do vírus.

Análise geral dos biomarcadores cardíacos abordados

De maneira geral, os biomarcadores cardíacos estudados conseguiram evidenciar um papel importante na estratificação de risco dos pacientes diagnosticados com COVID-19. As quatro principais classes desses biomarcadores (troponinas cardíacas, peptídeos natriuréticos, CK-MB e mioglobina) estavam intimamente relacionadas, quando acima dos limites superiores de normalidade, com maiores índices de mortalidade e de desfechos clínicos negativos.

De acordo com as análises dessa revisão integrativa, a utilização desses biomarcadores é válida para quaisquer situações em que se tenha um paciente diagnosticado com COVID-19 admitido em centros de saúde, ou seja, mesmo em pacientes que não apresentem comorbidades cardiovasculares, renais, pulmonares e do sistema nervoso. Além disso, a idade e o sexo do paciente não foram fatores impeditivos da solicitação dos biomarcadores, visto que mesmo em pacientes abaixo dos 60 anos e do sexo feminino, poderiam prever um prognóstico a depender dos seus valores.

As medições foram essenciais para estratificar o paciente e classificá-lo em baixo, médio ou alto risco e com essa designação, realizar as medidas de cuidado e suporte necessárias para impedir que os pacientes tenham desfechos como a mortalidade.

De fato, em nossos estudos, as troponinas cardíacas de alta sensibilidade tiveram resultados bons e conseguiram ser um fator preditivo independente de mortalidade ou de eventos adversos, porém seus resultados foram superiores quando associadas com outros biomarcadores na estratificação dos pacientes, podendo ser mais útil quando utilizadas em conjunto, por conta de sua especificidade relativamente baixa. A associação com os peptídeos natriuréticos foi muito bem vista. Esse mesmo ponto de análise cabe ao CK-MB que obteve

mais um papel secundário de apoio a outros biomarcadores, pois seus resultados foram moderadamente significativos.

Os peptídeos natriuréticos apresentaram ótimos resultados, principalmente se referindo ao NT-proBNP. Sua utilização em níveis de corte mais elevados (acima daqueles que são previstos para diagnóstico de IC), são consistentes em estratificar os pacientes e podem ser utilizados isoladamente ou em conjunto com outros biomarcadores. Visto que, os riscos de mortalidade estiveram aumentados na mesma proporção quando isolados ou em conjunto.

O fator mais interessante dessa análise integrativa foi o surpreendente desempenho da mioglobina em avaliar o prognóstico de pacientes com COVID-19 admitidos em hospitais. Os resultados demonstraram superioridade de desempenho sobre biomarcadores cardíacos específicos. Demonstrando valores de sensibilidade e especificidade maiores que as troponinas cardíacas de alta sensibilidade e o CK-MB. A mioglobina foi útil, isoladamente, em definir um prognóstico.

Apesar desta revisão integrativa parecer demonstrar conclusões consistentes diante das utilizações dos biomarcadores na rotina hospitalar, existem imposições que causam algumas limitações ao estudo. Todos os artigos analisados foram observacionais longitudinais retrospectivos ou prospectivos, tal metodologia apresenta vieses como o de seleção e o de amostragem que podem interferir no resultado final. Por outro lado, a média de amostragem dos estudos corresponde a aproximadamente 3.170 pacientes, o que é considerado um tamanho de amostra médio, necessitando de um número maior. Alguns estudos retratam fatores de confusão e da indefinição de notas de corte dos marcadores como pontos de limitações. Porém, a literatura tem evidências excelentes diante da utilização desses biomarcadores, tais fatos são suficientes para a aplicação desses na rotina médica de pacientes diagnosticados com COVID-19.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão integrativa, conclui-se pelas análises dos biomarcadores cardíacos, que todos os marcadores avaliados apresentaram valor preditivo positivo para prever mortalidade e adversidades. Contudo, quando estudados separadamente, os resultados da mioglobina e dos peptídeos natriuréticos mostraram-se suficientes para estratificação de prognóstico. Ademais, quando analisados em conjunto, a troponina foi a que apresentou melhor resultado. Nesse sentido, apesar das limitações dos estudos, os biomarcadores cardíacos podem ser considerados na prática clínica como ferramenta de avaliação prognóstica e estratificação de pacientes admitidos com COVID-19, desde que os marcadores sejam analisados na admissão até a alta do paciente, de maneira seriada e com o uso de pelo menos dois marcadores, ou um que seja suficiente quando isolado; tornando, assim, mais eficiente a avaliação de pacientes contaminados pelo COVID-19 e com isso, tomando condutas necessárias para prevenir piores desfechos.

REFERÊNCIAS

ABOUGHDIR, Maryam et al. **Prognostic value of cardiovascular biomarkers in COVID-19: a review.** Viruses, v. 12, n. 5, p. 527, 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1999-4915/12/5/527/htm>>. Acesso em: 01 abr. 2022.

ALHINDI, Turki et al. **Troponin Levels and the Severity of COVID-19 Pneumonia.** Cureus, v. 14, n. 3, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8930514>>. Acesso em: 13 set. 2022.

AL-ZAKHARI, Rana et al. **Corrected QT interval prolongation, elevated troponin, and mortality in hospitalized COVID-19 patients.** Cardiology Research, v. 12, n. 4, p. 258, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8297043/>>. Acesso em: 22 set. 2022.

AVEZUM, Álvaro. **Cardiologia baseada em evidências-IV. Principais estratégias de pesquisa e níveis de recomendações em cardiologia.** Arquivos brasileiros de cardiologia, v. 71, p. 649-652, 1998. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1536/ihj.20-180>>. Acesso em: 18 out. 2022.

CABRAL, Amanda Albuquerque et al. **O SISTEMA CARDIOVASCULAR NA COVID-19. REVISÃO FINAL,** p. 56, 2020. Disponível em: <<http://sites.ufca.edu.br/ebooks/wp-content/uploads/sites/22/2021/04/E-book-Sars-CoV-2.pdf#page=57>>. Acesso em: 01 abr. 2022.

CIOTTI, Marco et al. **The COVID-19 pandemic.** Critical reviews in clinical laboratory sciences, v. 57, n. 6, p. 365-388, 2020. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408363.2020.1783198>>. Acesso em: 15 abr. 2022.

CHEN, Huilong et al. **Cardiac Troponin I association with critical illness and death risk in 726 seriously ill COVID-19 patients: A retrospective cohort study.** International journal of medical sciences, v. 18, n. 6, p. 1474, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7893554>>. Acesso em: 17 set. 2022.

CUNNINGHAM, Jonathan W. et al. **Prognostic Value of Natriuretic Peptides and Cardiac Troponins in COVID-19.** Circulation, v. 144, n. 2, p. 177-179, 2021. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-33999648>>. Acesso em: 29 abr. 2022.

DE FALCO, Renato et al. **B-Type Natriuretic Peptides and High-Sensitive Troponin I as COVID-19 Survival Factors: Which One Is the Best Performer?.** Journal of Clinical Medicine, v. 10, n. 12, p. 2726, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8235158>>. Acesso em: 03 out. 2022.

Dasa analytics (13 de dezembro de 2021). **Casos de Coronavírus no Brasil e no Mundo.** Disponível em: <<https://dadoscoronavirus.dasa.com.br>>. Acesso em: 01 abr. 2022.

DELL'AQUILA, Paola et al. **A simple prognostic score based on troponin and presepsin for COVID-19 patients admitted to the emergency department: A single-center pilot**

study. Acta Bio Medica: Atenei Parmensis, v. 92, n. 4, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8477102/>>. Acesso em: 04 set. 2022.

DE MICHIELI, Laura et al. **High-sensitivity cardiac troponin T for the detection of myocardial injury and risk stratification in COVID-19.** Clinical chemistry, v. 67, n. 8, p. 1080-1089, 2021a. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8083261/>>. Acesso em: 12 out. 2022.

DE MICHIELI, Laura et al. **Using high sensitivity cardiac troponin values in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19): The Padova experience.** Clinical biochemistry, v. 90, p. 8-14, 2021b. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7847286/>>. Acesso em: 27 set. 2022.

DEMIR, Ozan M. et al. **Impact and determinants of high-sensitivity cardiac troponin-T concentration in patients with COVID-19 admitted to critical care.** The American Journal of Cardiology, v. 147, p. 129-136, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7895690/>>. Acesso em: 03 out. 2022.

ERCOLE, Flávia F.; MELO, Laís; ALCOFORADO, Carla Lúcia. **Revisão integrativa versus revisão sistemática.** Rev. Min. Enferm., 18(1): 1-260, 2014. Disponível em: <<http://www.reme.org.br/artigo/detalhes/904>>. Acesso em: 19 abr. 2022.

FERREIRA, Roberto M. et al. **Biomarker evaluation for prognostic stratification of patients with COVID-19: the added value of quantitative chest CT.** Biomarkers in medicine, v. 16, n. 4, p. 291-301, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8855956/>>. Acesso em 20 set. 2022.

GARCÍA DE GUADIANA-ROMUALDO, Luis et al. **Cardiac troponin and COVID-19 severity: results from BIOCVID study.** European journal of clinical investigation, v. 51, n. 6, p. e13532, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7995181/>>. Acesso em: 06 mai. 2022.

IORIO, Annamario et al. **Combined Role of Troponin and Natriuretic Peptides Measurements in Patients With Covid-19 (from the Cardio-COVID-Italy Multicenter Study).** The American Journal of Cardiology, v. 167, p. 125-132, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8767953/>>. Acesso em: 28 set. 2022.

KHALOO, Pegah et al. **Distinct etiologies of high-sensitivity troponin T elevation predict different mortality risks for patients hospitalized with COVID-19.** International journal of cardiology, v. 351, p. 118-125, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8690225/>>. Acesso em: 13 out. 2022.

KAUFMANN, Christoph C. et al. **Improvement of outcome prediction of hospitalized patients with COVID-19 by a dual marker strategy using high-sensitive cardiac troponin I and copeptin.** Clinical Research in Cardiology, v. 111, n. 3, p. 343-354, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8592075/>>. Acesso em: 06 out. 2022.

KLOCEK, Marek et al. **Cardiac biomarkers on admission and in-hospital mortality in COVID-19 patients with or without concomitant heart failure.** Polish Archives of Internal

Medicine, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35522239/>>. Acesso em: 12 out. 2022.

LIPPI, Giuseppe et al. **Cardiac biomarkers in COVID-19: a narrative review**. *Ejifcc*, v. 32, n. 3, p. 337, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8592630/>>. Acesso em: 06 mai. 2022.

LIPPI, Giuseppe; LAVIE, Carl J.; SANCHIS-GOMAR, Fabian. **Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis**. *Progress in cardiovascular diseases*, v. 63, n. 3, p. 390, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062020300554?via%3Dihub>>. Acesso em: 15 abr. 2022.

MANOCHA, Kevin K. et al. **Troponin and other biomarker levels and outcomes among patients hospitalized with COVID-19: derivation and validation of the HA2T2 COVID-19 mortality risk score**. *Journal of the American Heart Association*, v. 10, n. 6, p. e018477, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8174190/>>. Acesso em: 25 set. 2022.

MUELLER, Christian et al. **Cardiovascular biomarkers in patients with COVID-19**. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*, v. 10, n. 3, p. 310-319, 2021. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ehjacc/article/10/3/310/6154323?login=false>>. Acesso em: 29 abr. 2022.

NUZZI, Vincenzo et al. **The prognostic value of serial troponin measurements in patients admitted for COVID-19**. *ESC heart failure*, v. 8, n. 5, p. 3504-3511, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8426962/>>. Acesso em: 18 set. 2022.

OIKONOMOU, Eleousa; PARASKEVAS, Themistoklis; VELISSARIS, Dimitrios. **Cardiac biomarkers alterations in patients with SARS-CoV-2 infection**. *Romanian Journal of Internal Medicine*, v. 60, n. 1, p. 6-13, 2022. Disponível em: <<https://sciendo.com/it/article/10.2478/rjim-2021-0037>>. Acesso em: 05 abr. 2022.

PAIVA, Marlla et al. **Metodologias ativas de ensino-aprendizagem: Revisão integrativa**. *SANARE*, v.15, n.02, p.145-153, 2016. Disponível em: <<https://sanare.emnuvens.com.br/sanare/article/view/1049/595>>. Acesso em: 19 abr. 2022.

POLCWIARTEK, Christoffer et al. **Prognostic implications of serial high-sensitivity cardiac troponin testing among patients with COVID-19: A Danish nationwide registry-based cohort study**. *American heart journal plus: cardiology research and practice*, v. 14, p. 100131, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9013153/>>. Acesso em: 07 out. 2022.

ROTONDO, Cinzia et al. **Possible role of higher serum level of myoglobin as predictor of worse prognosis in Sars-Cov 2 hospitalized patients. A monocentric retrospective study**. *Postgraduate Medicine*, v. 133, n. 6, p. 688-693, 2021. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1080/00325481.2021.1949211>>. Acesso em: 14 out. 2022.

RUGE, Max et al. **The prognostic value of cardiac troponin for 60 day mortality and major adverse events in COVID-19 patients.** Cardiovasc Pathol; v. 55, p. 107374, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8330143/>>. Acesso em: 15 out. 2022.

SELÇUK, Murat et al. **Prognostic significance of N-Terminal Pro-BNP in patients with COVID-19 pneumonia without previous history of heart failure.** Journal of Cardiovascular and Thoracic Research, v. 13, n. 2, p. 141, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8302897/>>. Acesso em: 21 set. 2022.

SHI, Xingjuan; CHEN, Mengying; ZHANG, Yu. **Os distúrbios cardiovasculares e biomarcadores cardíacos prognósticos no COVID-19.** Relatórios de biologia molecular , v. 48, n. 2, pág. 1763-1771, 2021. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s11033-021-06148-9>>. Acesso em: 06 mai. 2022.

TANBOĞA, Ibrahim Halil et al. **The prognostic role of cardiac troponin in hospitalized COVID-19 patients.** Atherosclerosis, v. 325, p. 83-88, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8052510>>. Acesso em: 23 set. 2022.

TORAIH, Eman A. et al. **Association of cardiac biomarkers and comorbidities with increased mortality, severity, and cardiac injury in COVID-19 patients: a meta-regression and decision tree analysis.** Journal of medical virology, v. 92, n. 11, p. 2473-2488, 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.26166>>. Acesso em: 19 abr. 2022.

TUO, Hu et al. **Cardiac biomarker abnormalities are closely related to prognosis in patients with COVID-19.** International Heart Journal, v. 62, n. 1, p. 148-152, 2021. Disponível em: <<https://dx.doi.org/10.1536/ihj.20-180>>. Acesso em: 25 set. 2022.

YU, Jia-Sheng et al. **Myoglobin offers higher accuracy than other cardiac-specific biomarkers for the prognosis of COVID-19.** Frontiers in cardiovascular medicine, p. 903, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8387634/>>. Acesso em: 12 out. 2022.

ZINELLU, Angelo et al. **Serum CK-MB, COVID-19 severity and mortality: An updated systematic review and meta-analysis with meta-regression.** Advances in Medical Sciences, v. 66, n. 2, p. 304-314, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8260505/>>. Acesso em: 01 abr. 2022.

Agradecimentos

Agradecemos, primeiramente, à Deus pela oportunidade de concluir o curso de medicina, o qual sempre foi um enorme sonho; além de nos guiar durante toda a trajetória.

Aos nossos pais, por todo apoio, incentivo, carinho e por dedicarem suas vidas e abdicarem de seus sonhos para que possamos viver os nossos; visando nosso futuro e a formação de ótimos profissionais.

Ao nosso orientador, Prof. Alessandro De Oliveira Silva, por ter aceitado nos orientar nesse trabalho, pela disposição e dedicação; e por todos os conhecimentos fornecidos durante a confecção do nosso estudo.

E, por fim, mas não menos importante, aos nossos amigos do curso de medicina, que proporcionaram momentos incríveis e companheirismo diário durante os anos de graduação.