

Síndrome coronariana aguda resultante de fenômenos tromboembólicos em caso de Covid-19: estudo de caso

Acute coronary syndrome resulting from thromboembolic phenomena in Covid-19: case report

Síndrome coronario agudo resultante de fenómenos tromboembólicos en Covid-19: estudio de caso

Carolina Souza Cunha^{1*}, MarluCIA do Nascimento Nobre¹, Ingrid Loureiro de Queiroz Lima¹.

RESUMO

Objetivo: Relatar e discutir sobre as manifestações tromboembólicas resultantes da infecção pela Covid-19, em particular, Síndrome Coronariana Aguda, ressaltando a importância da investigação, tratamento adequado e prevenção do quadro clínico, visando reduzir risco de agravamento do quadro clínico. O estudo foi aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa. **Detalhamento do caso:** Jovem, 36 anos, sem comorbidades, evoluiu com dor torácica típica na segunda semana pós infecção por Covid-19, sendo diagnosticado com Síndrome Coronariana Aguda e submetido à investigação do quadro através de exames complementares, que mostraram presença de trombos em artéria descendente anterior e ventrículo esquerdo, resultando em disfunção segmentar do ventrículo esquerdo. O paciente foi submetido a tratamento com anticoagulação e por angioplastia com sucesso. **Considerações finais:** Eventos tromboembólicos, durante e após infecção por Covid-19, podem existir, o que ressalta a necessidade de investigação, prevenção e tratamento destes, para evitar complicações no quadro clínico dos pacientes acometidos por essa doença. Ainda são necessários estudos mais robustos para determinação desses mecanismos pró-trombóticos e a melhor terapia a ser adotada.

Palavras-chave: Síndrome coronariana aguda, Trombose, Covid-19.

ABSTRACT

Objective: To report and discuss the thromboembolic manifestations resulting from Covid-19 infection, in particular, acute coronary syndrome, emphasizing the importance of investigation, more effective treatment and prevention of the condition, to reduce the risk of clinical condition aggravation. The study was approved by the Research Ethics Committee. **Case details:** Young, 36 years old, without comorbidities, cursing with typical chest pain in the second week after infection by Covid-19, being diagnosed with Acute Coronary Syndrome and submitted to investigation of the condition, through complementary tests, which showed the presence of thrombi in the anterior descending artery and left ventricle, resulting in segmental dysfunction of the left ventricle. The patient was successfully treated with anticoagulation and angioplasty. **Final considerations:** Thromboembolic events during and after Covid-19 infection may exist, which emphasizes the need for investigation, prevention and treatment of these, to avoid complications in the clinical condition of patients affected by this disease. More robust studies are still needed to determine these prothrombotic mechanisms and the best therapy to be adopted.

Keywords: Acute coronary syndrome, Thrombosis, Covid-19.

RESUMEN

Objetivo: Informar y discutir las manifestaciones tromboembólicas derivadas de la infección por Covid-19, en particular, el síndrome coronario agudo, enfatizando la importancia de la investigación, tratamiento y prevención de la enfermedad, para reducir el riesgo de empeoramiento del cuadro clínico. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación. **Detalles del caso:** Joven de 36 años, sin comorbidades, manifestando dolor torácico típico en la segunda semana posterior a la infección por Covid-19, siendo diagnosticado con Síndrome Coronario Agudo y sometido a investigación de la condición, mediante pruebas complementarias, que evidenciaron la presencia de trombos en la arteria descendente anterior y el ventrículo

¹ Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus - AM. *E-mail: carolinasofia2005@gmail.com

izquierdo, lo que provoca una disfunción segmentaria del ventrículo izquierdo. El paciente fue tratado con éxito con anticoagulación y angioplastia. **Consideraciones finales:** Pueden existir eventos tromboembólicos durante y después de la infección por Covid-19, lo que resalta la necesidad de investigación, tratamiento y prevención de los mismos, para evitar complicaciones en la condición clínica de los pacientes afectados por esta enfermedad. Todavía se necesitan estudios más sólidos para determinar estos mecanismos protrombóticos y la mejor terapia a adoptar.

Palabras clave: Síndrome coronario agudo, Trombosis, Covid-19.

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 em Wuhan, Hubei, China, o primeiro caso de Síndrome Respiratória Aguda por Covid-19 foi descrito e 1 ano depois, a Organização Mundial da Saúde declarou a doença como pandemia (HUANG C, et al., 2020; GUAN WJ, et al., 2020). Embora, provavelmente, o surto tenha surgido de um evento de transmissão zoonótica associado a um mercado de frutos do mar que também comercializava animais selvagens vivos, identificou-se, posteriormente, que transmissão de pessoa para pessoa também estava ocorrendo (ZHOU F, et al., 2020). Um novo RNA beta-coronavírus foi então identificado como o patógeno causador da doença e chamado de Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (INCIARDI RM, et al., 2020).

Identificou-se que o SARS-CoV-2 utiliza o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) para infectar o hospedeiro. Esse receptor está presente em vários órgãos, como coração, intestino, pulmão e rim, além de serem expressos também por células endoteliais (VARGA Z, et al., 2020).

Enquanto sintomas respiratórios são as principais manifestações clínicas da doença, novas evidências estão surgindo indicando que a doença está associada a disfunção de coagulação, predispondo ao aumento do risco de manifestações tromboembólicas venosas e arteriais e, conseqüentemente, maior mortalidade. A presença de hipercoagulabilidade e complicações tromboembólicas tem sido observada em quadros mais graves da doença, geralmente em pacientes que necessitam de cuidados intensivos (MALAS M, et al., 2020).

A infecção pelo coronavírus é caracterizada pela reatividade celular mononuclear e inflamação endotelial sistêmica que contribuem para uma alta incidência de trombose in situ em vasos sanguíneos grandes e pequenos, tanto arterial quanto venoso, inclusive na interface capilar-alveolar que podem ser responsáveis para o alto índice de insuficiência respiratória (FARKOUH ME, et al., 2022).

Disfunção do endotélio com trombose subsequente e, menos comumente, vasculite tem sido implicadas durante a fase ativa da infecção Covid-19. No entanto, há menos relatos sobre esses eventos na fase de recuperação ou como sequelas tardias (ABDELNABI M, et al., 2022). Inicialmente, evidências nos efeitos da Covid-19 no sistema cardiovascular foram pouco descritas. A medida que mortes causadas pelo novo coronavírus foram aumentando, o impacto do vírus no sistema cardiovascular se tornou cada vez mais estudado (MOTA CS, et al., 2022).

Tem sido demonstrado que paciente infectados pelo novo coronavirus (Covid-19) apresentam mecanismos pró-trombóticos distintamente ativados, com maior chance de ocorrência de eventos trombóticos (VIANA T, et al., 2021). A Síndrome Coronariana Aguda (SCA) com ou sem supradesnivelamento de ST pode ocorrer em pacientes com Covid-19, no entanto a real incidência ainda permanece incerta. Ainda existem vários questionamentos sobre o uso de antiplaquetários e anticoagulantes em pacientes acometidos por esta doença (SOEIRO AM, et al., 2020).

O risco aumentado de SCA em pacientes portadores da doença pode ser explicado por um incremento da atividade trombótica, sendo evidenciado pela elevação do D-dímero e plaquetopenia. Somado a esses achados específicos, sabe-se que nas infecções virais já existe um aumento de eventos coronarianos. Diversos fatores associados a atividade inflamatória, tais como ativação plaquetária, disfunção endotelial, liberação de citocinas, dentre outras, podem causar um aumento do risco de instabilização da placa aterosclerótica (SOEIRO AM, et al., 2020).

A SCA pode ocorrer também devido a tempestade de citocinas, lesão por hipóxia, espasmos coronarianos e lesão endotelial ou vascular. Literatura sugere que Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) pode ocorrer em 7-

17% dos pacientes hospitalizados e acima de 20% nos pacientes de que necessitam internação em Unidades de Terapia Intensiva. (AVILA J, et al., 2021). Danos ao sistema cardiovascular decorrentes da infecção pelo Covid-19 ocorrem principalmente em pacientes com fatores de risco cardiovascular como idade avançada, diabetes e hipertensão arterial sistêmica ou naqueles com doença cardiovascular prévia, sendo estes mais propensos a desenvolver formas graves, além de complicações relacionadas a Covid-19 (COSTA IBSS, et al., 2020).

Nos pacientes infectados pelo novo coronavírus, o D-dímero, um dos produtos da degradação de fibrina, que é uma proteína que está envolvida com a formação do coágulo, considerado um importante índice para auxiliar no diagnóstico de complicações vasculares, tem sido associado a maior taxa de mortalidade, sofrendo aumento progressivo com a exacerbação da doença. A fase em que ocorre a síndrome do desconforto respiratório agudo associada a piora do padrão radiológico é marcada por um aumento expressivo do D-dímero, sendo observado nos casos mais graves coagulação intravascular disseminada e injúria miocárdica (SOEIRO AM, et al., 2020).

A resposta inflamatória sistêmica exacerbada observada na doença pode resultar em lesão do endotélio com conseqüente aumento de trombina e redução da fibrinólise endógena. Esse estado pró-trombótico é denominado coagulopatia induzida pela sepse, precedendo a coagulação intravascular disseminada (SOEIRO AM, et al., 2020). Evidências demonstram interação cruzada entre inflamação e coagulação, a inflamação ativando a coagulação, e a coagulação acentuando a atividade inflamatória (HELMS J, et al., 2020). Conhecer a real incidência de complicações tromboembólicas em pacientes infectados pela Covid-19 torna-se importante na tomada de decisão em relação à intensidade da tromboprolifaxia, especialmente em pacientes considerados de maior risco trombótico (KLOK FA, et al., 2020).

Recomendações sobre tratamento e prevenção de eventos tromboembólicos na infecção pelo novo coronavírus, orientam que a prescrição de heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada, profiláticas ou como anticoagulação plena devem ser individualizadas. É possível que iniciar o tratamento com anticoagulantes seja mais benéfico na fase pré-trombótica do que nos quadros avançados, quando existe maior risco de sangramentos. A manutenção de profilaxia para tromboembolismo após alta hospitalar deve ser individualizada, seja com heparina de baixo peso molecular ou com novos anticoagulantes, pesando riscos e benefícios (COSTA IBSS, et al., 2020).

Conforme posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia, recomenda-se individualizar a estratificação de risco de eventos hemorrágicos e tromboembólicos, enquanto não há evidência específica para Covid-19, além de prolongar o tratamento profilático por até 45 dias em pacientes com mobilidade reduzida, Tromboembolismo Venoso (TEV) prévio, câncer e D-dímero elevado >2 vezes o limite superior (BIKDELI B, et al., 2020). Em pacientes suspeitos ou confirmados de Covid-19 e IAM com supra ST, o uso de trombolíticos seriam a primeira opção de tratamento de acordo com a *American Heart Association* e a *European Society of Cardiology*, principalmente em centros sem serviço de hemodinâmica ou com equipe sem preparo para evitar contaminação da equipe envolvida (SOEIRO AM, et al., 2020).

O objetivo deste estudo foi relatar o caso de um paciente jovem, sem comorbidades prévias, que teve diagnóstico de Covid-19, evoluindo, 2 semanas após os sintomas gripais, com sintomas sugestivos de SCA. O presente estudo foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), com número do parecer 5.325.354 e o número do CAAE 56253422.6.0000.5020.

DETALHAMENTO DO CASO

Paciente, sexo masculino, 36 anos, sem comorbidades, iniciou sintomas gripais em janeiro de 2021, quadro leve, não sendo necessário internação hospitalar. Duas semanas após início dos sintomas gripais, evoluiu com quadro de dor torácica do tipo compressiva, com irradiação para membro superior esquerdo e mandíbula. Realizou exames, Eletrocardiograma (ECG) e Raio X de tórax em Unidade Básica de Saúde que resultaram sem alterações. Três semanas após o início dos sintomas gripais, realizou consulta ambulatorial com cardiologista devido à persistência da dor torácica. Foi então solicitado novo ECG e ecocardiograma transtorácico.

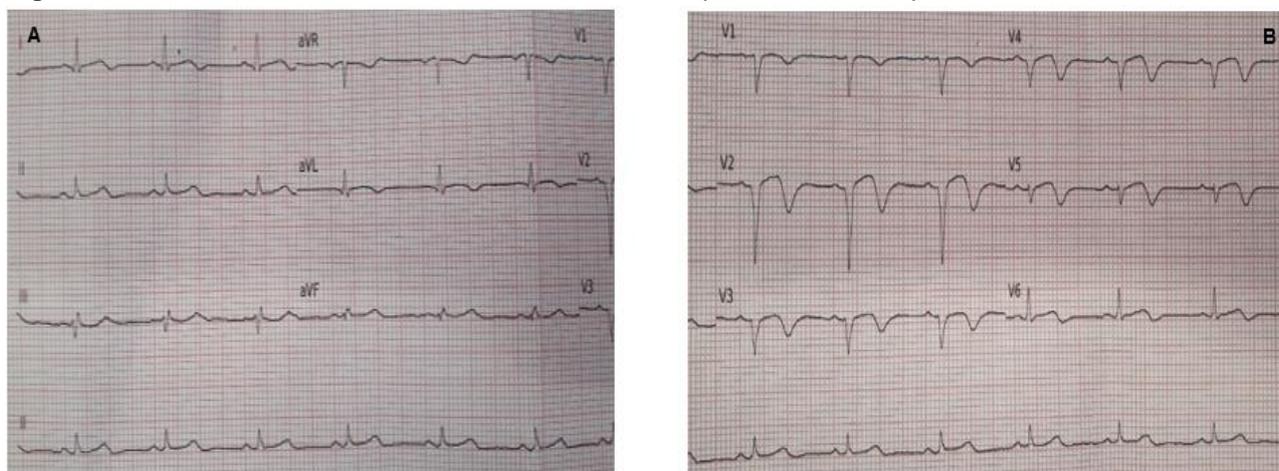
Conforme achados no ecocardiograma transtorácico e ECG, o mesmo foi encaminhado imediatamente para o Pronto Socorro, com suspeita de SCA, onde permaneceu internado para investigação e tratamento. Fez uso de anticoagulante dose plena (enoxaparina 1mg por Kg de 12 em 12h), associado à dupla antiagregação plaquetária com Aspirina (AAS) 100mg e clopidogrel 75mg. O paciente foi então transferido após 2 dias para um hospital de referência em Cardiologia.

Quanto ao histórico social, o paciente nega tabagismo, etilismo ou uso de drogas ilícitas. Sedentário e com histórico familiar de mãe com Diabetes Mellitus tipo 2, desconhece doença arterial coronariana em familiares próximos. Ao exame físico no momento da admissão, paciente lúcido, orientado, em bom estado geral, afebril ao toque, eupneico em ar ambiente, normocorado, anictérico, acianótico. Ausculta pulmonar e cardiovascular sem alterações, abdome plano, flácido, indolor à palpação superficial e profunda, ruídos hidroaéreos presentes. Ausência de edema e pulsos simétricos com boa perfusão periférica em membros inferiores. Pressão arterial de 119x79 mmHg, frequência cardíaca de 84bpm, frequência respiratória de 20 irpm e saturação de O₂ de 97%.

Nos exames complementares, durante internação hospitalar, apresentou primeiro teste rápido para SARS-CoV-2 com IgM positivo e o segundo com intervalo de 1 mês com IgG reagente. Tomografia computadorizada de tórax durante fase inflamatória da doença com opacidades em vidro fosco com comprometimento do parênquima pulmonar menor que 30%.

O paciente apresentava ECG normal em 22 de janeiro de 2021 realizado durante infecção por Covid-19, antes do relato de dor torácica. Repetindo o ECG 1 semana após o primeiro, já com quadro de dor precordial, este modificou-se para ritmo sinusal com zona inativa em parede anterosseptal, com onda Q e elevação do segmento ST de V1 a V5, compatível com infarto agudo do miocárdio antigo ou em fase subaguda. E no terceiro ECG realizado após 3 dias do segundo, ritmo sinusal com zona inativa anterosseptal, com onda Q (**Figura 1 A e B**).

Figura 1 - ECG 3 de fevereiro 2021: Sinusal, Zona Inativa parede anterosseptal.

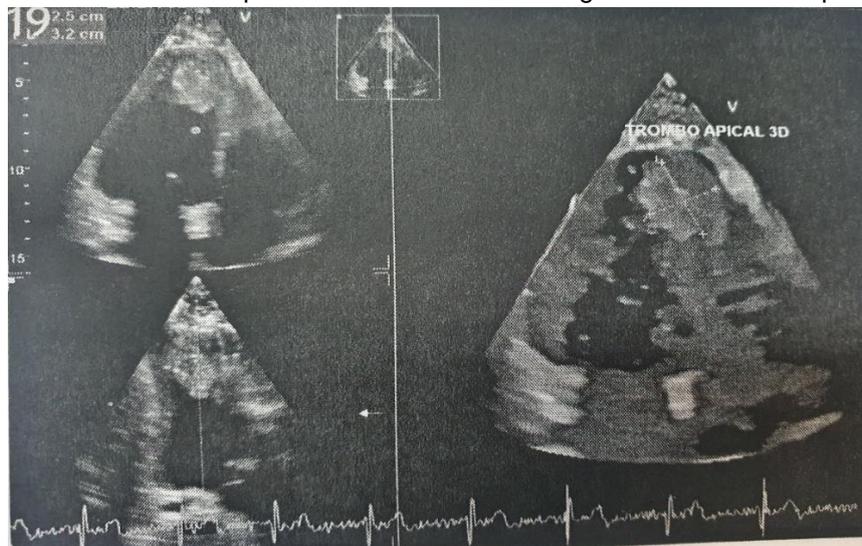


Fonte: Cunha CS, et al., 2022.

No ecocardiograma transtorácico, realizado durante internação no Pronto Socorro em 1 de fevereiro de 2021, apresentava ventrículo esquerdo com dimensões intracavitárias preservadas. Disfunção sistólica global do Ventrículo Esquerdo (VE) de grau discreto (SIMPSON = 51%). Acinesia de toda a parede apical do VE com imagem de trombos (imagem compatível com grande trombo móvel na parede apical do VE medindo 3,2 X 1,5 CM e área de 5.5 CM². Presença de outras duas imagens menores compatíveis também com trombo).

Durante internação em hospital de referência em Cardiologia, realizou novo ecocardiograma transtorácico, em 4 de fevereiro de 2021, que também evidenciou disfunção sistólica global do VE de grau discreto, às custas de alteração segmentar com Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) de 49% (SIMPSON). Disfunção diastólica do VE de grau I. Presença de grande trombo, parcialmente móvel, aderido ao ápice e se estendendo até segmento médio do septo, medindo nos maiores diâmetros. 2,5X3,2cm (**Figura 3**).

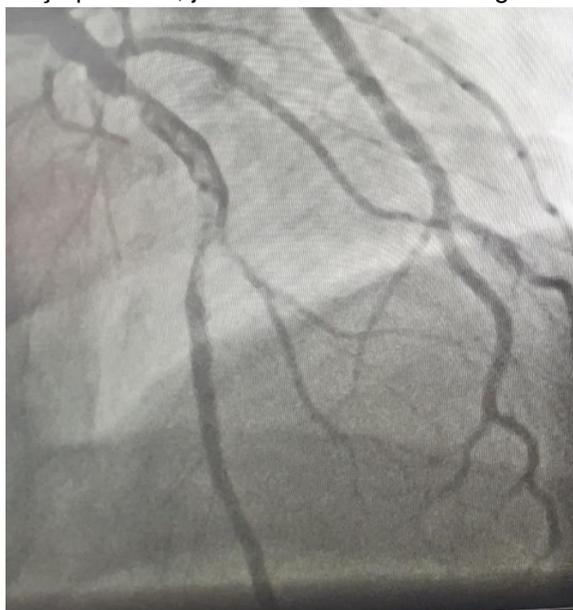
Figura 3 - Ecocardiograma Transtorácico mostrando presença de grande trombo aderido ao ápice e se estendendo até segmento médio do septo.



Fonte: Cunha CS, et al., 2022.

Nos exames laboratoriais durante internação, foi observado elevação dos marcadores de necrose miocárdica. Não foi realizado D-dímero por ausência do exame nos hospitais onde o paciente esteve internado. Com base nos exames realizados e quadro clínico do paciente, o mesmo foi submetido à procedimento de cineangiocoronariografia no dia 06 de fevereiro de 2021, que evidenciou artéria descendente anterior percorrendo o sulco interventricular anterior, com imagem negativa, sugestiva de alta carga trombótica no terço proximal, junto a saída do ramo diagonal, acometendo todo o terço médio, com fluxo distal timi 2. O primeiro ramo diagonal também apresentava imagem negativa sugestiva de trombo no ostio. Demais coronárias sem lesões obstrutivas (**Figura 4**).

Figura 4 - Cineangiocoronariografia mostrando artéria descendente anterior com imagem negativa, sugestiva de alta carga trombótica, no terço proximal, junto a saída do ramo diagonal.



Fonte: Cunha CS, et al., 2022.

Optou-se, então, por iniciar tratamento com AGASTRAT (Tirofibrana) na tentativa de dissolver os trombos, porém sem sucesso. O paciente foi então submetido a novo procedimento de cineangiogramia no dia 12 de fevereiro de 2021, mantendo lesão ulcerada de 70% no terço médio da descendente anterior, seguida de imagem negativa sugestiva de trombo e alta carga trombótica. Foi realizada aspiração de trombo com cateter extrator de trombo, porém sem melhora do aspecto inicial e redução do fluxo distal. Foi então optado por realizar angioplastia coronariana no mesmo dia com implante de 2 stents farmacológicos Biomatrix 3,0 x 28 e ORSIRO 3,0 x 30 mm, que resultou em sucesso e fluxo TIMI III.

O paciente recebeu alta da unidade hospitalar com melhora do quadro clínico e dos sintomas, 4 dias após o procedimento.

DISCUSSÃO

Experiência global com a pandemia por Covid-19 e sua associação com importante resposta inflamatória sistêmica no organismo das pessoas infectadas pelo vírus, tem identificado risco aumentado de tromboembolismo venoso e arterial e, conseqüentemente, de eventos cardiovasculares (PIAZZA G, et al., 2020). Deve-se atentar para o diagnóstico inicial, prevenção e tratamento do estado protrombótico e trombotico que podem ocorrer em um percentual substancial de pacientes acometidos pela Covid-19, aumentando morbidade e mortalidade pela doença (OUDKERK M, et al. 2020).

A vasculopatia mediada pela doença tem sido cada vez mais reconhecida como uma complicação grave da infecção pelo SARS-CoV-2. A complexa interação entre disfunção do endotélio pela infecção viral direta em associação com a inflamação sistêmica está relacionada a várias complicações trombóticas e vasculites. Mesmo com a resolução da infecção primária, complicações vasculares, incluindo infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e vasculites, têm sido relatadas em um subconjunto de pacientes acometidos Covid-19 (ABDELNABI M, et al., 2022).

Evidências recentes a respeito da Covid-19 e suas interações com o sistema de coagulação e ativação plaquetária, ainda são escassas, mas existem fortes indícios de que essa via seja um alvo terapêutico importante (BARNES GD, et al., 2020).

A presença precoce de lesão cardíaca evidenciada por biomarcadores como troponina elevada, devem ser pesquisadas, especialmente em pacientes de maior risco, dessa forma, garantindo tratamentos adequados, além de monitorar e prevenir complicações cardíacas e sistêmicas (LIU PP, et al., 2020).

O IAM vem sendo considerado uma complicação potencialmente letal da infecção pela Covid-19 devido à natureza protrombótica da doença. O manejo adequado desses pacientes a longo prazo com anticoagulação ainda não está totalmente estabelecido, o que se torna de grande importância o reconhecimento precoce da complicação e identificação de indivíduos com risco aumentado para complicações tromboembólicas (AL-SADAWI M, 2020).

O presente estudo tem como objetivo contribuir para o aprimoramento do diagnóstico e abordagem terapêutica de pacientes infectados pela Covid-19 com complicações tromboembólicas semelhantes ao quadro clínico relatado, principalmente relacionadas ao aparelho cardiovascular, como a SCA. Visa colocar em evidência a necessidade de realizar mais estudos sobre a prevenção dessas complicações, sobre a importância do diagnóstico precoce para um desfecho mais favorável da doença, sobre o manejo clínico da SCA por trombose arterial, além de enfatizar a importância do acompanhamento a longo prazo desses pacientes no período pós infecção viral, mesmo em casos leves da doença.

A infecção pela Covid-19 não somente gera conseqüências que envolvem o sistema respiratório, mas também que comprometem a coagulação sanguínea, o que leva a maior incidência de eventos tromboembólicos e cardiovasculares, responsáveis pelo agravamento do quadro clínico dos pacientes acometidos por essa doença. São necessários estudos mais robustos para determinação da real importância dos mecanismos pró-trombóticos e a melhor terapia a ser adotada.

REFERENCIAS

1. ABDELNABI M, et al. ST-Elevation Myocardial Infarction as a Late Complication of Mild Coronavirus Disease 2019 Infection: A Case Report. *Cureus*, 2022; 14(2): e21943
2. AL-SADAWI M, et al. Management of ST-Elevation Myocardial infarction in the covid-19 Era: the role of thrombosis and anticoagulation strategy. *Am J Med Case Rep.*, 2020; 8(9): 262-7.
3. AVILA J, et al. Thrombotic Complications of COVID-19. *Am J Emerg Med.*, 2021; (39): 213-218.
4. BARNES GD, et al. Thromboembolism and anticoagulation therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*, 2020; 50(1): 72–81.
5. BIKDELI B, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.*, 2020; 75(23): 2950-2973.
6. COSTA IBSS, et al. The Heart and COVID-19: what cardiologists need to know. *Arq Bras Cardiol.*, 2020; 114(5): 805-16.
7. FARKOUH ME, et al. *J Am Coll Cardiol.*, 2022; 79(9): 917–928.
8. GUAN WJ, et al. Clinical characteristics os coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.*, 2020; 382(18): 708-20.
9. HELMS J, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-COV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.*, 2020; 46(6): 1089-98.
10. HUANG C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020; 395(10223): 497-506.
11. INCIARDI RM, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, 2020; 5(7): 1-6.
12. KLOK FA, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*, 2020; 191: 145-147.
13. LIU PP, et al. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circul.*, 2020; 142:68–78.
14. MALAS M, et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associates with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *E Clin Med.*, 2020; 29: 100639.
15. MOTA CS, et al. Covid-19 e sua correlação com Eventos Tromboembólicos e Cardiovasculares: uma Revisão Sistemática. *J Health Sci.*, 2022; 24(1): 52-6.
16. OUDKERK M, et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute of Public Health of Netherlands. *Radiology*, 2020; 297(1): 216-222.
17. PIAZZA G, et al. Registry of Arterial and Venous Thromboembolic Complications in Patients with Covid-19. *J Am Coll Cardiol.*, 2020; 76(18): 2060-72.
18. SOEIRO AM, et al. Posicionamento Sobre o Uso de Antiplaquetários e Anticoagulantes nos Pacientes Infectados pelo Novo Coronavírus (COVID-19) - 2020. *Arq Bras Cardiol.*, 2020; 115(2): 292-30.
19. VARGA Z, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, 2020; 395(10234): 1417-8.
20. VIANA T, et al. Infarto Agudo do Miocárdio com Trombose Coronária em um Paciente com Covid-19 sem Fatores de Risco para Doença Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.*, 2021; 116(3): 511-525.
21. ZHOU F, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2020; 395(10229): 1054-62.