



ASSOCIAÇÃO ENTRE COVID–19 E MIOCARDITES: BREVE REVISÃO

ASSOCIATION BETWEEN COVID–19 AND MYOCARDITIS: A REVIEW

**Breno Rampeloti¹, Gabriela Bruns Lenz¹, Natália Dallacqua¹, Pedro Higor Gomes Campezo¹,
Luciano Henrique Pinto², Clóvis Hoepfner³**

Autor correspondente: Breno Rampeloti – E-mail: brenorampeloti@gmail.com

RESUMO

Em março de 2020 foi declarado o estado de pandemia pela Organização Mundial de Saúde devido à transmissão do vírus SARS–CoV–2 em diversos países. Desde então começaram estudos para conhecer melhor as manifestações da COVID–19, que podem ser tanto assintomáticas, como também resultar em falência múltipla de órgãos. Sabe-se também que essa doença afeta o coração, com diversas manifestações nesse órgão. A miocardite viral é uma delas, a qual também foi relatada em infecções por outros vírus da família *Coronaviridae*, como o MERS. Como o novo coronavírus começou a infectar seres humanos apenas no fim de 2019, ainda não se sabe especificamente quais sequelas ele pode deixar a longo prazo, como lesões miocárdicas. Um achado que estimula a hipótese de que a COVID–19 tem relação com o coração é que pacientes infectados apresentam elevação de troponina, um biomarcador de lesão miocárdica. Nessa revisão, procuramos destacar, de acordo com a literatura obtida, as informações mais relevantes com enfoque no desenvolvimento e agravamento de miocardites agudas associadas à COVID–19.

Palavras–chave: COVID–19. Miocardite. SARS–CoV–2.

ABSTRACT

The state of pandemic was announced by the World Health Organization due to the transmission of the virus SARS–CoV–2 in several countries. Several studies were thus undertaken to analyze the manifestations of COVID–19 which may range from asymptomatic to multiple organ failure. The disease affects the heart with several manifestations, of which viral myocarditis is one, also related to infections by another virus of the family *Coronaviridae*, such as MERS. Since the virus infected people at the very end of 2019, its consequences, such as myocarditis lesions, are uncertain in the long run. There is a hypothesis that COVID–19 may be related to the heart: infected people have high rates of troponin, a biomarker in myocarditis lesions. The paper underlines the most relevant information, with special focus on the development and worsening of acute myocarditis associated with COVID–19.

Keywords: COVID–19. Myocarditis. SARS–CoV–2.

¹ Discentes da graduação de Medicina, Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville (SC), Brasil.

² Doutor em Saúde e Meio Ambiente pela Universidade da Região de Joinville. Docente de Farmacologia, Química Farmacêutica, Humanidades Médicas e Metodologia de Pesquisa em Saúde nas graduações de Medicina, Enfermagem, Odontologia e Farmácia da UNIVILLE (Joinville/SC). Conselheiro Municipal de Saúde em Joinville (SC), Brasil..

³ Mestre em Saúde e Meio Ambiente pela Universidade da Região de Joinville. Docente do Ambulatório de Cardiologia, Fisiologia Cardiovascular, Fisiopatologia Cardiovascular, Interação Básico Clínica II e III da graduação de Medicina na UNIVILLE (Joinville/SC). Pesquisador na Secretaria Municipal da Saúde em Joinville (SC), Brasil.

INTRODUÇÃO

No mês de dezembro de 2019 foram reportados em Wuhan, na China, os primeiros casos de infecção pelo novo coronavírus. O vírus zoonótico SARS-CoV-2, da mesma família dos coronavírus relacionados à síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), foi rapidamente transmitido para diversos países do mundo e, portanto, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em março de 2020 foi declarado o estado de pandemia (WHO, 2020).

As manifestações da COVID-19 são inúmeras e podem ser assintomáticas, assim como podem resultar em falência múltipla de órgãos. Desse modo, foi analisado que a síndrome causada pelo micro-organismo afeta também o coração, com manifestações nas diversas estruturas do órgão (SAWALHA *et al.*, 2021). Um relatório do Conselho Nacional de Saúde da China referiu que quase 12% dos pacientes sem doenças cardiovasculares prévias apresentaram níveis elevados de troponina ou tiveram parada cardíaca durante a hospitalização (FIGUEIREDO NETO *et al.*, 2020).

Ademais, foi observado que a presença de troponina elevada na admissão hospitalar está associada com maior mortalidade em duas análises envolvendo pacientes internados com COVID-19 (FIGUEIREDO NETO *et al.*, 2020). Um dos possíveis desfechos para esses pacientes é a miocardite viral, que também foi encontrada na infecção por outros vírus da família *Coronaviridae*, como o MERS (PIRZADA *et al.*, 2020).

De qualquer modo, estudos já feitos avaliando a infecção por outros vírus, como a influenza, demonstraram uma associação temporal entre a diminuição de complicações cardiovasculares e a vacinação anual, observando que houve a redução de 36% de eventos cardiovasculares adversos maiores decorrentes da imunização (FIGUEIREDO NETO *et al.*, 2020). Assim, pode-se inferir que uma vez que a doença esteja sendo bem manejada e controlada epidemiologicamente, será possível ter uma melhor compreensão da verdadeira associação entre o

SARS-CoV-2 e a miocardite, que já demonstra fortemente possuir ligação fisiopatológica com o novo coronavírus. A lesão miocárdica, conforme reportado na literatura, está associada também com outras famílias e espécies de vírus, como o Coxsackievirus, o ECHOvirus e infecções por adenovírus (REZKALLA; KLONER, 2021).

Entretanto, o que se sabe por ora é que o SARS-CoV-2 entra nas células do corpo humano por meio do acoplamento da proteína S, que está na superfície viral, com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que está na membrana celular (AZEVEDO *et al.*, 2020). O principal local de expressão da ECA2 está nos pulmões, assim as vias respiratórias tendem a ser a porta de entrada para o micro-organismo. Porém, outro lugar de grande expressão da enzima é o coração, o que pode explicar os desfechos de miocardite, arritmias, insuficiência cardíaca fulminante e choques cardiogênicos. Além disso, a ECA2 é parte fundamental do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), uma vez que ela transforma a angiotensina 2 em angiotensina 1-7. A redução ou a ausência da expressão dos receptores gerará o acúmulo de angiotensina 2 no organismo, desregulando a homeostase e promovendo um estado pró-inflamatório (AZEVEDO *et al.*, 2020).

Como o vírus zoonótico surgiu no fim de 2019, ainda não se sabe especificamente quais as sequelas que ele pode deixar a longo prazo, como lesões miocárdicas ou anomalias eletrofisiológicas. Dessa maneira, algumas entidades recomendam a vigilância intensificada, considerando abordagens que abrangem a prevenção primária (MITRANI *et al.*, 2020). Nesta revisão, nós destacamos as informações mais relevantes focando no desenvolvimento e agravamento de miocardites ocasionadas pela COVID-19.

2 METODOLOGIA DE PESQUISA E REVISÃO

A pesquisa de revisão foi realizada em 5 etapas na data de 24 de abril de 2021, seguindo o rigor metodológico que garantisse a reprodutibilidade das informações encontradas. As etapas estão elencadas na Figura 1:

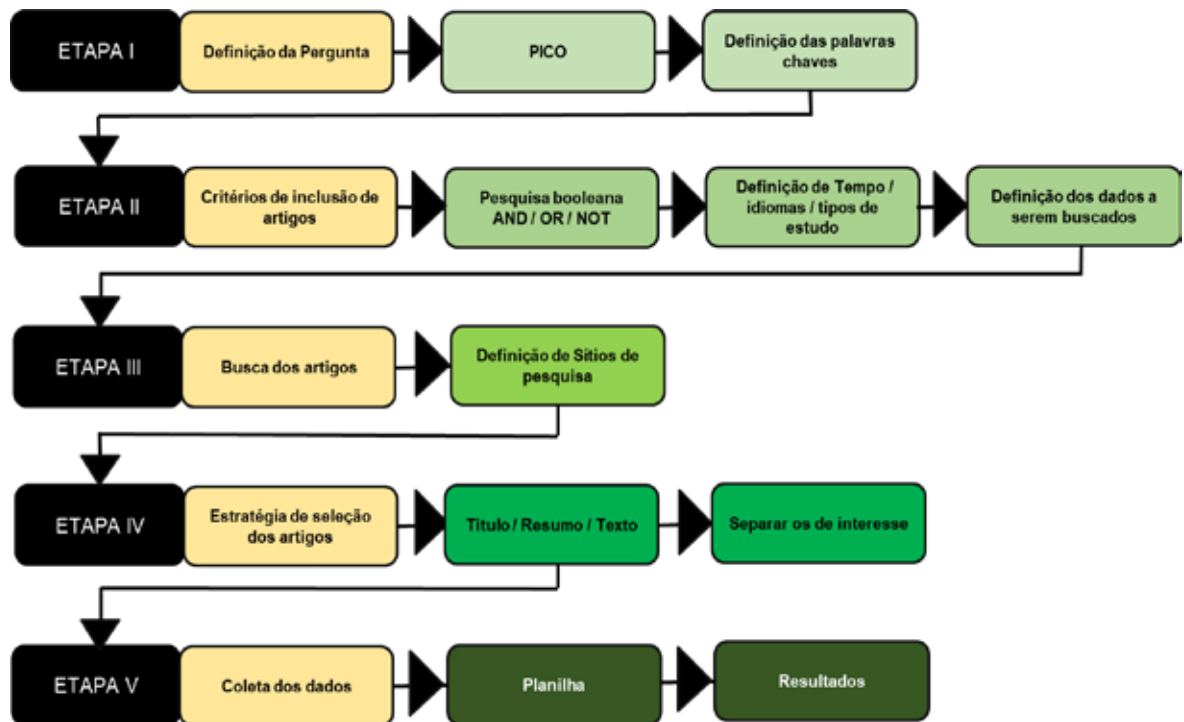


Figura 1. Método PICO empregado na pesquisa e suas 5 etapas de investigação

A estratégia PICO auxilia na construção do problema da pesquisa, que por sua vez norteará toda a busca por evidências científicas (SANTOS *et al.*, 2007). A investigação bibliográfica será feita, portanto, baseada no Paciente, na Intervenção, na Comparação e nos *Outcomes* (desfechos).

As etapas desta pesquisa são descritas a seguir:

A Etapa I, que inclui a definição da pergunta de pesquisa “qual a relação entre o vírus SARS-CoV-2 e a miocardite em adultos?”, obtida via método PICO. Uma vez definida a dúvida de investigação, foram então definidas quais palavras-chave iriam compor a pesquisa (covid-19 AND myocarditis).

A Etapa II consistiu em definir o esquema booleano que atendesse a resolução do problema de pesquisa, bem como definições de elegibilidade dos artigos, como tempo; disponibilidade nos idiomas português e inglês; relação direta com o objeto de estudo e com a questão norteadora do mesmo; não apresentar conflitos de interesse; ter no máximo 1 ano de publicação. Estabeleceu-se nessa etapa também

que os artigos que seriam procurados seriam de meta análise, revisão sistemática e revisão.

Etapa III correspondeu à atividade de definição dos sítios de busca, sendo utilizados os portais Pubmed/Medline, EBSCO e Scielo.

Etapa IV foi a fase de seleção dos artigos encontrados nos portais, na qual se seguiu a análise inicialmente pelo título, resumo, e aqueles de interesse foram separados para a análise visando a resposta do problema de pesquisa. Além disso, os artigos selecionados deveriam conter os termos relacionados à miocardite no título. Por fim, foram excluídos artigos focados em pediatria.

Etapa V foi a análise dos resultados via uso de planilhas e outros instrumentos, objetivando gerar os resultados e discussão do artigo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 PANORAMA GERAL DOS TRABALHOS ENCONTRADOS NA PESQUISA

Foi encontrado um total de 317 artigos, dos quais 19 atendiam os critérios de seleção da pesquisa para encontrar proposições que atendessem à dúvida de pesquisa do trabalho, conforme mostram a Figura 2 e o Quadro 1.

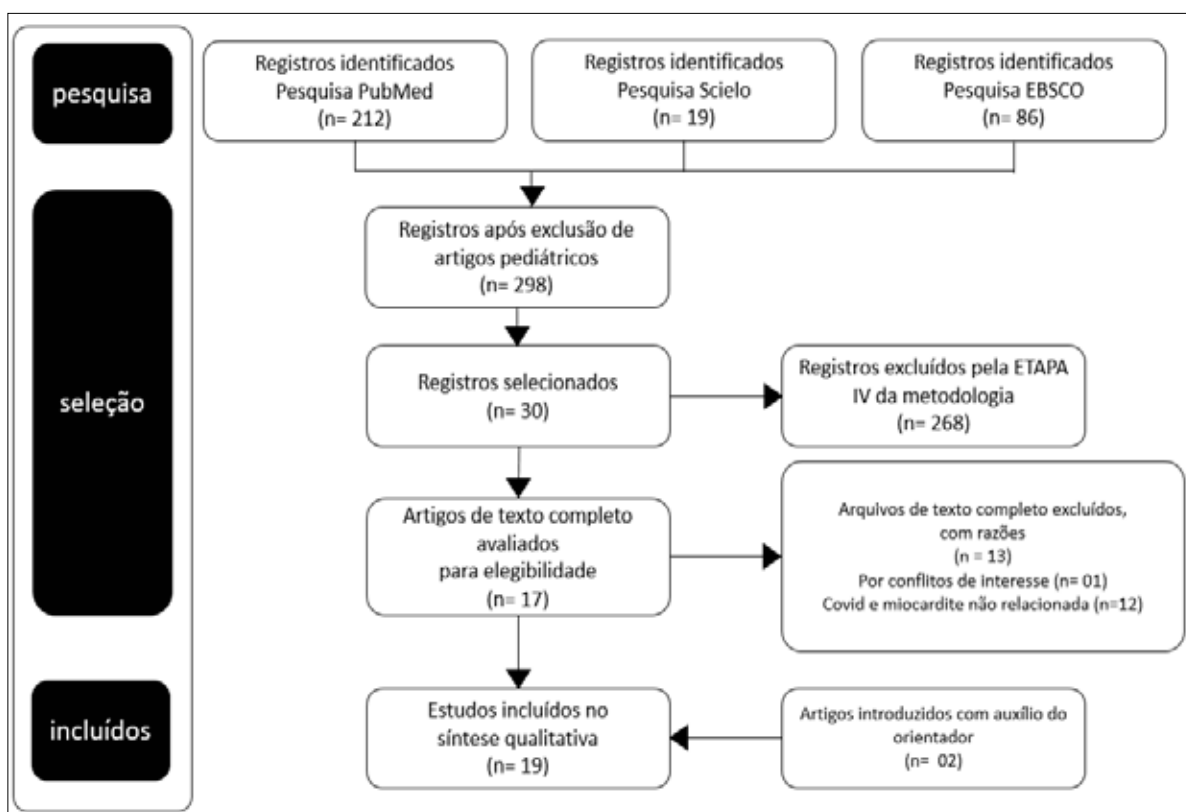


Figura 2. Resultado da triagem de artigos selecionados para inclusão na investigação

Quadro 1. Artigos elegíveis de acordo com a triagem (enumerados de acordo com a ordenação das referências bibliográficas)

#	Título	Autor(es)	Revista	Ano
1	Coronavirus disease 2019 myocarditis: insights into pathophysiology and management	Mahmoud Abdelnabi, Nouran Eshak, Yehia Saleh, Abdallah Almaghraby	Eur Cardiol.	2020
2	Update on COVID-19 myocarditis	Arianne Clare C Agdamag, Jonathan B Edmiston, Victoria Charpentier, Mohammed Chowdhury, Meg Fraser, Valmiki R Maharaj, Gary S Francis, Tamas Alexy	Medicina (Kaunas).	2020
3	A review of acute myocardial injury in coronavirus disease 2019	Anupama B K, Debanik Chaudhuri	Cureus.	2020
4	Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review	Rafael Bellotti Azevedo, Bruna Gopp Botelho, João Victor Gonçalves de Hollanda, Leonardo Villa Leão Ferreira, Leticia Zarur Junqueira de Andrade, Stephanie Si Min Lilienwald Oei, Tomás de Souza Mello, Elizabeth Silaid Muxfeldt	J Hum Hypertens.	2021
5	Myocardial injury and COVID-19: possible mechanisms	Savalan Babapoor-Farrokhran, Deanna Gill, Jackson Walker, Roozbeh Tarighati Rasekhi, Behnam Bozorgnia, Aman Amanullah	Life Sci.	2020

6	Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): SARS-CoV-2 receptor and RAS modulator.	Jingwei Bian, Zijian Li	Acta Pharmaceutica Sinica B.	2021
7	2019 novel-coronavirus: Cardiovascular insights about risk factors, myocardial injury, therapy and clinical implications	Luigi Cappannoli, Roberto Scacciavillani, Giulia Iannaccone, Gianluca Anastasia, Federico Di Giusto, Valentina Loria, Nadia Aspromonte	Chronic Dis Transl Med.	2020
8	COVID-19 and acute myocarditis: current literature review and diagnostic challenges	Tufan Çınar, Mert İlker Hayıroğlu, Vedat Çiçek, Mehmet Uzun, Ahmet Lütfullah Orhan	Rev Assoc Med Bras (1992).	2020
9	Coronavirus disease 2019 and the myocardium	José Albuquerque de Figueiredo Neto, Fabiana G Marcondes-Braga, Lidia Zytinski Moura, André Melo e Silva de Figueiredo, Viviane Melo e Silva de Figueiredo, Ricardo Mourilhe-Rocha, Evandro Tinoco Mesquita	Arq Bras Cardiol.	2020
10	Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance	Tushar Kotecha, Daniel S. Knight, Yousuf Razvi, Kartik Kumar, Kavitha Vimalasvaran, George Thornton, Rishi Patel, Liza Chacko, James T. Brown, Clare Coyle, Donald Leith, Abhishek Shetye, Ben Ariff, Robert Bell, Gabriella Captur, Meg Coleman, James Goldring, Deepa Gopalan, Melissa Heightman, Toby Hillman, Luke Howard, Michael Jacobs, Paramjit S. Jeetley, Prapa Kanagaratnam, Onn Min Kon, Lucy E. Lamb, Charlotte H. Manisty, Palmira Mathurdas, Jamil Mayet, Rupert Negus, Niket Patel, Iain Pierce, Georgina Russell, Anthony Wolff, Hui Xue, Peter Kellman, James C. Moon, Thomas A. Treibel, Graham D. Cole, Marianna Fontana	European Heart Journal.	2021
11	COVID-19-related myocarditis and cholinergic anti-inflammatory pathways	Weike Liu, Zhendong Liu, Yue-Chun Li	Hellenic J Cardiol.	2021
12	Myocarditis in COVID-19 patients: current problems	Donato Mele, Filippo Flamigni, Claudio Rapezzi, Roberto Ferrari	Intern Emerg Med.	2021
13	COVID-19 cardiac injury: implications for long-term surveillance and outcomes in survivors	Raul D Mitrani, Nitika Dabas, Jeffrey J Goldberger	Heart Rhythm.	2020
14	Clinically suspected myocarditis in the course of severe acute respiratory syndrome novel coronavirus-2 infection: fact or fiction?	Krzysztof Ozieranski, Agata Tyminska, Szymon Jonik, Renzo Marcolongo, Anna Baritussio, Marcin Grabowski, Krzysztof J Filipiak, Grzegorz Opolski, Alida L P Caforio	J Card Fail.	2021
15	Covid-19 and myocarditis: what do we know so far?	Ashar Pirzada, Ahmed T Mokhtar, Andrew D Moeller	CJC Open.	2020
16	Viral myocarditis: 1917-2020: from the influenza A to the COVID-19 pandemics	Shereif H Rezkalla, Robert A Kloner	Trends Cardiovasc Med.	2021
17	Associação de injúria miocárdica e mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19	Edson Romano	Arq. Bras. Cardiol.	2021
18	Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week	Yader Sandoval, James L Januzzi Jr, Allan S Jaffe	J Am Coll Cardiol.	2020
19	Systematic review of COVID-19 related myocarditis insights on management and outcome	Khalid Sawalha, Mohammed Abozenah, Anis John Kadado, Ayman Battisha, Mohammad Al-Akchar, Colby Salerno, Jaime Hernandez-Montfort, Ashequl M Islam	Cardiovasc Revasc Med.	2021

Fonte: Dados da pesquisa.

3.2 FISIOPATOLOGIA

Um mecanismo que explica a patogenia do novo coronavírus relacionada à miocardite é a alta expressão do receptor da aminopeptidase ECA2 no coração, que possui afinidade com a proteína spike, disposta na superfície do SARS-CoV-2 (PIRZADA *et al.*, 2020). Após a ativação da proteína spike pela serina protease transmembranar 2 ocorrerá a ligação (FIGUEIREDO NETO *et al.*, 2020). Desse modo, o sítio de ligação do receptor da subunidade S1 se liga diretamente ao domínio da peptidase da ECA2, enquanto a subunidade S2 é responsável pela fusão da membrana (CAPPANNOLI *et al.*, 2020). O coronavírus, portanto, terá dois caminhos a seguir: ele poderá sofrer endocitose ou se fundir (BIAN; LI, 2021). Esse método de entrada nas células humanas também foi observado na MERS (PIRZADA *et al.*, 2020).

Entretanto, embora a ECA2 seja apenas levemente expressa nos cardiomiócitos, ela é altamente expressa nos pericitos, o que pode acarretar edemas celulares, ruptura das junções intercelulares, perda de contato com a membrana basal, inflamação perivascular, infiltração linfocítica e microtrombos (FIGUEIREDO NETO *et al.*, 2020; OZIERANSKI *et al.*, 2021). Além desse receptor tão importante, dados sugerem que há outros que estão envolvidos na infecção viral. O CD147, uma glicoproteína transmembrana que pertence à superfamília das imunoglobulinas, e o CD209L (L-SIGN), uma glicoproteína transmembranar do tipo II da família das lectinas do tipo C, são dois exemplos disso (BIAN; LI, 2021).

Retomando a ECA2, ao ligar-se o vírus com o receptor da membrana celular, haverá a diminuição da expressão da enzima, o que prejudicará a homeostase e impedirá os efeitos protetores e sinalizadores do SRAA. Essa diminuição da expressão do receptor irá resultar em aumento do nível de angiotensina 2, uma vez que não será transformado em angiotensina 1-7, e isso gerará vasoconstrição, alteração de permeabilidade vascular e remodelamento miocárdico (FIGUEIREDO NETO *et al.*, 2020). Além disso, haverá aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias,

incluindo fator de necrose tumoral TNF e interleucina IL-6 (LIU *et al.*, 2020).

Muitos pesquisadores já demonstraram que a resposta inflamatória gerada pelo TNF pode ser, pelo menos parcialmente, responsável pelo dano miocárdico. E, apesar do TNF, dados sugerem que o vírus SARS ative a sinalização de TGF- através da via de sinalização SMAD para induzir a fibrose pulmonar – e essa via também é comum para o desenvolvimento de fibrose intersticial no miocárdio. Também foi proposto que, em pacientes com SARS, fortes respostas mediadas por interferon poderiam contribuir para a disfunção miocárdica. E além desses mecanismos, outro que foi observado é a resposta exagerada de citocinas pelas células T auxiliares dos tipos 1 e 2 (BABAPOOR-FARROKHRAN *et al.*, 2020).

Dessa forma, o dano ao miocárdio pode ser feito por basicamente três modos, são eles: 1) dano direto aos cardiomiócitos através da ligação a receptores da ECA2; 2) liberação de citocinas decorrente de uma resposta desregulada por células T auxiliares dos tipos 1 e 2 que levam à resposta inflamatória sistêmica grave, resultando em hipóxia e apoptose dos cardiomiócitos; 3) ou super ativação do sistema autoimune com possível hiperativação mediada por interferon dos sistemas imune inato e adaptativo (SAWALHA *et al.*, 2021). Esses três modos não precisam ocorrer simultaneamente, visto que em autópsia já foi relatada inflamação miocárdica sem a presença do genoma do vírus (REZKALLA; KLONER, 2021).

Um outro fator importante e que está atrelado a um mau prognóstico é o alto valor de troponina. Esse dado está intimamente acompanhado de uma alta taxa de mortalidade pelo SARS-CoV-2 (ANUPAMA *et al.*, 2020; AZEVEDO *et al.*, 2020; BABAPOOR-FARROKHRAN *et al.*, 2020; ÇINAR *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; REZKALLA *et al.*, 2020; ROMANO *et al.*, 2021; SANDOVAL *et al.*, 2020). Entretanto é importante salientar que esse achado pode estar relacionado à incompatibilidade da “oferta” de eficiência cardiovascular para a “demanda” fisiológica, e não

necessariamente ligada à COVID-19 ou à miocardite (PIRZADA *et al.*, 2020).

3.3 COVID-19 E MIOCARDITE EM PACIENTES COM HISTÓRICO DE CARDIOPATIAS

Miocardites podem ser causadas por agentes infecciosos ou não, bem como por processos autoimunes (OZIERANSKI *et al.*, 2021), entretanto, infecção viral aguda é a principal causa de miocardite aguda atualmente (ABDELNABI *et al.*, 2020; ÇINAR *et al.*, 2020). Sabe-se que em cerca de dois terços dos casos de miopatia ou cardiomiopatia dilatada é encontrado material genético viral e, em 30% desses casos, identificam-se múltiplos agentes virais (OZIERANSKI *et al.*, 2021). Embora o SARS-CoV-2 seja um vírus de descoberta recente ele não é o primeiro coronavírus a causar a cardiopatia supracitada, havendo diversos registros na literatura relacionando-a ao MERS-CoV, por exemplo (BABAPOOR-FARROKHRAN *et al.*, 2020; CAPPANNOLI *et al.*, 2020; PIRZADA *et al.*, 2020). A grande diferença reside na incidência, visto que, aparentemente, a COVID-19 causa complicações cardiovasculares com mais frequência que as epidemias anteriores de demais SARS-CoV (ANUPAMA *et al.*, 2020; BABAPOOR-FARROKHRAN *et al.*, 2020).

De acordo com a literatura, a COVID-19 acarretou miocardite em entre 7% e 23% dos casos registrados em Wuhan, na China (PIRZADA *et al.*, 2020), assim como estima-se que entre 20% e 30% dos pacientes hospitalizados pelo vírus desenvolvem condições miocárdicas (KOTECHA *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2020; MITRANI *et al.*, 2020). O perfil clínico dos pacientes difere do padrão anterior à pandemia (crianças e jovens adultos) (OZIERANSKI *et al.*, 2021), atualmente atingindo majoritariamente homens adultos de meia idade (MELE *et al.*, 2021) e, significativamente, pessoas com comorbidades cardiovasculares, as quais serão descritas posteriormente. A incidência exata de miocardites causadas pelo SARS-CoV-2 ainda não está clara (PIRZADA *et al.*, 2020), visto que o risco de contágio do corpo clínico hospitalar, bem como dos demais pacientes, por vezes impede que o processo diagnóstico padrão seja seguido. Além disso, a forma

como a doença se apresenta em indivíduos infectados pode ter diferenças em relação ao padrão (MELE *et al.*, 2021) – há possível sobreposição dos sintomas primários da COVID-19 com os da miocardite, por exemplo (PIRZADA *et al.*, 2020). Pode-se afirmar que há discrepância significativa entre os casos diagnosticados *in vivo* em detrimento aos identificados em autópsias dos infectados que foram a óbito, visto que a incidência nesse último grupo é maior do que no primeiro (REZKALLA *et al.*, 2020).

Anteriormente à pandemia, suspeitava-se de miocardite quando o paciente apresentava a sintomatologia padrão, piora do quadro clínico após melhora inicial, taquicardia sinusal fora da proporção para sua temperatura febril, anormalidades eletrocardiográficas não específicas no complexo ST-T, elevação do segmento ST, inversão profunda da onda T ou desenvolvimento de fibrilação atrial (REZKALLA *et al.*, 2020). A ressonância magnética cardíaca auxilia no diagnóstico, entretanto, apenas a biópsia tecidual é capaz de confirmar a hipótese com segurança (MELE *et al.*, 2021). Já no período epidemiológico vigente, o paciente deve apresentar ao menos um sintoma e uma anomalia, seja ela eletrocardiográfica ou laboratorial, para iniciar a investigação da possibilidade – porém exames de imagem e análise tecidual ainda são necessários para diagnosticar com segurança (OZIERANSKI *et al.*, 2021).

Pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 podem apresentar sintomas similares aos de indivíduos com doenças cardiovasculares, fato que pode simultaneamente dificultar diagnósticos diferenciais e explicar o porquê desse grupo estar em risco de quadros mais graves de COVID-19 (CAPPANNOLI *et al.*, 2020). De acordo com os dados disponíveis, portadores de injúrias miocárdicas preexistentes necessitam de suporte ventilatório com maior frequência que os demais, bem como apresentam maior taxa de mortalidade, enquadrando-se geralmente como pessoas idosas que apresentem Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Diabetes *Mellitus* (DM), doença arterial coronariana (DAC) ou insuficiência cardíaca (IC) (AGDAMAG *et al.*, 2020; ANUPAMA *et al.*, 2020;

AZEVEDO *et al.*, 2020; BABAPOOR–FARROKHRAN *et al.*, 2020; BIAN; LI, 2021; CAPPANNOLI *et al.*, 2020; ÇINAR *et al.*, 2020; FIGUEIREDO NETO *et al.*, 2020; ROMANO *et al.*, 2021). Essas comorbidades podem acarretar a ineficácia da adaptação do sistema cardiovascular para o aumento da demanda de oxigênio e perfusão decorrente da infecção viral (BABAPOOR–FARROKHRAN *et al.*, 2020; KOTTECHA *et al.*, 2021), bem como elevação da troponina sérica (AZEVEDO *et al.*, 2020; REZKALLA *et al.*, 2020).

Dentre as condições supracitadas, a HAS é a mais significativa para complicações associadas à COVID-19, provavelmente porque esses pacientes têm um padrão inflamatório mais acentuado que pessoas saudáveis (AZEVEDO *et al.*, 2020; CAPPANNOLI *et al.*, 2020), assim, quando contaminados, sua provável resposta inflamatória exacerbada nas placas ateroscleróticas coronarianas as torna mais propensas à ruptura, bem como causa disfunção endotelial e aumento da coagulação sanguínea (ANUPAMA *et al.*, 2020; AZEVEDO *et al.*, 2020). Dentre esses pacientes, os que utilizam medicações bloqueadoras do SRAA aparentam ter um melhor prognóstico, visto que têm o perfil inflamatório menos intenso quando comparados aos demais (AZEVEDO *et al.*, 2020). Ademais, pode-se citar que a desregulação imunológica altera a forma como o organismo reage ao SARS-CoV-2 – e também pode ser fator de risco (BABAPOOR–FARROKHRAN *et al.*, 2020) –, assim como a obesidade, visto que a ECA2 é similarmente expressa no tecido adiposo, conseqüentemente amplificando a resposta inflamatória (MITRANI *et al.*, 2020). Entretanto um adendo deve ser feito em relação aos pacientes de risco: embora as doenças descritas aparentem ter relação direta com a severidade do quadro clínico, pacientes que as portem, mas não apresentem níveis elevados de troponina, têm melhores resultados quando comparados com indivíduos com a mesma doença atrelada à elevação da troponina (MITRANI *et al.*, 2020).

3.4 COVID-19 E MIOCARDITE EM PACIENTES SEM HISTÓRICO DE CARDIOPATIAS

É fato que pacientes com cardiopatias prévias possuem maiores chances de terem quadros mais graves relacionados à miocardite quando possuem uma infecção por SARS-Cov-2. Entretanto, a associação de uma miocardite causada pelo vírus da COVID-19 em pessoas sem alguma doença cardiovascular anteriormente diagnosticada ainda é incerta. Apesar dessa imprecisão, a inflamação do músculo cardíaco está presente em números significantes de infectados e não é novidade que um coronavírus esteja associado com complicações cardíacas (BABAPOOR–FARROKHRAN *et al.*, 2020). Como exemplo, o SARS-CoV-1, durante uma epidemia em Toronto, foi detectado em 35% das autópsias cardíacas, podendo relacionar a um maior risco de danos diretos às células do miocárdio (FIGUEIREDO NETO *et al.*, 2020).

Segundo Sawalha *et al.* (2021) existem algumas características preponderantes em relação aos pacientes que desenvolvem uma miocardite, sendo essas: sexo masculino predominante (58%) e a idade média de 50,4 anos. E, desses, 50% dos pacientes não tinham uma comorbidade prévia. Além disso, o principal indicativo de uma possível inflamação do coração é os altos índices de troponina cardíaca, que podem ser causados por uma hipoxemia severa, coagulopatia severa resultando uma síndrome coronariana e numa disfunção endotelial, com diminuição na produção de óxido nítrico (REZKALLA; KLONER, 2021). A fim de diagnosticar tal comorbidade durante uma infecção de SARS-CoV-2, os exames ideais são os mesmos que em outros pacientes, tais quais: exame clínico, relacionado a dores no peito; eletrocardiograma, comumente com elevação do segmento ST; exames laboratoriais, focando nos níveis de troponina; e exames de imagem, como uma ressonância magnética. As únicas diferenças entre o diagnóstico comum e do paciente com COVID-19 são o condicionamento de proteção dos profissionais de saúde que estão fazendo os testes, para evitar o contágio direto e a condição em que o paciente

infectado se encontra, visto que esse pode estar instável, dificultando ou até impossibilitando alguns tipos de exames (MELE *et al.*, 2021).

Todavia, a forma como o SARS-CoV-2 atua e quais são os seus mecanismos de ação ainda são imprecisos. Como o vírus tem o genoma muito parecido com o SARS-CoV-1, pode ser que esses vírus compartilhem a mesma forma de atuação. Ou seja, esses podem ter uma entrada miocárdica viral direta, gerando a lesão no órgão (FIGUEIREDO NETO *et al.*, 2020). Outra possibilidade é a ligação do SARS-CoV-2 com a ECA2, lesionando os tecidos em que a enzima está presente (CAPPANNOLI *et al.*, 2020). A ECA2, como apontado anteriormente, é altamente expressa nos pericitos (células que revestem os vasos sanguíneos) e a ligação com o vírus da COVID-19 causa uma disfunção endotelial e, conseqüentemente, um distúrbio microcirculatório, explicando porque, mesmo a enzima do SRAA sendo pouco expressa nos cardiomiócitos, o vírus causa lesões cardíacas (FIGUEIREDO NETO *et al.*, 2020). Ainda existem estudos os quais sugerem que uma miocardite pode ser causada sem ter, necessariamente, a presença de genoma viral na sua biopsia. Isso ocorre devido a uma intensa cascata de citocinas (tais quais IL-1, IL-12 e IL-6) causada durante a infecção de Sars CoV-2 (REZKALLA; KLONER, 2021).

Além disso, com o decorrer da pandemia, alguns sintomas e diagnósticos tornam-se confusos. Como descrito por Babapoor-Farrokhran *et al.* (2020), em dois casos, os pacientes, inicialmente, apresentaram apenas sintomas de doenças cardíacas, sem suspeita de COVID-19, como pressão no peito, fadiga, hipotensão e altos índices de troponina. Por isso, foram diagnosticados apenas com miocardite. Contudo, mais tarde, os dois foram diagnosticados com a doença da pandemia atual. Isso demonstra que, por enquanto, é inviável presumir como o vírus atuará, qual paciente infectado pelo SARS-CoV-2 irá desenvolver complicações cardíacas e quais serão as sequelas de tal infecção. Logo, para essas incógnitas serem desvendadas, ainda deverão ser feitos mais estudos relacionados ao tema.

3.5 DISCUSSÃO

Apesar do grande número de casos por COVID-19, o diagnóstico de miocardite associada ao SARS-CoV-2 ainda é bastante desafiador, uma vez que existem inúmeras apresentações clínicas de como essa inflamação pode se desenvolver no paciente (OZIERANSKI *et al.*, 2021). Sabe-se que um dos sintomas de miocardite nos pacientes acometidos pela infecção viral é a dor no peito, podendo ser ou não associada a maiores níveis de troponina (PIRZADA *et al.*, 2020).

Para um preciso diagnóstico há de se observar esses níveis enzimáticos, alterações eletrocardiográficas, ecocardiogramas (com a finalidade de excluir outras causas de insuficiência cardíaca), ressonância magnética cardíaca e biópsia endomiocárdica (PIRZADA *et al.*, 2020). Contudo, não existe – até o momento desta revisão – diretrizes específicas para o diagnóstico e tratamento da miocardite associada à COVID-19 (SAWALHA *et al.*, 2021).

Um fator de risco para o desenvolvimento no quadro grave da COVID-19 são pacientes que apresentam doenças cardiovasculares subjacentes (DCS), entretanto é perceptível que a associação a índices maiores de mortalidade está ligada a altas taxas do biomarcador de lesão cardíaca troponina, independentemente se existem DCS (BABAPOOR-FARROKHRAN *et al.*, 2020). De acordo com um estudo em Wuhan, 7 a 23% dos pacientes que foram diagnosticados com COVID-19 apresentaram lesões miocárdicas, dentre elas a miocardite (PIRZADA *et al.*, 2020). No entanto, em comparação com a infecção por SARS, evidências apontam que os danos diretos ao miocárdio são mais expressos na COVID-19 (BABAPOOR-FARROKHRAN *et al.*, 2020).

Todavia, um tópico que ainda necessita mais elucidação é como a miocardite se origina, visto que ela poderá ser secundária à invasão direta do vírus no tecido cardíaco ou em resposta à intensa tempestade de citocinas desencadeadas no curso da doença (REZKALLA; KLONER, 2021). Em geral é sabido que o

SARS-CoV entra nas células por meio de receptores ECA2, que são expressos em células epiteliais pulmonares, gastrointestinais e endoteliais das artérias e veias. Ademais, o SARS-CoV-2 possui uma tendência aumentada para desenvolver complicações extrapulmonares associadas ao envolvimento miocárdico, baseado na desregulação do receptor da ECA2 que gerará uma hiperinflamação e isso poderá, conforme se sabe, gerar a miocardiopatia (LIU *et al.*, 2020).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes com comorbidades devem ser sempre observados cuidadosamente, visto que possuem mais chances de possuírem complicações devido à infecção pelo novo coronavírus. A sintomatologia pode não ser clara, desse modo, um dado importante que auxilia a nortear o prognóstico e projeto terapêutico do paciente é a medição dos níveis de troponina.

Embora exista na literatura médica relatos limitados de casos de miocardite aguda induzida pela COVID-19, é notório que ela está relacionada com a infecção pelo SARS-CoV-2. Contudo o mecanismo exato dessa associação viral e o envolvimento cardíaco não estão totalmente elucidados. Assim, faz-se necessário novos ensaios clínicos randomizados para entender completamente os mecanismos fisiopatológicos e de envolvimento miocárdico pela COVID-19 decorrente da gravidade da pandemia e da carência de informação a respeito.

REFERÊNCIAS

ABDELNABI, M. *et al.* Coronavirus disease 2019 myocarditis: insights into pathophysiology and management. **European Cardiology Review**, v. 15, jun. 2020. Doi: 10.15420/ecr.2020.16

AGDAMAG, A. C. C. *et al.* Update on COVID-19 myocarditis. **Medicina**, v. 56, n. 12, dez. 2020. Doi:

10.3390/medicina56120678

ANUPAMA, B. K.; CHAUDHURI, D. A review of acute myocardial injury in coronavirus disease 2019. **Cureus**, v. 12, n. 6, jun. 2020. Doi: 10.7759/cureus.8426

AZEVEDO, R. B. *et al.* Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. **Journal of Human Hypertension**, v. 35, n. 1, p. 4–11, jan. 2020. Doi: 10.1038/s41371-020-0387-4

BABAPOOR-FARROKHRAN, S. *et al.* Myocardial injury and COVID-19: possible mechanisms. **Elsevier Life Sciences**, v. 253, jul. 2020. Doi: 10.1016/j.lfs.2020.117723

BIAN, J.; LI, Z. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): SARS-CoV-2 receptor and RAS modulator. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 11, n. 1, p. 1–12, jan. 2021. Doi: 1016/j.apsb.2020.10.006

CAPPANNOLI, L. *et al.* 2019 novel-coronavirus: cardiovascular insights about risk factors, myocardial injury, therapy and clinical implications. **Chronic Diseases and Translational Medicine**, v. 6, n. 4, p. 246–250, dez. 2020. Doi: 10.1016/j.cdtm.2020.06.002

ÇINAR, T. *et al.* COVID-19 and acute myocarditis: current literature review and diagnostic challenges. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, suppl 2, p. 48–54, set. 2020. Doi: 10.1590/1806-9282.66.S2.48

FIGUEIREDO NETO, J. A. *et al.* Coronavirus disease 2019 and the myocardium. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 6, p. 1051–1057, jun. 2020. Doi: 10.36660/abc.20200373

KOTECHA, T. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. **European Heart Journal**, v. 42, n. 19, p. 1866–1878, fev. 2021. Doi: 10.1093/eurheartj/ehab075

LIU, W.; LIU, Z.; LI, Y. COVID-19-related myocarditis and cholinergic anti-inflammatory pathways.

Hellenic Journal of Cardiology, dez. 2020. Doi: 10.1016/j.hjc.2020.12.004

MELE, D. *et al.* Myocarditis in COVID–19 patients: current problems. **Internal and Emergency Medicine**, jan. 2021. Doi: 10.1007/s11739–021–02635–w

MITRANI, R. D.; DABAS, N.; GOLDBERGER, J. J. COVID–19 cardiac injury: implications for long–term surveillance and outcomes in survivors. **Hearth Rhythm**, v. 17, n. 11, p. 1984–1990, nov. 2020. Doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026

OZIERANSKI, K. *et al.* Clinically suspected myocarditis in the course of severe acute respiratory syndrome novel coronavirus–2 infection: fact or fiction? **Journal of Cardiac Failure**, v. 27, n. 1, p. 92–96, jan. 2021. Doi: 10.1016/j.cardfail.2020.11.002

PIRZADA, A.; MOKHTAR, A. T.; MOELLER, A. D. Covid–19 and myocarditis: what do we know so far? **CJC Open**, v. 2, n. 4, p. 278–285, maio 2020. Doi: 10.1016/j.cjco.2020.05.005

REZKALLA, S.; KLONER, R. A. Viral myocarditis: 1917–2020: from the influenza A to the COVID–19 pandemics. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 31, n. 3, p. 163–169, abr. 2021. Doi: 10.1016/j.tcm.2020.12.007

ROMANO, E. Associação de injúria miocárdica e mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID–19. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 2, fev. 2021. Doi: 10.36660/abc.20201284

SANDOVAL, Y.; JANUZZI JR., J. L.; JAFFE, A. S. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID–19: JACC review topic of the week. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 10, p. 1244–1258, set. 2020. Doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.068

SANTOS, C. M. C. *et al.* A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino–Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, 2007. Doi: doi.org/10.1590/S0104–11692007000300023

SAWALHA, K. *et al.* Systematic review of COVID–19 related myocarditis insights on management and outcome. **Cardiovascular Revascularization Medicine**, v. 23, p. 107–113, fev. 2021. Doi: 10.1016/j.carrev.2020.08.028

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Rolling updates on coronavirus disease (COVID–19)**. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel–coronavirus–2019/events–asthey–happen>. Acesso em: 25 abr. 2020.

Recebido em: 19/09/2021

Aceito em: 10/11/2021