

Miocardite associada ao COVID-19: abordagens patogênicas e diagnósticas emergentes

Lara Maria Silva Monteiro¹, Edney Marcelo de Melo Aragão Júnior¹, Leonardo Mota Silva¹, Luís Bernardo Macedo Mata¹, Dominique Montini Corneta Sarmiento¹, Gabriel Pereira Roque de Barros¹, Paulo Vytor Cardoso Nobre², Sônia Wanderley Silva Persiano³, José de Oliveira Melo Neto⁴, Ingrid Limbat Oliveira Araújo⁴, Jady Almeida de Melo Gusmão⁴, Maria Beatriz Guimarães Torres⁴.

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

Introdução: A miocardite associada à COVID-19 é uma inflamação miocárdica que tem sido observada em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, o vírus responsável pela pandemia de COVID-19. **Objetivo:** Avaliar a patogênese e o diagnóstico da miocardite associada à COVID-19. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica que incluiu artigos originais e revisões sistemáticas em inglês e português, que abordaram os fatores patogênicos e diagnósticos da miocardite relacionada à COVID-19, publicados entre 2020 e 2024, selecionados nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Após a seleção criteriosa, foram escolhidos 31 artigos para compor esta revisão bibliográfica. **Resultados:** A interação do vírus com o sistema cardiovascular, através do receptor ECA2, e a subsequente resposta imune inflamatória oferecem insights importantes sobre os mecanismos subjacentes e potenciais alvos terapêuticos. As práticas diagnósticas têm se adaptado para proteger os profissionais de saúde, enfatizando testes menos invasivos e mais seguros, como a dosagem de troponina e o uso de técnicas de imagem como ecocardiografia e ressonância magnética cardíaca (RMC). **Considerações:** a patogênese da miocardite associada à COVID-19 é um campo de intensa investigação que continua a evoluir. A gestão cuidadosa e aprimorada dos procedimentos diagnósticos é essencial para mitigar os efeitos devastadores desta complicação.

Palavras-chave: miocardite associada ao COVID-19; miocardite; patogênese; diagnóstico.

COVID-19-associated myocarditis: emerging pathogenic and diagnostic approaches

ABSTRACT

Introduction: Myocarditis associated with COVID-19 is a myocardial inflammation that has been observed in patients infected by SARS-CoV-2, the virus responsible for the COVID-19 pandemic. **Objective:** To evaluate the pathogenesis and diagnosis of myocarditis associated with COVID-19. **Methodology:** This is a bibliographic review that included original articles and systematic reviews in English and Portuguese, which addressed the pathogenic and diagnostic factors of myocarditis related to COVID-19, published between 2020 and 2024, selected from the PubMed, Scopus databases and SciELO. After careful selection, 31 articles were chosen to compose this bibliographic review. **Results:** The interaction of the virus with the cardiovascular system, through the ACE2 receptor, and the subsequent inflammatory immune response offer important insights into the underlying mechanisms and potential therapeutic targets. Diagnostic practices have adapted to protect healthcare professionals, emphasizing less invasive and safer tests, such as troponin measurement and the use of imaging techniques such as echocardiography and cardiac magnetic resonance (CMR). **Considerations:** the pathogenesis of myocarditis associated with COVID-19 is a field of intense investigation that continues to evolve. Careful and improved management of diagnostic procedures is essential to mitigate the devastating effects of this complication.

Keywords: myocarditis associated with COVID-19; myocarditis; pathogenesis; diagnosis.

Instituição afiliada –¹Acadêmico de Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió. ²Acadêmico de Medicina pela Universidade Federal de Alagoas. ³Graduada em Medicina pelo Centro Universitário de Maceió. ⁴Acadêmico de Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda.

Dados da publicação: Artigo recebido em 17 de Abril e publicado em 07 de Junho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p613-624>

Autor correspondente: Lara Maria Silva Monteiro (laramsmonteiro@outlook.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A COVID-19 é um quadro infeccioso severo, altamente contagioso, ocasionado pelo vírus SARS-CoV-2. O espectro clínico das manifestações da infecção por SARS-CoV-2 é extremamente amplo, inclusive uma parcela dos infectados pode permanecer assintomática, podendo inclusive desconhecer que estão afetados pelo quadro viral (Gao *et al.*, 2021). Além disso, apesar das queixas sejam leves na porção majoritária dos pacientes sintomáticos, alguns necessitam de hospitalização devido a hipóxia, dificuldades respiratórias ou falência de múltiplos órgãos, que estão relacionadas a um risco extremamente elevado de mortalidade. Ainda que o sistema respiratório seja o principal foco de ataque do SARS-CoV-2, é comum a ocorrência de manifestações e complicações extrapulmonares associadas à doença

Adicionalmente, a infecção primária pode desencadear uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada e imprecisamente caracterizada pelo sistema imunológico do hospedeiro, frequentemente descrita como tempestade de citocinas. A situação é marcada por febre, taquicardia, taquipneia e hipotensão que não responde ao tratamento, associada a elevações significativas nos níveis sanguíneos de fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina-6 (IL-6), sinalizando um prognóstico clínico adverso (Huang *et al.*, Bavishi *et al.*, 2020).

A miocardite, é caracterizada por uma patologia inflamatória cardíaca, sendo definida por infiltração inflamatória e danos no miocárdio que não se origina de causas isquêmicas. A patogênese da miocardite viral envolve tanto dano celular direto quanto citotoxicidade induzida por linfócitos T, que podem ser exacerbadas pela síndrome da tempestade de citocinas. A interleucina 6 (IL-6) desempenha um papel central na mediação da tempestade de citocinas, coordenando as respostas pró-inflamatórias das células imunes, como os linfócitos (Fudim *et al.*, 2020).

Múltiplos relatos de casos e séries de casos documentaram lesão miocárdica e miocardite relacionadas ao COVID-19. Uma pesquisa de seguimento realizada em Israel confirmou um aumento significativo no risco de miocardite em pacientes acometidos por COVID-19. Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), comparativamente à 2019, identificaram um aumento de 42,3% nas internações por miocardite em 2020 (Murk *et al.*, Boehmer *et al.*, 2021).

METODOLOGIA

O atual estudo consistiu em uma revisão bibliográfica, cuja busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos originais e revisões publicados em periódicos científicos revisados por pares, escritos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2020 e 2024, disponíveis em alguma das bases de dados mencionadas e que abordassem a patogênese e o diagnóstico da miocardite associada ao COVID-19. Os critérios de exclusão foram aplicados para excluir estudos divergentes aos objetivos desta revisão, incluindo relatórios de caso, editoriais, comentários e artigos que não estavam alinhados com o tema principal, estavam duplicados ou foram publicados fora do período estabelecido.

A pesquisa foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “myocarditis associated with COVID-19”, “myocarditis”, “pathogenesis” e “diagnosis”. Os descritores foram associados por meio do operador booleano "AND" para ampliar a sensibilidade da busca. A fase inicial de busca objetivou a identificação dos trabalhos, eliminando as duplicidades, com posterior análise minuciosa de títulos e resumos, a qual foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão pré-definidos. Em última estância, a leitura completa dos artigos selecionados resultou na inclusão de 31 artigos considerados adequados para a elaboração desta revisão bibliográfica.

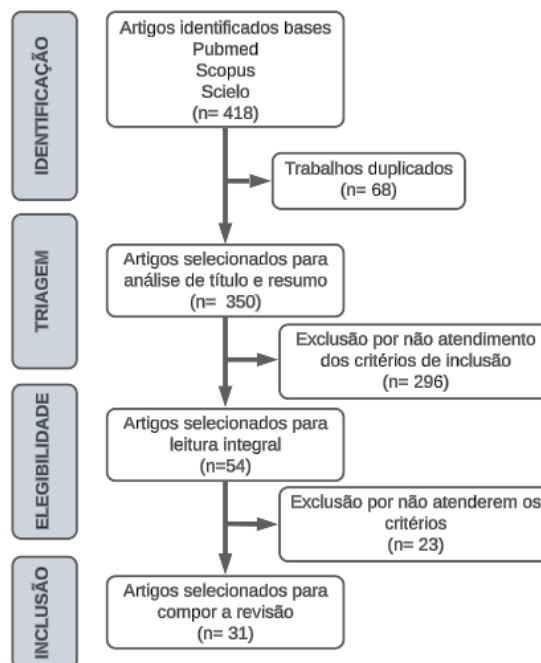


Figura 1: Fluxograma representando a metodologia científica utilizada (elaboração do autor)

RESULTADOS

O processo fundamental por trás da miocardite vinculada à COVID-19 continua sendo obscuramente entendido, entretanto, as teorias mais convincentes envolvem a supressão da expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e uma tempestade de citocinas inflamatórias, que resultam na ocorrência da miocardite. O principal receptor, que possibilita a entrada celular do SARS-CoV-2, é a ECA2, sendo abundantemente expressa e vinculada às membranas celulares de órgãos como pulmões, coração, intestino e vasos sanguíneos, entre outros tecidos (Tay *et al.*, 2020). Comparativamente a outros patógenos da espécie, o SARS-CoV-2 apresenta sítio de ligação mais compacto, apresentando uma estabilidade de acoplamento superior e uma afinidade de ligação notavelmente aprimorada ao receptor ACE2, reduzindo significativamente a expressão e a funcionalidade da ACE2 (Liu *et al.*, Shang *et al.*, 2020). Nesse sentido, a imunorreatividade e a disfunção da ACE2 bloqueia os efeitos das vias de sinalização protetora nos miócitos cardíacos, intensificando a emissão de citocinas pró-inflamatórias, tais como o TNF- α e a interleucina 6 (Fudim *et al.*, 2020).

A tempestade hiperinflamatória de citocinas é orquestrada por monócitos patogênicos e células T durante a infecção pela COVID-19. A tempestade reflete um sistema imunológico comprometido e se manifesta por um aumento desproporcional nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, fator estimulador de colônias de granulócitos, proteína 10 induzida por interferon- γ , proteína inflamatória de macrófagos-1 α , proteína quimioatraente de monócitos-1 e TNF- α . As citocinas pró-inflamatórias mesmo que localmente, disseminam-se através da circulação sistêmica, afetando diversos órgãos, como o coração. Logo, disfunção da resposta imunes e inflamatória tem um papel fundamental na patogênese da miocardite vinculada à COVID-19 (Huang *et al.*, Bavishi *et al.*, 2020).

Os parâmetros diagnósticos para a miocardite em pacientes com COVID-19 permanecem equivalentes aos aplicados em outras populações (Murk *et al.*, 2021). Contudo, o processo diagnóstico pode variar devido à exigência primordial de salvaguardar os profissionais de saúde contra o risco de contaminação pelo SARS-CoV-2. A dosagem de troponina é o primeiro passo na investigação diagnóstica, pois é um exame de fácil realização e seus níveis geralmente estão elevados na miocardite associada à COVID-19 (Mele *et al.*, 2021; Inciardi *et al.*, Richardson *et al.*, 2020). Nesse sentido, a molécula apresenta considerável sensibilidade e especificidade, os níveis sanguíneos do composto de troponina,

de forma rotineira, foram avaliados rotineiramente em pacientes pela infecção viral, no intuito de identificar indicadores bioquímicos de comprometimento cardíaco. Demonstra-se lesão miocárdica, de forma direta ou indireta, apresenta incidência de 14% a 36%, em pacientes hospitalizados com COVID-19 (Sandoval *et al.*, 2021). Os valores do pico de troponina estão substancialmente inferiores aos observados no infarto agudo do miocárdio, apesar da presença de inflamação identificada na ressonância magnética cardíaca (RMC). Vale ressaltar que concentrações superiores da troponina são um marcador poderoso de hospitalização e mortalidade (Rajpal *et al.*, Garcia *et al.*, 2021; Hodges *et al.*, 2020).

Entretanto, mesmo diante de troponina dentro dos padrões, caso haja uma suspeita clínica substancial de miocardite, exames cardíacos devem ser conduzidos. Um estágio crucial no processo diagnóstico é descartar a presença de doença arterial coronariana obstrutiva, uma vez que concentrações elevadas de troponina podem surgir da agravamento da doença arterial coronariana subclínica do paciente, devido ao estado inflamatório, aumentando a necessidade cardíaca de oxigênio, e a escassez poderia ocasionar um processo esquêmico e posterior infarto miocárdico (Di Biase *et al.*, 2019; Clerkin *et al.*, 2020).

O peptídeo natriurético, tendo em vista sua especificidade cardíaca, se faz útil na avaliação do paciente com COVID-19. A elevação sérica de NT-proBNP em pacientes contaminados tem sido associada, de forma independente à IC prévia, a hospitalizações prolongadas, utilização de ventilação mecânica, prognóstico menos favorável e maior taxa de mortalidade. É necessário o esclarecimento das vias fisiopatológicas, contudo acredita-se que vários mecanismos corroborem para o aumento da concentração de NT-proBNP em pacientes infectados, como a inflamação global, sepse, hipóxia advinda da pneumonia grave, microtrombos vasculares e sobrecarga volumétrica (Caro-Codon *et al.*, Yoo *et al.*, 2021; Pranata *et al.*, 2020).

Tendo como base a praticidade e a ausência de riscos adicionais na contaminação para a equipe hospitalar, há uma significativa busca por biomarcadores específicos da doença visando aprimorar a sensibilidade e especificidade diagnóstica. Para além das troponinas cardíacas, assim como os peptídeos natriuréticos, múltiplos ensaios indicaram uma relação estreita entre concentrações elevadas de proteína C reativa (PCR), interleucina-6 (IL-6), dímero D e lactato desidrogenase (LDH) com a mortalidade associada. Nesse sentido, a avaliação desses biomarcadores em pacientes com miocardite relacionada ao COVID-19

demonstrou que todos os biomarcadores estavam significativamente elevados na maioria dos pacientes. Entretanto, é crucial salientar que diversas modificações desses biomarcadores podem estar ligadas ao processo inflamatório sistêmico atribuído (Gordon *et al.*, 2021; Tajbakhsh *et al.*, Kermali *et al.*, 2020).

Além dos marcadores laboratoriais, outras alternativas diagnósticas podem ser utilizadas. As variações eletrocardiográficas (ECG) não são exclusivas na miocardite, pois diversos padrões de ECG foram documentados, como taquicardia sinusal, batimentos ectópicos, aumento do segmento ST e inversão da onda T. Ademais, a miocardite pode repercutir diversas outras anomalias no ECG, como bloqueio de ramo de início recente, prolongamento do segmento QT e bradiarritmia com bloqueio nodal atrioventricular avançado (Romero *et al.*, Cheng *et al.*, 2020).

A ecocardiografia transtorácica constitui a técnica inicial de imagem empregada, podendo ser complementada pela avaliação ultrassonográfica pulmonar. As disfunções sistólicas ventriculares, tanto globais quanto regionais, não são indicadores específicos de miocardite aguda, visto que a disfunção ventricular pode resultar de várias outras patologias cardíacas, assim como os pacientes com miocardite podem apresentar função ventricular esquerda normal. Adicionalmente, é crucial considerar a existência de uma disfunção ventricular prévia, especialmente em indivíduos com fatores de risco cardiovascular. O exame também desempenha um papel prognóstico, visto que pacientes que apresentam uma diminuição marcada na função ventricular direita possuem um risco maior de mortalidade (Szekely *et al.*, 2020).

A ressonância magnética cardíaca (RMC) deve ser prontamente realizada quando o ECG e/ou ecocardiograma apresentarem anomalias. A RMC é utilizada em pacientes com COVID-19 na avaliação da função biventricular, identificação de padrões de edema e inflamação miocárdica, e detecção de dano pericárdico (Ojha *et al.*, 2021). A principal e única característica da RMC na miocardite causada por COVID-19 é o edema difuso, pois o realce tardio pelo gadolínio (RTG) pode estar totalmente ausente ou ser mínimo, indicando necrose normal dos miócitos. A ocorrência de disfunção biventricular, a identificação de RTG irregular nas paredes média, septal ou inferior, e a manutenção dessas características por um período de três meses têm sido vinculadas a eventos cardíacos adversos, como morte súbita cardíaca e transplante cardíaco (Esposito *et al.*, 2020).

Adicionalmente, a biópsia endomiocárdica (EMB) pode ser sugerida em casos específicos onde a RMC indica miocardite, principalmente arritmias severas ou em situações de insuficiência cardíaca de início recente com instabilidade hemodinâmica. Nos casos efetuados, a EMB identificou necrose dispersa e a presença de linfócitos CD4 e CD8 nas proximidades das estruturas vasculares em pacientes com elevação branda dos níveis de troponina. Por outro lado, em pacientes com manifestações severas foi observada inflamação intersticial e vasculite, evidenciada pela associação de linfócitos T e macrófagos CD68+ em regiões necróticas. Apesar da EMB fornecer um diagnóstico definitivo, sua utilização em pacientes com COVID-19 é pouco frequente, possivelmente, devido à necessidade de minimizar a transmissão do vírus para os trabalhadores da saúde (Tarantino *et al.*, 2021; Fox *et al.*, 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O entendimento da miocardite associada à COVID-19 evoluiu significativamente, destacando a interação complexa entre o vírus SARS-CoV-2 e o sistema cardiovascular. A característica marcante da resposta imune à infecção por SARS-CoV-2 é a tempestade de citocinas, que não só agrava a inflamação localizada, mas também se propaga sistemicamente, afetando múltiplos órgãos, incluindo o coração. Esse fenômeno reflete um desequilíbrio imunológico que é central para a compreensão da miocardite em pacientes com COVID-19.

Diagnosticalmente, a avaliação de biomarcadores como a troponina e o NT-proBNP se mantém relevante, indicando danos cardíacos e correlacionando-se com prognósticos adversos. A RMC, em particular, oferece uma visão detalhada das alterações miocárdicas e pericárdicas sem exposição ao risco de infecção. No contexto da pandemia, o foco se deslocou para métodos diagnósticos que maximizam a segurança e minimizam o contato. A gestão cuidadosa e aprimorada dos procedimentos diagnósticos são essenciais para mitigar os efeitos devastadores desta complicação.

REFERÊNCIAS

BAVISHI, C. *et al.* Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis.*, 2020, art. 30123–30127. doi: S0033–0620(20)30123–30127.

BOEHMER, T. K. *et al.* Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based



Administrative Data—United States, March 2020-January 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2021, v. 70, p. 1228-1232. doi: 10.15585/mmwr.mm7035e5.

CARO-CODON, J. et al. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. *Eur. J. Heart Fail.*, 2021, v. 23, p. 456-464. doi: 10.1002/ejhf.2095.

CHEN, Q. et al. Simple Electrocardiographic criteria for Rapid Identification of Wide QRS Complex tachycardia: the new Limb Lead Algorithm. *Heart Rhythm.*, 2020, v. 17, p. 431-438.

CLERKIN, K. J. et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*, 2020, v. 141, p. 1648-1655.

DI BIASE, L. et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in ischemic cardiomyopathy: impact of concomitant amiodarone therapy on short- and long-term clinical outcomes. *Heart Rhythm.*, 2021, v. 18, p. 885-893.

ESPOSITO, A. et al. Cardiac magnetic resonance Characterization of myocarditis-like acute cardiac syndrome in COVID-19. *JACC: Cardiovasc Imaging*, 2020, v. 13, p. 2462-2465.

FOX, S. E. et al. Unexpected features of cardiac pathology in COVID-19 infection. *Circulation*, 2020, v. 142, p. 1123-1125.

FUDIM, M.; QADRI, Y. J.; GHADIMI, K. Implications for neuromodulation therapy to control inflammation and related organ dysfunction in COVID-19. *J Cardiovasc Transl Res.*, 2020, p. 1-6.

GAO, Z. et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2021, v. 54, p. 12-16. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.001.

GARCIA DE GUADIANA-ROMUALDO, L. et al. Cardiac troponin and COVID-19 severity: Results from BIOCOVID study. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2021, v. 51, art. e13532. doi: 10.1111/eci.13532.

GORDON, J. S.; DRAZNER, M. H. Biomarkers of Cardiac Stress and Cytokine Release Syndrome in COVID-19: A Review. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 2021, v. 18, p. 163-168. doi: 10.1007/s11897-021-00505-2.



HODGES, G. et al. Association between biomarkers and COVID-19 severity and mortality: A nationwide Danish cohort study. *BMJ Open*, 2020, v. 10, art. e041295. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041295.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, v. 395, n. 10223, p. 497-506.

INCIARDI, R. M. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.*, 2020, v. 5, p. 819. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096.

KERMALI, M. et al. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19—A systematic review. *Life Sci.*, 2020, v. 254, art. 117788. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788.

LIU, P. P. et al. The science underlying COVID-19: Implications for the cardiovascular system. *Circulation*, 2020, v. 142, n. 1, p. 68-78.

MELE, D. et al. Myocarditis in COVID-19 patients: current Problems. *Intern Emerg Med.*, 2021, v. 16, p. 1123-1129.

MURK, W. et al. Diagnosis-wide analysis of COVID-19 complications: An exposure-crossover study. *CMAJ*, 2021, v. 193, p. E10-E18. doi: 10.1503/cmaj.201686.

OJHA, V. et al. Cardiac magnetic resonance imaging in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a Systematic review of cardiac magnetic resonance imaging findings in 199 patients. *J Thorac Imaging*, 2021, v. 36, p. 73-83.

PRANATA, R. et al. Elevated N-terminal pro-brain natriuretic peptide is associated with increased mortality in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Postgrad. Med. J.*, 2020, v. 96, p. 387-391. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-137884.

RAJPAL, S. et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. *JAMA Cardiol.*, 2021, v. 6, p. 116-118. doi: 10.1001/jamacardio.2020.4916.

RICHARDSON, S. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700



patients hospitalized with COVID-19 in the New York city Area. JAMA, 2020, v. 323, p. 2052.

ROBBINS, REBECCA, AND PETER S. GOODMAN. "Pfizer reaps hundreds of millions in profits from covid vaccine." Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences 3.9 (2021).

SANDOVAL, Y.; JANUZZI, J. L., Jr.; JAFFE, A. S. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. J. Am. Coll. Cardiol., 2020, v. 76, p. 1244-1258. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.068.

SHANG, J.; YE, G.; SHI, K. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature, 2020, v. 581, n. 7807, p. 221-224.

SZEKELY, Y. et al. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: a Systematic echocardiographic study. Circulation, 2020, v. 142, p. 342-353.

TAJBAKSH, A. et al. COVID-19 and cardiac injury: Clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. Expert Rev. Anti. Infect. Ther., 2021, v. 19, p. 345-357. doi: 10.1080/14787210.2020.1822737.

TARANTINO, N. et al. Catheter ablation of life-threatening ventricular arrhythmias in Athletes. Medicina, 2021, v. 57, art. 205.

TAY, M. Z. et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol. 2020, v. 20, n. 6, p. 363-374.

YOO, J. et al. Admission NT-proBNP and outcomes in patients without history of heart failure hospitalized with COVID-19. ESC Heart Fail., 2021, v. 8, p. 4278-4287. doi: 10.1002/ehf2.13548.