

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

**Miocardite: uma complicação cardiovascular na COVID-19**

Gama-DF  
2021



(61) 3035-3900



[www.uniceplac.edu.br](http://www.uniceplac.edu.br)



Área Especial para Indústria  
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,  
Setor Leste, Gama, Brasília, DF  
CEP 72.445-020

**LUDMILLA SIMEÃO FERREIRA DOS SANTOS**

## **Miocardite: uma complicação cardiovascular na COVID-19**

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Antoinette Oliveira Blackman

Gama-DF  
2021



(61) 3035-3900



[www.uniceplac.edu.br](http://www.uniceplac.edu.br)



Área Especial para Indústria  
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,  
Setor Leste, Gama, Brasília, DF  
CEP 72.445-020



S237m

Santos, Ludmilla Simeão Ferreira dos.  
Miocardite: uma complicação cardiovascular na COVID-19 /  
Ludmilla Simeão Ferreira dos Santos. – 2021.

32 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Centro  
Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos -  
UNICEPLAC, Curso de Medicina, Gama-DF, 2021.

Orientação: Profa. Dra. Antoinette Oliveira Blackman.

1. Miocardite. 2. Covid-19. 3. SARS-CoV-2. I. Título.

CDU: 6



## LUDMILLA SIMEÃO FERREIRA DOS SANTOS

**Miocardite:** uma complicação cardiovascular na COVID-19

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Antoinette Oliveira Blackman

Gama, 10 de junho de 2021.

### **Banca Examinadora**

---

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Antoinette Oliveira Blackman  
Orientadora

---

Prof. Ms. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha  
Examinador

---

Prof. Ms. Flavio Jose Dutra de Moura  
Examinador



## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, que é o meu melhor amigo e que sem Ele nada disso seria possível.

Agradeço aos meus pais, Lucrécia Felicidade e Jorge Simeão (*in memorian*), meus grandes exemplos de amor, força, humildade e perseverança.

Agradeço ao meu irmão Jorge Simeão Júnior, pela amizade, ajuda, paciência e companhia.

Agradeço aos meus amigos pela ajuda, apoio, colaboração e carinho durante a elaboração do trabalho.

Agradeço ao Prof. Ms. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha, por toda ajuda, orientação, compreensão e apoio.

Agradeço a minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dra Antoinette Oliveira Blackman pela orientação, conselhos e ensinamentos, que contribuíram muito para o meu enriquecimento acadêmico.

Agradeço ao Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos, por todo o ensino.





*“Confie no Senhor de todo o seu coração e não se apoie no seu próprio entendimento”  
Provérbios 3:5*



(61) 3035-3900



[www.uniceplac.edu.br](http://www.uniceplac.edu.br)



Área Especial para Indústria  
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,  
Setor Leste, Gama, Brasília, DF  
CEP 72.445-020

## RESUMO

**Introdução:** O vírus SARS-CoV-2 é o responsável por desencadear a COVID-19, doença que foi declarada uma pandemia em março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Este vírus possui uma homologia com outros vírus responsáveis por infecções respiratórias que acometeram o mundo, o SARS-CoV e o MERS-CoV. É um betacoronavírus, que possui uma alta capacidade de mutação e recombinação. Este agente infeccioso invade as células do hospedeiro através da ancoragem de sua proteína spike à membrana da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA 2), presente nas células pulmonares e em outros órgãos, como o coração. As manifestações da doença são muito variáveis e vão desde a infecção assintomática até a falência de múltiplos órgãos e morte. Além das complicações pulmonares, a doença pode desencadear alterações extrapulmonares como a miocardite. **Objetivos:** O objetivo do trabalho é descrever os aspectos gerais da miocardite, relacionando esta complicação com a COVID-19. **Métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados eletrônicas PubMed/Medline, SciELO e LILACS. Foram utilizadas revisões narrativas e sistêmicas, relatos de caso e diretrizes dos últimos 8 anos. **Desenvolvimento:** O SARS-CoV-2 induz uma lesão imuno mediada no organismo, sendo este mecanismo importante na patogênese da doença. A miocardite é cada vez mais reconhecida como uma complicação da COVID-19 e pode resultar da lesão viral direta aos cardiomiócitos ou da resposta imune exagerada do hospedeiro. O diagnóstico é estabelecido através da história clínica detalhada, exame físico e exames complementares de imagem e laboratoriais. No entanto, ainda não foram estabelecidas diretrizes exatas para o manejo da miocardite no cenário da COVID-19, sendo o tratamento realizado individualizado para cada caso. **Conclusão:** A COVID-19 causa distúrbios pulmonares e extrapulmonares, sendo a miocardite uma das complicações cardiovasculares neste cenário. A exata patogenia desta lesão pelo vírus ainda é desconhecida, porém a resposta imune exagerada do hospedeiro pode ser umas das causas dessa injúria. Mais estudos que auxiliem no correto diagnóstico e manejo terapêutico sobre esta condição cardíaca relacionada ao COVID-19 são necessários.

**Palavras-chave:** COVID-19. SARS-CoV-2. Complicações Cardiovasculares. Miocardite. ECA-2.



## ABSTRACT

**Introduction:** The SARS-CoV-2 virus is responsible for triggering COVID-19, a disease that was declared a pandemic in March 2020 by the World Health Organization (WHO). This virus has a homology with other viruses responsible for respiratory infections that have struck the world, SARS-CoV and MERS-CoV. It is a betacoronavirus, which has a high capacity for mutation and recombination. This infectious agent invades host cells by anchoring its spike protein to the membrane of the Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE 2), present in lung cells and other organs such as the heart. The manifestations of the disease are very variable and range from asymptomatic infection to multiple organ failure and death. In addition to pulmonary complications, the disease can trigger extrapulmonary changes such as myocarditis. **Objectives:** The aim of the paper is to describe the general aspects of myocarditis, relating this complication to COVID-19. **Methods:** A literature review was conducted in the electronic databases PubMed/*Medline*, SciELO and LILACS. Narrative and systemic reviews, case reports and guidelines from the last 8 years were included. **Development:** SARS-CoV-2 induces an immune-mediated injury in the body, and this mechanism is important in the pathogenesis of the disease. Myocarditis is increasingly recognized as a complication of COVID-19 and may result from direct viral injury to cardiomyocytes or from an exaggerated host immune response. Diagnosis is established by detailed clinical history, physical examination, and complementary imaging and laboratory tests. However, exact guidelines for the management of myocarditis in the setting of COVID-19 have not yet been established, and the treatment performed is individualized for each case. **Conclusion:** COVID-19 causes pulmonary and extrapulmonary disorders, myocarditis being one of the cardiovascular complications in this scenario. The exact pathogenesis of this injury by the virus is still unknown, but the exaggerated immune response of the host may be one of the causes of this injury. More studies that help in the correct diagnosis and therapeutic management of this COVID-19 related cardiac condition are needed.

**Keywords:** COVID-19. SARS-CoV-2. Cardiovascular Complications. Myocarditis. ACE-2.





## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHA	American Heart Association; Associação Americana do Coração
ALT	Alanina Aminotransferase
Ang	Angiotensina
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BIA	Balão Intra-aórtico
BEM	Biópsia Endomiocárdica
BNP	Peptídeo natriurético do tipo B
CDs	Células Dendríticas
COVID-19	Coronavirus disease 19
cTn1	Troponina 1 cardíaca
CV	Cardiovasculares
DAV	Dispositivo de assistência ventricular
DCV	Doença Cardiovascular
ECA 2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
ECG	Eletrocardiograma
ECMO	Oxigenação Extracorpórea por Membrana
EPIs	Equipamentos de Proteção Individual
ETT	Ecocardiograma Transtorácico
FE	Fração de Ejeção
GM-CSF	Fator estimulador de colônias granulocitárias
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IFN-gama	Interferon gama
IL	Interleucina
LDH	Desidrogenase Láctica
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
MIP1A	Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha



NK	Natural Killers
NT-proBNP	Fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína-C reativa
Proteína S	Proteína spike
RMC	Ressonância Magnética Cardíaca
RT-PCR	Reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase
SARS-CoV	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2)
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SRAA	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
SRAG	Síndrome Respiratoria Aguda Grave
TMPRSS2	Proteína Serina Transmembranar 2
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral alfa
TnT	Troponina T
VE	Ventrículo Esquerdo
VHS	Velocidade de Hemossedimentação



---

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	12
2. DESENVOLVIMENTO .....	13
2.1. Procedimentos Metodológicos.....	13
2.2. Análise e Discussão de Dados .....	14
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
REFERÊNCIAS.....	26



## 1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, uma doença respiratória aguda atípica surgiu em Wuhan, a capital de Hubei que é uma província chinesa. Essa enfermidade rapidamente se disseminou pelo mundo, e em março de 2020 foi considerada uma pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o que fez com que os países adotassem medidas de isolamento e distanciamento social, para conter a disseminação do vírus causador dessa síndrome gripal (YUKI, et al. 2020). A doença é chamada de COVID-19 (*Coronavirus disease 19*; Doença do coronavírus 19) e seu agente infeccioso é o novo coronavírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*; Síndrome Aguda Respiratória Grave Coronavírus-2). A denominação deste vírus se deu pela sua homologia importante com o SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*; 80% similar), que foi o agente responsável pela Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) que ocorreu no período entre 2002 e 2003; com uma alta mortalidade, e com o MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*; 50% similar), responsável pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio (YUKI, et al. 2020).

O quadro clínico varia desde pacientes assintomáticos até uma evolução para falência múltipla de órgãos. Os principais sinais encontrados são febre, tosse e dispneia. Outros achados clínicos incluem: anosmia/hiposmia, ageusia/disgeusia, sintomas gastrointestinais, mialgia, anorexia, fadiga, faringite, vômitos/náuseas, congestão nasal e cefaleias (MADJID, et al. 2020). As manifestações neurológicas podem ser agitação, fraqueza, tontura, convulsões e até mesmo achados clínicos sugestivos de um acidente vascular cerebral (AVC) (WHO, 2021). A heterogeneidade dos sintomas está relacionada a resposta imune do hospedeiro (SAWALHA, et al. 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita única e sentido positivo, da família dos betacoronavírus, que possui uma capacidade rápida para mutação e recombinação. (YUKI, et al. 2020; MADJID, et al. 2020). É um vírus envelopado que possui em sua superfície proteínas do tipo *spike* (proteína S), importantes no mecanismo de patogenicidade (CUI, et al. 2019). O potencial de transmissão e a virulência do SARS-CoV-2 é maior quando comparado ao do SARS-CoV (VAN DOREMALEN, et al. 2020). A transmissão ocorre pelo contato próximo de pessoa para pessoa



através de gotículas respiratórias, e tem um período de incubação viral de 2-14 dias (média de 5 a 7 dias), sendo contagioso em seu período de latência (GUO, et al. 2020).

O mecanismo inicial da infecção pelo SARS-CoV-2 ocorre pela sua ligação, através de sua proteína S, à membrana da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA 2) no organismo humano, sugerindo uma patogenicidade semelhante à da SARS-CoV (YAN, et al. 2020; SAWALHA, et al. 2020). A proteína S é clivada em dois sítios S1 e S2 através da proteína serina transmembranar 2 (TMPRSS2), que é uma protease de superfície celular, e subsequente a isto, o sítio S2' é capaz de se ligar a ECA2 (SIRIPANTHONG, et al. 2020). Esta enzima está presente principalmente nas células pulmonares (células epiteliais colunares ciliadas, pneumócitos do tipo II), bem como nos cardiomiócitos, vasos sanguíneos, trato gastrointestinal, rins e no cérebro. É responsável pela conversão da angiotensina (Ang) II em Ang-(1-7) e da Ang I em Ang-(1-9), que são componentes importantes do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) (SAWALHA, et al. 2020; IMAZIO et al, 2020). A presença do ECA 2 em outros órgãos, além dos pulmões, justifica o surgimento de complicações extrapulmonares causadas pelo vírus, como as cardiovasculares (CV).

As complicações estão relacionadas em sua maioria aos órgãos que expressam o ECA 2, como: pneumonia e SRAG, trombose e disfunção endotelial, diarreia e absorção intestinal deficiente, transporte renal de sódio comprometido, encefalite autoimune, injúria miocárdica e miocardite (XIONG, et al. 2020; IMAZIO, et al. 2020). Com as rápidas investigações da COVID-19, verificou-se que as manifestações CV ocorreram em 20-30% dos pacientes hospitalizados, estando associadas a piores desfechos. A miocardite viral relacionada a doença tem sido relatada em múltiplos artigos de revisão e relatos de caso. No entanto, o mecanismo exato da lesão cardíaca pelo SARS-CoV-2 permanece mal compreendido, o que torna o manejo desafiador (SAWALHA, et al. 2020). Portanto, esta revisão narrativa da literatura tem como objetivo descrever os aspectos gerais da miocardite, e discutir a sua relação com a COVID-19.

## 2. DESENVOLVIMENTO

### 2.1. Procedimentos Metodológicos



Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, em que para obtenção dos dados, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados eletrônicas PubMed/*Medline*, SciELO e LILACS. Utilizou-se os seguintes descritores em Ciência da Saúde, de forma isolada ou combinada: COVID-19; SARS-CoV-2; Miocardite; *Myocarditis*; Miocardite Viral; *Viral Myocarditis*; Complicações Cardiovasculares; *Cardiovascular Complications*. Os artigos selecionados foram publicados entre 2013 e 2021, sendo incluídos artigos de revisão narrativa e sistemática, relato de caso e diretrizes, nos idiomas Inglês e Português. Publicações anteriores e em outros idiomas foram excluídos. A busca iniciou-se no mês de setembro de 2020 e terminou em maio de 2021, onde 31 artigos foram selecionados.

## 2.2. Análise e Discussão de Dados

O SARS-CoV-2 adentra no organismo humano através da ancoragem do sítio S2' de sua proteína S à membrana da ECA 2 (proteína expressa na superfície da membrana celular), presente em diversos órgãos, como os pulmões e o coração. A entrada deste agente infeccioso causa uma ativação da resposta imune do hospedeiro, que acaba por desenvolver uma série de eventos na tentativa de combater essa infecção.

Cao et al (2020) demonstraram que o SARS-CoV-2 induz uma injúria imuno-mediada significativa na patogênese da doença, que inclui a elevação de marcadores inflamatórios como: proteína-C reativa (PCR), ferritina, D-dímero, IL-(interleucina) 6, MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), MIP1A (*Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha*) e TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa). As células dendríticas (CDs), os macrófagos e os neutrófilos são os componentes da primeira linha de defesa da imunidade inata, e são responsáveis por iniciar e ditar a intensidade desta imunidade até que a imunidade adaptativa esteja envolvida. A resposta imune das células T é iniciada devido a apresentação dos antígenos pelos macrófagos e CDs, de células infectadas pelo vírus que foram fagocitadas por estes agentes imunes. Após a ativação, as células T CD4+ ativam as células B para promover a produção de anticorpo específico do vírus, enquanto que as células T CD8+ combatem as células infectadas pelo vírus (YUKI, et al. 2020).

Zhou, et al (2020) conduziram estudos imunológicos, principalmente em pacientes graves de COVID-19, resultando em linfopenia, com uma significativa redução de células T do sangue



periférico, aumento das concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, IL-10 e fator estimulador de colônias granulocitárias (GM-CSF). A produção de IL-6 pelos macrófagos, resulta em uma resposta inflamatória intensa, que pode ocorrer em pacientes com COVID-19, sendo que quanto mais grave eram as condições dos doentes, mais elevados eram os níveis dessa interleucina. A tempestade de citocinas, leva a uma exaustão do sistema imune, e pode ser uma das explicações para os altos níveis de PCR encontrados nestes pacientes (PACES, et al. 2020; YUKI, et al. 2020). Os níveis elevados de marcadores de exaustão das células T CD4+ e T CD8+ mostraram que essas células estavam esgotadas, uma das explicações da progressão da doença. Além disso, presença de células T CD4+ patogênicas aberrantes com co-expressão de interferon-gama (IFN-gama) e GM-CSF também foram observadas. Este fator estimulador de colônias granulocitárias pode ajudar a diferenciar as células imunes inatas e aumentar a função das células T, mas também pode iniciar danos excessivos ao tecido (YUKI, et al. 2020).

Em casos severos de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 foram observados um grande infiltrado de células inflamatórias nos pulmões, com agentes da imunidade inata e adaptativa. Monócitos circulantes CD14+ e CD16+, que possuíam uma elevada expressão de IL-6, também estavam aumentados, o que provavelmente levou a uma aceleração da progressão da resposta inflamatória sistêmica. (YUKI, et al. 2020). Wang, et al (2020) indicou que os linfócitos T podem ser morfológicamente mais permissivos a SARS-CoV-2 do que a SARSCoV possivelmente pela endocitose desencadeada pela proteína S. Ademais, a progressão da COVID-19 foi associada a uma diminuição na contagem de linfócitos, elevação de neutrófilos, ferritina, IL-6 e D-dímero, alterações que estão diretamente relacionadas a um aumento da mortalidade (CAO, et al. 2020).

Algumas comorbidades são fatores de risco para a infecção e tornam o dano da doença mais preocupante, como: hipertensão, diabetes, doenças respiratórias crônicas e doenças cardiovasculares (MADJID, et al. 2020). Sabe-se que o trato respiratório é o principal alvo acometido pela COVID-19, no entanto complicações extrapulmonares, como as CV, podem estar envolvidas de diferentes formas na progressão da doença. Lesão cardíaca aguda, evento coronário agudo, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca, arritmias e consequências de longo prazo, são algumas das possíveis afecções CV pelo COVID-19 (BANSAL, et al. 2020). Os mecanismos da doença em questão não foram totalmente elucidados e provavelmente são



multifatoriais, conquanto, Xiong, et al (2020) e Li, et al (2020) demonstraram seis mecanismos pelo os quais podem ocorrer essas complicações: (1) lesão miocárdica direta pelo vírus, pela ligação do SARS-CoV-2 a ECA 2, resultando em alterações nas vias de sinalização dessa proteína, causando lesões agudas do miocárdio e dos pulmões; (2) inflamações sistêmicas, em que formas graves da doença caracterizam-se por uma resposta inflamatória sistêmica aguda e tempestade de citocinas, que podem evoluir para uma falência de múltiplos órgãos, demonstrada por níveis circulatórios elevados de citocinas pró-inflamatórias; (3) relação entre oferta e demanda de oxigênio alterada no miocárdio, pois a hipóxia pode causar uma injúria miocárdica; (4) ruptura de placa e trombos coronários, podendo resultar em um infarto agudo do miocárdio (IAM); (5) efeitos adversos de medidas terapêuticas, como terapias com antivirais, corticosteróides e outras que são usadas no tratamento do COVID-19 e por fim (6) distúrbios eletrolíticos, que podem ocorrer em qualquer doença sistêmica grave, como a hipocalemia que está relacionada com o SRAA e pode aumentar a vulnerabilidade à taquiarritmias (BANSAL, 2020).

A infecção da COVID-19 foi dividida em três estágios (leve, moderado e grave) contendo patogênese, sintomas, sinais e propostas de estratégias terapêuticas. A primeira fase é a da resposta viral, que corresponde a infecção inicial. Os sintomas são constitucionais, respiratórios e gastrointestinais. Os sinais são uma leve leucopenia, linfopenia, elevação do tempo de protrombina, do D-dímero, LDH (desidrogenase láctica), PCR, ferritina e IL-6. O manejo proposto são terapia antimicrobiana e redução de imunossupressores se necessário. O segundo estágio é o da fase inflamatória e da fase pulmonar. Sintomas como falta de ar e hipóxia são encontrados. Aumento de marcadores inflamatórios, como os de lesão cardíaca (troponina, BNP) e achados anormais na tomografia computadorizada de tórax são os sintomas presentes. O tratamento são os de suporte, estratégias de fluidos via intravenosa restritos, antimicrobianos e imunoterapia para doença infecciosa. A terceira fase é a da hiper-inflamação, fase em que ocorre a tempestade de citocinas. Os sintomas são SDRA (síndrome do desconforto respiratório), síndrome da resposta inflamatória sistêmica, sepse, insuficiência cardíaca, disfunção de múltiplos órgãos, choque e coagulação intravascular disseminada. Os sinais são a elevação de marcadores inflamatórios e dos biomarcadores cardíacos. O manejo consiste em antimicrobiano, imunoterapia para a doença infecciosa e tratamento de suporte que inclui drogas vasoativas (DHAKAL, et al. 2020). Uma





parcela significativa dos pacientes da COVID-19 irá evoluir para a terceira fase, e é neste estágio que a miocardite irá se manifestar (SIDDIQI, et al. 2020).

Evidências de que o SARS-CoV-2 causa danos ao miocárdio parecem ser mais concretas quando comparadas com o SARS-CoV. Um estudo transversal realizado por Chen, et al (2020), demonstrou a elevação de marcadores de lesão miocárdica e inflamação, como NTproBNP (fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B), cTn 1 (troponina 1 cardíaca) e PCR altamente sensível, que foram relacionados com doença crítica (BABAPOORFARROKHRAN, et al. 2020). Semelhante, Guo et al (2020) avaliaram 187 pacientes hospitalizados (43 morreram; 144 tiveram alta) por COVID-19 em Wuhan (China), em que 35% apresentavam doença cardiovascular (DCV) subjacente (cardiomiopatia, doença coronária e hipertensão) e 28% apresentavam sinais de lesão aguda do miocárdio. Essa lesão é definida pela elevação da troponina T (TnT) acima do percentil 99th do limite superior normal, ou também pela presença de anormalidades encontradas no ecocardiograma e eletrocardiograma (ECG), que ocorre em 8% dos doentes acometidos pela COVID-19 (ESC, 2020; MADJID, et al. 2020). Os pacientes com TnT elevada eram mais velhos, do sexo masculino e possuíam comorbidades mais importantes. Além disso, os pacientes também apresentavam elevados níveis de leucócitos, D-dímero, PCR, pró-calcitonina, NT-proBNP e baixo nível de linfócitos. Estes pacientes com aumento dos níveis TnT também mostraram uma maior incidência de complicações, como a SDRA, arritmias malignas, lesão renal, coagulopatia e uma taxa de mortalidade mais elevada, em comparação aos pacientes com níveis normais de troponina (MADJID, et al. 2020). No cenário da COVID-19, a lesão miocárdica ocorre especialmente devido a processos não isquêmico no miocárdio, que inclui infecção respiratória grave com hipóxia, sepse, inflamação sistêmica, trombose pulmonar e embolia, hiperestimulação adrenérgica cardíaca durante a síndrome da tempestade de citocinas e miocardite (IMAZIO, et al. 2020).

A miocardite é definida, segundo a OMS, como uma doença inflamatória do miocárdio não isquêmica diagnosticada por critérios histológicos, imunológicos e imunohistoquímicos, estabelecidos com um exame de biópsia endomiocárdica (BEM), utilizada para obter certeza no diagnóstico e para potencialmente identificar a etiologia (KAWAKAMI, et al. 2021). No entanto o diagnóstico dessa doença é frequentemente desafiador, devido a heterogeneidade das suas apresentações clínicas, e sua real incidência é difícil de estimar.



Etiologicamente, a inflamação do músculo miocárdio pode decorrer de diversas causas infecciosas e não infecciosas, sendo que a infecção viral é a forma mais prevalente. Os vírus mais frequentemente relacionados com a miocardite são representados pelos enterovírus, adenovírus, vírus da influenza, do herpes humano 6, do Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus da hepatite C, parvovírus B19 e o SARS-CoV-2, que foi identificado no miocárdio de pacientes com miocardite e cardiomiopatia dilatada, porém a sua real incidência permanece pouco esclarecida. Ainda sobre as causas infecciosas, a doença pode ser causada por agentes parasitários, bactérias, fungos e protozoários, como o *Trypanosoma Cruzi* responsável pela Doença de Chagas. Causas não infecciosas são representadas por toxinas como a cocaína, reações de hipersensibilidade à fármacos como cefalosporinas, miocardite auto-reativa, síndromes imunológicas como a miocardite de células gigantes e a síndrome de ChurgStrauss, e por fim a miocardite por outras causas, como por rejeição do transplante cardíaco e de células-tronco (LIGUORI, et al. 2020).

A fisiopatologia da miocardite humana não é completamente compreendida, no entanto foram realizados modelos murinos para estudar a miocardite por enterovírus, e o resultado sugere que o curso da miocardite viral é caracterizado por três fases: aguda, sub-aguda e crônica, e o entendimento da evolução da doença nessas fases é importante para o delineamento da terapêutica do paciente (MONTERA, et al. 2013; LIGUORI, et al. 2020). A fase aguda é caracterizada pela presença direta do vírus no miocárdio, e nessa etapa ocorre a perda dos cardiomiócitos devido à essa presença e aos efeitos citotóxicos de mediadores inflamatórios associados a disfunção endotelial. Devido à essa agressão viral, acontece a ativação do sistema imune com um importante infiltrado inflamatório com células *natural killer* (NK) e macrófagos, com a produção de citocinas, como IL-1, IL-2, IFN-gama e TNF-alfa. Dependendo do tempo e dos níveis de exposição dos miócitos à essa resposta inflamatória, essas células podem ser danificadas (MONTERA, et al. 2013). A fase sub-aguda acontece a partir do 4º dia do contágio e se entende até o 14º dia, e o infiltrado de linfócitos T nos cardiomiócitos atinge o seu pico entre 7 a 14 dias da infecção viral. É nessa fase que ocorre maior dano nas células do miocárdio. O infiltrado de linfócitos B também acontece, e a sua proporção aumenta gradativamente no transcorrer do primeiro ao terceiro mês. A lesão dos cardiomiócitos, seja direta ou indiretamente, libera a miosina na circulação, e a presença dessa proteína fomenta a liberação de anticorpos contra a cadeia pesada de miosina e estimula as



células T CD4+, que podem prolongar e amplificar a injúria cardíaca. Os linfócitos B são responsáveis pela produção dos anticorpos anti-miosina, e a reação cruzada desses anticorpos com os antígenos virais e as células cardíacas pode proporcionar essa lesão. A fase crônica começa no 15º dia e se estende até o 90º dia após a infecção, e é definida pela deposição intensa de colágeno no miocárdio com fibrose, evoluindo para dilatação, disfunção e insuficiência cardíaca (MONTERA, et al. 2013).

A exata fisiopatogenia da miocardite associada à COVID-19 ainda continua imprecisa, dependendo de fatores relacionados à imunidade do hospedeiro e da fase da infecção (aguda, sub-aguda ou crônica) (AGDAMAG, et al. 2020). No entanto, existem hipóteses potenciais sobre a patogênese da miocardite causada pelo SARS-CoV-2, que são (a) danos direto nos cardiomiócitos por vírus circulantes através da ligação aos receptores da ECA 2; (b) síndrome da liberação de citocinas, devido a reação desregulada das células T auxiliares dos tipos 1 e 2, que leva a uma resposta inflamatória sistêmica grave resultando em hipóxia e apoptose dos cardiomiócitos, e (c) a super ativação do sistema autoimune, decorrente de uma possível hiper ativação, mediada por interferons, das imunidades inata e adaptativa (SAWALHA, et al. 2020). Contudo, a resposta imune desencadeada pelo vírus é a principal hipótese da lesão aos cardiomiócitos, em vez da citotoxicidade mediada diretamente pelo vírus. Essa exacerbação é a denominada tempestade de citocinas, e está associada a uma rápida deterioração e alta mortalidade (TAJIRI, et al. 2020; SAWALHA, et al. 2020).

A miocardite é a principal causa de doenças cardíacas em jovens, sendo uma precursora comum de insuficiência cardíaca devido a cardiomiopatia dilatada (COMARMOND, 2017). É a terceira principal etiologia de morte cardiovascular em jovens atletas (6%), assim como as anormalidades das artérias coronárias (17%) e a cardiomiopatia hipertrófica (36%), sendo também um dos fatores mais comuns de morte súbita (LASRADO, et al. 2020; NAROVLYANSKAYA, et al. 2020).

As manifestações clínicas da miocardite são heterogêneas, com sintomas não muito específicos e até mesmo vagos, como fadiga, dispneia, palpitações e desconforto torácico, como também podem ser assintomáticas ou ter apresentações mais agudas (KAWAKAMI, et al. 2020). Na apresentação aguda, o paciente pode manifestar dispneia, ortopnéia, palpitações, intolerância à



esforço físico, insuficiência cardíaca, dor no peito relacionada ou não a liberação de troponina sem ser de origem obstrutiva das coronárias. Síncope ou morte súbita devido à bradiarritmias, taquicardia atrial ou ventricular, sem causas explicáveis, também pode ocorrer nessa fase. Em caso de etiologia viral, um pródromo pode ocorrer dias ou semanas antes do início das manifestações cardíacas (LIGUORI, et al. 2020). A forma aguda da miocardite pode se tornar fulminante, caracterizando-se por uma inflamação difusa, súbita e grave do miocárdio, levando à arritmias ventriculares, choque cardiogênico e morte (HO, et al. 2020). As formas crônicas podem progredir para uma cardiomiopatia dilatada, e nos casos mais graves o tratamento corresponde a indicações para transplante cardíaco (LIGUORI, et al. 2020). O fato da clínica do paciente com miocardite não ser muito específica torna o diagnóstico dessa inflamação um desafio no cenário atual da COVID-19.

A miocardite pode ser diagnosticada histologicamente ou clinicamente. Não existe um único teste laboratorial para estabelecer a doença, sendo necessários exames complementares. A BEM é o padrão ouro de diagnóstico, porém é um procedimento invasivo, sendo limitada a sua indicação e realização, especialmente em pacientes com COVID-19, devido ao risco da contaminação. Os exames de imagem recomendados são o Ecocardiograma Transtorácico (ETT) e a Ressonância Magnética Cardíaca (RMC), que são utilizados para identificar o curso da miocardite (GÓMEZ, et al. 2020; HO, et al. 2020). Embora o aumento da troponina sérica na COVID-19 possa identificar doença grave, envolvimento miocárdico e risco aumentado de mortalidade, essa elevação é inespecífica para a miocardite. O incremento de peptídeos natriuréticos e marcadores inflamatórios (velocidade de hemossedimentação [VHS] e PCR) também não são específicos (AGDAMAG, et al. 2020).

Em relação aos exames diagnósticos da miocardite, a BEM é realizada com a finalidade de auxiliar na melhor terapêutica para o paciente. Segundo diretrizes do Colégio Americano de Cardiologia, essa biópsia deve ser realizada no quadro de insuficiência cardíaca com comprometimento hemodinâmico ou novas arritmias ventriculares, e critérios exatos para a realização deste exame em pacientes com COVID-19 ainda permanecem incertos (KAWAKAMI, et al. 2021). Na BEM é possível observar os padrões histológicos, imunológicos e imunohistoquímicos dessa inflamação. As evidências histológicas de miocardite obtidas pela BEM



ou por autópsias cardíacas, eram antes avaliadas pelo Critério de Dallas (1985), sendo definida como um infiltrado inflamatório dentro do miocárdio associado com a degeneração de miócitos e/ou necrose, sem origem isquêmica. Porém, pela presença de resultados falso-negativos em amostras da biópsia, este critério não é mais utilizado, sendo então adicionados critérios imunohistoquímicos, que abordem melhor as características da lesão. Por estes fatores, a miocardite é definida pela presença de um infiltrado inflamatório anormal, que consiste na presença de  $\geq 14$  leucócitos/mm<sup>2</sup> incluindo até 4 monócitos/mm<sup>2</sup> com a presença de linfócitos T CD3+ ( $\geq 7$  células/mm), e essa contagem celular deve acompanhar a degeneração de cardiomiócitos/necrose sem origem isquêmica. O diagnóstico pela biologia molecular é definido através de uma evidência histológica para miocardite associado a um RT-PCR (reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase) viral positivo (KAWAKAMI, et al. 2020).

A BEM não é usada de maneira rotineira para o diagnóstico de miocardite. Sendo assim, os pacientes em sua maioria, recebem a confirmação da inflamação do miocárdio causada pela COVID-19 por meio de achados clínicos anormais em exames de imagem. A RMC é utilizada para investigação de casos suspeitos de miocardite, e seus critérios de uso são: para casos sintomáticos, avaliar os danos miocárdicos e investigar a etiologia, se é viral ou autoimune (ALBERT, et al. 2021). Este exame não é invasivo, sendo o melhor para caracterizar inflamação, edema, necrose e fibrose no miocárdio. É avaliado através dos critérios revistos de Lake Louise (2018), sendo necessários dois achados típicos de miocardite para se fazer o diagnóstico, que são (1) a intensidade do sinal miocárdico regional ou global, como o aumento do tempo de relaxamento nas imagens ponderadas em T2 e (2) o aumento do tempo de relaxamento e do volume extracelular nas imagens ponderadas em T1 e no melhoramento do gadolínio tardio de padrão não isquêmico (ALBERT, et al. 2020).

O ecocardiograma pode ser útil para o diagnóstico de danos do miocárdio, fornecendo informações sobre o tamanho do coração e movimentos de parede, proporcionando uma medida confiável da fração de ejeção (FE) e também contribui para o diagnóstico de insuficiência cardíaca (NAROVLYANSKAYA, et al. 2020). Sobre o ETT, no cenário atual da COVID-19, este exame é mais facilmente implementado porque é portátil, sendo mais vantajoso em termos de acessibilidade e a facilidade de desinfecção do dispositivo, necessário para o controle da infecção.



Os sinais cardinais de miocardite no ecocardiograma são: aumento da espessura da parede, dilatação da câmara cardíaca e derrame pericárdico no fundo da disfunção sistólica ventricular. No caso do ECG, alguns sinais sugestivos de miocardite podem ser encontrados, como: prolongamento do intervalo QT, taquicardia sinusal, alteração difusa da repolarização, complexos ventriculares prematuros e bradiarritmias com bloqueio atrioventricular avançado (SIRIPANTHONG, et al. 2020).

Ainda sobre o diagnóstico, os resultados de exames sanguíneos de pacientes com miocardite geralmente mostram níveis elevados de lactato, PCR, VHS, prolactina. É importante fazer a dosagem sérica de enzimas cardíacas, na admissão hospitalar dos pacientes, como troponina, NT-proBNP, sendo que devido a lesão miocárdica aguda, os níveis de cTn1, TnT e do NTproBNP foram observados elevados em casos de miocardite relacionada ao COVID-19 (SIRIPANTHONG, et al. 2020).

A miocardite deve ser suspeitada em pacientes com COVID-19 e com presença de dor aguda no peito, quando apresentarem alterações de segmento ST no ECG, arritmia cardíaca e instabilidade hemodinâmica. Além desses achados, a dilatação e a hipocontratilidade global ou multi-segmental do ventrículo esquerdo (VE) no ETT, o aumento significativo dos níveis de troponina cardíaca e NT-proBNP, sem doença arterial coronariana, também podem estar presentes nesses pacientes. A suspeita de miocardite fulminante deve ser levantada em casos de doentes com COVID-19 que apresentaram insuficiência cardíaca ou choque cardiogênico, sem uma doença CV prévia (ESC, 2020).

Em abril de 2020, Zeng et al relataram o primeiro caso de miocardite fulminante associada a COVID-19. O paciente em questão era do sexo masculino, tinha 63 anos de idade, foi admitido no hospital devido a uma febre de 39,3°C, expectoração esbranquiçada e aperto no peito após esforço físico. As comorbidades que o paciente possuía eram tosse alérgica e tabagismo. Paciente havia viajado para Hubei na China, e quando chegou ao hospital com esse quadro clínico inicial, realizou o teste do escarro, sendo confirmado a presença do SARSCoV-2. Aos exames, foram observados aumento dos níveis de marcadores de injúria cardíaca como troponina 1, mioglobina e NT-proBNP. O nível de IL-6 também estava aumentado. A gasometria demonstrou uma acidose e uma baixa saturação de oxigênio. Os níveis de creatinina e alanina aminotransferase (ALT)



estavam aumentados, relacionado a hematúria e a disfunções hepáticas e renais. A radiografia de tórax mostrou imagens de um pulmão com aspecto de vidro fosco, que é indicativo de pneumonia viral. No ECG foram vistos taquicardia sinusal e elevação de segmento ST. No ETT havia um aumento do VE, discinesia difusa miocárdica e baixa fração de ejeção do VE. Sendo assim, o diagnóstico considerado foi pneumonia grave, SDRA, miocardite fulminante e síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (ZENG, et al. 2020).

Em um outro relato de caso, Paul et al (2020) mostraram o caso de um paciente masculino com 35 anos, admitido no departamento de cardiologia de um hospital francês, em que apresentava dor no peito e fadiga, com alterações na repolarização dos eletrodos precordiais do ECG, o paciente não possuía febre e sinais de comprometimento respiratório. A única comorbidade era o excesso de peso. A função sistólica estava normal sem sinais de derrame pericárdico ao exame de ETT, e os níveis de troponina 1 estavam elevados. A RMC mostrou realce tardio no sub-pericárdio, predominando nas paredes inferiores e laterais, típico de miocardite aguda. Paciente realizou o teste de RT-PCR para SARS-CoV-2, sendo positivado. Sendo assim, este caso sugere que a infecção por COVID-19 pode ser revelada por miocardite aguda sem febre, tosse ou envolvimento pulmonar (PAUL, et al. 2020).

Um caso clínico descrito por Gómez et al (2020) também demonstrou um paciente com esfregaço nasofaríngeo positivo para SARS-CoV-2 que desenvolveu miocardite no curso da doença. O paciente era do sexo masculino, 53 anos, previamente saudável, chegou ao departamento de emergência apresentando dispneia e febre de 38°C. Apresentava taquipneia e esforço respiratório, estava hipotenso e baixa saturação de oxigênio. Paciente apresentou elevação do nível de troponina T, elevação do segmento ST ao ECG, dilatação e disfunção do VE ao ETT. Foi admitido nos cuidados intensivos com uma cardiomiopatia devido a uma provável origem viral. Neste caso, o paciente preencheu os critérios de miocardite fulminante, como lesão do miocárdio, com um nível elevado de enzimas cardíacas e disfunção ventricular. Apresentou uma piora do quadro e faleceu por falha de múltiplos órgãos (GÓMEZ, et al. 2020). Outros dois casos clínicos descritos por Inciardi et al (2020) tiveram miocardite associada a COVID-19 confirmada pela RMC, que demonstrou edema biventricular e melhoramento do gadolínio tardio (BABAPOOR-FARROKHRAN, et al. 2020).



Por se tratar de uma infecção viral transmitida por gotículas respiratórias, é importante que os profissionais de saúde, que estejam prestando cuidados a pacientes infectados pelo SARSCoV-2, se protejam com os EPIs (equipamentos de proteção individual) necessários e recomendados. Devem ficar atentos as orientações e precauções a fim de evitar a contaminação (BANSAL, 2020). Medidas de isolamento social e a quarentena de pacientes infectados ou com suspeita da infecção, são fundamentais para conter e tratar a doença. O cumprimento das normas básicas de higienização pode minimizar a exposição ao SARS-CoV-2 e prevenir a COVID-19. Enquanto as terapias antivirais, específicas para a doença, não estão disponíveis e mais esclarecidas, o tratamento dos pacientes será de suporte e manejo das complicações (MADJID, et al. 2020).

Não foram estabelecidas diretrizes para o manejo e gestão da miocardite relacionada ao COVID-19, e até que estudos e ensaios prospectivos estabeleçam essas diretrizes, o tratamento tem de ser adaptado as apresentações de casos individuais. (SAWALHA, et al. 2020). Como por exemplo em casos de miocardite fulminante, a *American Heart Association* (AHA; Associação Americana do Coração), recomenda a implementação do protocolo inicial de manejo do choque cardiogênico, que inclui a administração de ionotrópicos e/ou vasopressores e ventilação mecânica. A gestão a longo prazo envolve apoio circulatório mecânico, como a utilização da oxigenação extracorpórea por membrana (ECMO), dispositivo de assistência ventricular (DAV) ou balão intra-aórtico (BIA). Em casos mais estáveis, o tratamento constituído por ionotrópicos e vasopressores foi o suficiente para diminuir a disfunção sistólica ventricular. O uso de imunossupressão durante a presença de replicação viral ativa representa um risco de doença clínica mais grave (SIRIPANTHONG, et al. 2020).

Sobre o manejo de insuficiência cardíaca e arritmias causadas pela miocardite, a *European Society of Cardiology* (ESC; Sociedade Europeia de Cardiologia) recomenda que nessas condições clínicas, a tratamento deva incluir o uso de diuréticos, inibidores da ECA, betabloqueadores, anti-arrítmicos, estimulação cardíaca temporária (marcapasso) e ECMO. Foi sugerida a terapia imunomoduladora com medicamentos antivirais e imunoglobulinas intravenosas, porém as provas de benefício são limitadas (HO, et al. 2020).





### 3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença respiratória é a manifestação clínica dominante da COVID-19. No entanto, a infecção está associada a complicações extrapulmonares, como as cardiovasculares. A miocardite é uma grave complicação CV que ocorre na infecção pelo SARS-CoV-2. A patogenia exata relacionada ao dano dos cardiomiócitos pelo vírus ainda permanece desconhecida. Uma das hipóteses aventadas para essa injúria é a resposta imune desencadeada por este agente infeccioso no organismo hospedeiro. Devido à sua apresentação clínica altamente variável, a incidência exata da miocardite ainda permanece desconhecida. A BEM é o padrão ouro de diagnóstico da miocardite, porém o seu uso é limitado por ser um procedimento invasivo e pelo risco de contaminação da COVID-19 durante a intervenção. Portanto, são necessários exames complementares como RMC, ETT e avaliação laboratorial para a investigação da doença. Embora não existam diretrizes específicas sobre o manejo na miocardite por COVID-19, as abordagens terapêuticas são realizadas de acordo com cada caso em específico. Sendo assim, a miocardite decorrente da COVID-19, está relacionada a quadros mais graves da doença e ao alto índice de mortalidade. São necessários mais estudos sobre o mecanismo de lesão das células cardíacas pelo vírus, bem como o desenvolvimento de diretrizes que auxiliem no diagnóstico e no manejo desta complicação.



## REFERÊNCIAS

- AGDAMAG, Arianne *et al.* Update on COVID-19 Myocarditis. **Medicina** , [S. l.], v. 56, n. 678, p. 2-10, 9 dez. 2020.
- ALBERT, Elisabeth *et al.* Myocarditis following COVID-19 vaccination. **Radiology Case Reports** , Estados Unidos, ano 2021, v. 1, n. 1, p. 1-7, 10 maio 2021
- BABAPOOR-FARROKHRAN, Savalan *et al.* Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. **Life Sciences** , [s. l.], v. 253, ed. 117723, p. 1-5, 28 abr. 2020.
- BANSAL, Manish. Cardiovascular disease and COVID-19. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 3, p. 247–250, 2020. Acesso em: 17 Nov. 2020.
- CAO, Wei; LI, Taisheng. **COVID-19: towards understanding of pathogenesis.** Cell Research, v. 30, n. 5, p. 367–369, 2020. Acesso em: 17 Dec. 2020.
- COMARMOND, Clóe *et al.* Myocarditis in auto-immune or auto-inflammatory disease. **Autoimmunity Reviews**, [s. l.], 1 ago. 2017.
- CUI, Jie *et al.* Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology**, [S. l.], p. 181-192, 18 jan. 2019.
- DHAKAL, Bishnu *et al.* SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. **Heart, Lung and Circulation**, [s. l.], p. 973-987, 5 jun. 2020.
- The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic.
- GÓMEZ, Herminia *et al.* Fulminant myocarditis and cardiogenic shock during SARS-CoV-2 infection. **Medicina Clínica** , Espanha, ano 2020, v. 155, n. 10, p. 463-464, 27 nov. 2020.
- GUO, Yan-Rong *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. **Military Medical Research**, [S. l.], p. 1-10, 14 mar. 2020.
- HO, Jamie *et al.* Coronavirus-induced myocarditis: a meta-summary of cases. **Heart & Lung** , [S. l.], p. 681-685, 20 ago. 2020.
- IMAZIO, Massimo; KLINGEL, Karin; KINDERMANN, Ingrid; et al. COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? **Heart**, v. 106, n. 15, p. 1127–1131, 2020



- KAWAKAMI, Rika *et al.* Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis. **Journal of the American College of Cardiology**, Estados Unidos, ano 2021, v. 77, n. 3, p. 314 - 325, 26 jan. 2021
- LASRADO, Ninaad *et al.* An overview of the immune mechanisms of. **Medical Virology**, [s. l.], v. 30, ed. 6, p. 1-6, 28 jul. 2020.
- LIGUORI, Carlo *et al.* Myocarditis: imaging up to date. **Cardiac Radiology**, [s. l.], v. 125, p. 1124-1134, 6 out. 2020.
- MADJID, Mohammad; SAFAVI-NAEINI, Payam; SOLOMON, Scott D.; et al. **Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System**. **JAMA Cardiology**, v. 5, n. 7, p. 831, 2020. Acesso em: 17 Nov. 2020.
- MONTERA , M.W *et al.* I Diretriz Brasileira de Miocardites e Pericardites. **Revista da Sociedade Brasileira de Cardiologia** , [S. l.], v. 100, n. 4, p. 1-45, 1 abr. 2013.
- NAROVLYANSKAYA, Oksana. Viral Myocarditis. **Dimensions of Critical Care Nursing**, Estados Unidos, ano 2020, v. 39, n. 02, p. 75-80, 3 abr. 2020
- World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance. 2021 [internet publication]
- PACES, Jan *et al.* COVID-19 and the Immune System. **Physiological Research**, [S. l.], v. 69, n. 6485, p. 379-388, 29 maio 2020.
- PAUL, Jean-François *et al.* Myocarditis revealing COVID-19 infection in a young patient. **European Society of Cardiology**, [S. l.], p. 1, 27 abr. 2020.
- SAWALHA, Khalid; ABOZENAH, Mohammed; KADADO, Anis John; et al. **Systematic review of COVID-19 related myocarditis: Insights on management and outcome**. **Cardiovascular Revascularization Medicine**, 2020. Acesso em: 27 Out. 2020
- SIDDIQI, Hasan *et al.* COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, [s. l.], v. 39, ed. 5, p. 405-407, 20 maio 2020.
- SIRIPANTHONG, Bhurint *et al.* Recognizing COVID-19–related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. **Heart Rhythm** , [S. l.], ano 2020, v. 17, n. 9, p. 1463-1471, 5 maio 2020.



TAJIRI, Kazuko *et al.* **Frontiers in Immunology**. Immunomodulatory Role of Tenascin-C in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy, Austria, ano 2021, v. 12, n. 624703, p. 1-6, 22 fev. 2021

!30

VAN DOREMALEN, Neeltje *et al.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. **The New England Journal of Medicine**, [S. l.], p. 1-3, 17 mar. 2020

XIONG, Tian-Yuan; REDWOOD, Simon; PRENDERGAST, Bernard; et al. **Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications**. European Heart Journal, v. 41, n. 19, p. 1798–1800, 2020. Acesso em: 24 Set. 2020.

YAN, Renhong *et al.* Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**, [S. l.], v. 367, n. 6485, p. 1444-1448, 27 mar. 2020.

YUKI, Koichi; FUJIOGI, Miho; KOUTSOGIANNAKI, Sophia. **COVID-19 pathophysiology: A review**. Clinical Immunology, v. 215, p. 108427, 2020. Acesso em: 23 Set. 2020

ZENG, Jia-Hui; LIU, Ying-Xia; YUAN, Jing; et al. **First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights**. Infection, v. 48, n. 5, p. 773–777, 2020. Acesso em: 5 Dec. 2020

