

Miocardite em pacientes adultos pós-COVID

Post-COVID myocarditis in adult patients

Miocarditis en pacientes adultos post-COVID

Recebido: 09/11/2022 | Revisado: 20/11/2022 | Aceitado: 22/11/2022 | Publicado: 29/11/2022

Vitória de Siqueira Oliveira Nunes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4754-8255>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: vitoriasonunes@gmail.com

Thaís Rosa e Silva de Albuquerque

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1660-0249>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: thaisrsa@gmail.com

Anna Perazzo Correia de Araújo Varjal Câmara

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5359-4821>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: annaperazzo03@gmail.com

Maria Luiza Luna Sampaio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1921-3148>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: luizalunasampaio@gmail.com

Lais Isabel Campos Arruda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1016-061X>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: lais102001@gmail.com

Letícia Antero Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-0042>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: leticiaa.fernandes1@gmail.com

Juliana Oliveira Diniz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0289-2466>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: juulianaodiniz@gmail.com

Vitória Carvalho de Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2796-3902>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: vitoriacarvalhobrito@gmail.com

Maria Regina Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4065-9259>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: reginacosta2001@hotmail.com

Pedro Rafael Salerno

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5137-8340>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: pedro.salerno@unicap.br

Resumo

Diante do cenário pandêmico, a investigação por informações sobre a COVID-19 se torna um estudo crescente em busca de respostas para as possíveis repercussões clínicas da doença, dentre elas, a miocardite. A miocardite é uma patologia de etiologia diversa que, em decorrência de infiltrado no miocárdio, há a liberação de mediadores agressivos ao miócito, provocando a necrose e perda da estrutura miocárdica. A presente revisão tem como objetivo analisar a correlação entre pacientes adultos pós-COVID e miocardite, identificar o perfil dos pacientes adultos acometidos, bem como descrever sua evolução e o tratamento adotado. O estudo é uma revisão bibliográfica sistemática, realizada a partir de um levantamento de trabalhos do período entre 2020 e 2022 através das bases de dados SciELO e PubMed. Foi evidenciado que comorbidades associadas e a idade avançada dos pacientes se mostraram fatores correlacionados com a miocardite pós-COVID. Porém, por ser um tema ainda recente e controverso, percebe-se que os dados disponíveis relacionados à miocardite em pacientes adultos após a infecção por COVID-19 precisam ser aprofundados através de novas pesquisas necessárias para avançar na compreensão da miocardite pós-COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19; Miocardite; Adulto.

Abstract

During the pandemic scenario, the investigation for information about COVID-19 becomes an increasing study in search of answers to the possible clinical repercussions of the disease, among them, myocarditis. Myocarditis is a pathology of diverse etiology that, as a result of infiltration in the myocardium, there is the release of aggressive mediators to the myocyte, causing necrosis and loss of myocardial structure. The present review aims to analyze the correlation between post-COVID adult patients and myocarditis, identify the profile of affected adult patients, as well as to describe their evolution and treatment. The study is a systematic literature review, performed from an article research from the period between 2020 and 2022 based on SciELO and PubMed databases. It was evidenced that associated comorbidities and advanced age of patients showed to be correlated factors with post-COVID myocarditis. However, because it is still a recent and controversial topic, it is perceived that the available data related to myocarditis in adult patients after COVID-19 infection need to be further investigated through new research to advance the understanding of post-COVID-19 myocarditis.

Keywords: COVID-19; Myocarditis; Adult.

Resumen

Ante el escenario pandémico, la investigación de información sobre COVID-19 se convierte en un estudio progresivo en busca de respuestas a las posibles repercusiones clínicas de la enfermedad, entre ellas, la miocarditis. La miocarditis es una patología de diversa etiología que, como resultado de la infiltración en el miocardio, se produce la liberación de mediadores agresivos para el miocito, provocando la necrosis y la pérdida de la estructura miocárdica. Esta revisión tiene como objetivo analizar la correlación entre los pacientes adultos post-COVID y la miocarditis, e identificar el perfil de los pacientes adultos afectados, así como describir su evolución y esbozar el tratamiento adoptado. El estudio es una revisión sistemática de la literatura, realizada a partir de un relevamiento de trabajos del período comprendido entre 2020 y 2022 de las bases de datos SciELO y PubMed. Se evidenció que las comorbilidades asociadas y la edad avanzada de los pacientes mostraron ser factores correlacionados con la miocarditis post-COVID. Sin embargo, debido a que todavía es un tema reciente y controvertido, se percibe que los datos disponibles relacionados con la miocarditis en pacientes adultos después de la infección por COVID-19 necesitan ser profundizados a través de nuevas investigaciones necesarias para avanzar en la comprensión de la miocarditis post-COVID-19.

Palabras clave: COVID-19; Miocarditis; Adulto.

1. Introdução

A epidemia de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) que surgiu em Guangdong, na China, em 2003 demonstrou o potencial pandêmico dos vírus da família *Coronaviridae*. A doença causada pelo SARS-CoV é caracterizada por pneumonia grave difusa, com evolução de Síndrome Respiratória Aguda Grave e, posteriormente, morte. Os morcegos serviam como reservatórios naturais do vírus, apesar disso, a transmissão para a espécie humana se deu através de civetas infectadas, animais silvestres comercializados nos mercados públicos chineses (Souza *et al.*, 2021). A epidemia se disseminou por 26 países, infectou cerca de 8000 pessoas e levou 774 indivíduos ao óbito (World Health Organization [WHO], 2004).

Em 2012, um surto de doença respiratória causada por outro vírus da família *Coronaviridae* foi reportado no Oriente Médio. A doença causada pelo MERS-CoV-2 evoluía com pneumonia, Síndrome Respiratória Aguda Grave e insuficiência renal (Gianni *et al.*, 2020). O MERS-CoV-2 também tem os morcegos como reservatórios, mas foi transmitido para o homem através dos camelos, que são os hospedeiros intermediários. O vírus infectou 2442 pessoas e levou 842 ao óbito desde o início do surto até o fim de maio de 2019 (Donnelly *et al.*, 2019).

Em dezembro de 2019, 27 casos de pneumonias bilaterais decorrentes de síndrome gripal foram reportados na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. O mercado público municipal, que comercializava animais silvestres vivos, era um ponto comum na história da maioria dos pacientes infectados pela COVID-19. A doença causada pelo Sars-CoV-2 evoluiu, em muitos casos, para SRAG e óbito (Lemos, 2020).

Desde então, já se acumularam quase 500 milhões de casos e pouco mais de 6 milhões de mortes (WHO, 2022). Esse dado evidencia a rápida disseminação da doença, relacionada à forma de transmissão por gotículas respiratórias, aerossóis e da mucosa nasal, oral e conjuntiva de pacientes infectados. A taxa de letalidade da COVID-19 varia, principalmente, segundo a faixa etária e as condições clínicas associadas (Pereira *et al.*, 2020). Os principais sintomas descritos são os gripais, ageusia, anosmia, dispneia e astenia (WHO, 2020).

As consequências da COVID-19 nos sistemas do corpo humano são das mais diversas e afetam a população de múltiplas formas. Afinal, por se tratar de um vírus, sua expansão pelos tecidos é rápida e distinta para cada particularidade orgânica, gerando respostas dissemelhantes (Askin *et al.*, 2020).

Apesar disso, no curso clínico da COVID-19, sabe-se que é majoritária a insuficiência respiratória, devido à sua manifestação se dar principalmente como doença pulmonar. Entretanto, ao longo do tempo, estudos revelaram que muitos pacientes infectados pelo coronavírus desenvolveram doenças cardiovasculares, tais como miocardite, lesão cardíaca aguda, arritmias, tromboembolismo entre outros (Gerstein *et al.*, 2020).

A miocardite é uma patologia de etiologia diversa que, devido a um infiltrado no miocárdio, há a liberação de mediadores agressivos ao miócito, provocando a necrose e perda da estrutura miocárdica (Narula & McNamara, 2005).

A depender do cenário e histórico clínico do paciente, a miocardite pode gerar consequências que irão variar entre insuficiência cardíaca, cardiomiopatia, necessidade de assistência circulatória mecânica, aplicação de marca passo ou até mesmo transplante cardíaco (Montera *et al.*, 2013).

Os frequentes relatos de miocardite após a infecção por SARS-CoV-2 têm se tornado um tema de extrema relevância. Isso se relaciona, principalmente, com o fato de pacientes com quadro sugestivos de injúria miocárdica estarem associados a uma maior necessidade de cuidados, bem como mortalidade intra-hospitalar, sendo de interesse no contexto de saúde pública (Yokoo *et al.*, 2020).

Diante do atual cenário pandêmico, permeado por mudanças e desafios, a investigação por informações sobre a COVID-19 se torna um estudo progressivo em busca de respostas para as possíveis repercussões clínicas da doença, dentre elas, a miocardite. Dessa forma, compreender sua causalidade e incidência em pacientes adultos é fundamental para possibilitar a elaboração de perspectivas diagnósticas e terapêuticas de alta relevância em escala mundial.

2. Metodologia

O presente artigo foi elaborado na formatação de uma Revisão Sistemática, a qual é fundamentada na pesquisa de dados já disponíveis na literatura, a fim de reunir, avaliar e selecionar informações de um conjunto de estudos com o intuito de aprimorar o conhecimento existente sobre determinado assunto, de forma a ajudar na prática clínica e de pesquisa dos profissionais (Sampaio & Mancini, 2007). Sendo abordada neste trabalho a miocardite em pacientes adultos pós-COVID, através da pergunta norteadora: "Qual a incidência e a causalidade da miocardite em pacientes adultos pós-covid?".

Para o seguimento da pesquisa, foram utilizadas bases de dados eletrônicas com pesquisa direcionada por descritores e por filtros aplicados, critérios para inclusão e exclusão dos artigos e análise dos títulos e resumos. As bases de dados foram a Scientific Electronic Library Online (SciELO) e a U.S. National Library of Medicine (PubMed). Em ambas as plataformas a busca foi feita por meio dos descritores ("*Myocarditis*") AND ("*COVID-19*") AND NOT ("*Vaccine*"). Os descritores ("*Myocarditis*") e ("*COVID-19*") foram combinados pelos operadores booleanos AND, enquanto que o descritor ("*Vaccine*") foi combinado pelo operador booleano AND NOT, uma vez que essa relação não é objetivo do presente estudo.

Na plataforma PubMed, o filtro aplicado na categoria de disponibilidade do texto foi "free full text", na categoria de tipo de texto foram incluídos "meta-analysis" e "systematic review" e na categoria de idiomas, "portuguese", "english" e "spanish". Na plataforma SciELO, os filtros aplicados na categoria de tipo de literatura foram "artigo" e "artigo de revisão" e na categoria de áreas temáticas, "ciências da saúde".

Os critérios de exclusão na análise dos artigos encontrados foram faixa etária pediátrica, pesquisa direcionada a atletas, abordagem não direcionada à miocardite e artigos anteriores a 2020.

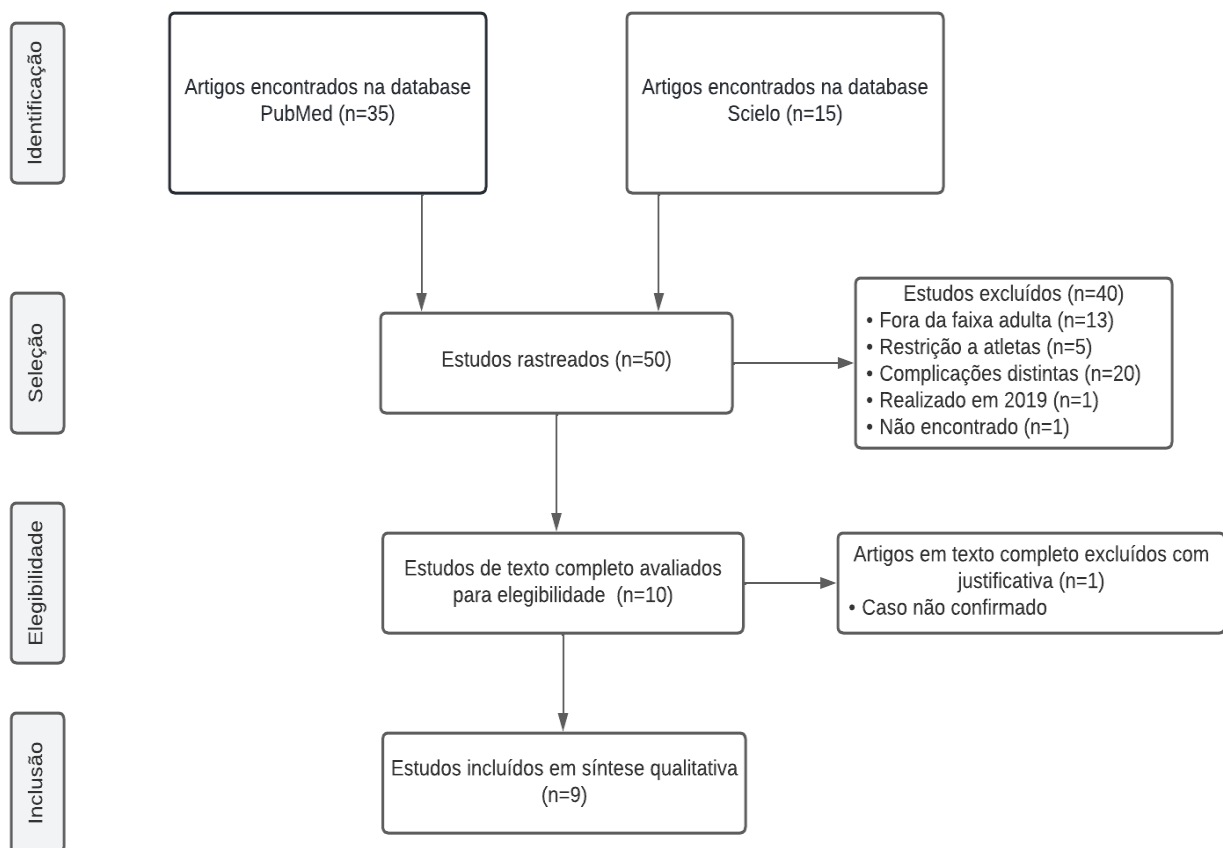
A seleção dos artigos foi realizada pelos integrantes da pesquisa, assim como a análise e interpretação dos resultados, os quais serão discutidos no presente trabalho.

3. Resultados e Discussão

Na plataforma PubMed, foram encontrados 35 resultados entre os anos de 2020 e 2022. Na plataforma Scielo, foram demonstrados 15 resultados nesse mesmo período de tempo. No total, 50 artigos foram selecionados.

Após a leitura dos resumos dos 50 trabalhos, 40 (80%) foram descartados. Desses, 13 artigos (26%) foram excluídos por não se enquadrarem na faixa etária adulta, 5 (10%) por restringirem a pesquisa à população de atletas, 20 (40%) por abordarem complicações distintas da miocardite, 1 (2%) por ter sido realizado em 2019 e 1 (2%) por não ter sido encontrado. Dessa forma, conforme demonstrado na Figura 1, foram selecionados 10 artigos (20%) para a leitura integral. Após a leitura do texto completo dos 9 artigos selecionados, 1 (2%) foi excluído por abordar dados referentes a casos não confirmados de miocardite pós-COVID. O projeto de pesquisa foi construído, pois, a partir de 9 (18%) trabalhos.

Figura 1 - Fluxograma da amostra final.



Fonte: Autores (2022).

Os dados coletados pelos revisores foram título, autor, língua e ano de publicação, como disposto no Quadro 1.

Quadro 1 - Artigos selecionados.

Título	Autor	Língua	Ano de publicação	Tipo de estudo
Immunomodulating Therapies in Acute Myocarditis and Recurrent/Acute Pericarditis.	AMMIRATI, Enrico et al.	Inglês	2022	Revisão sistemática
Practical Approach to Acute Coronary Syndrome in Patients with COVID-19.	AZEVEDO, Rafael Bellotti et al.	Inglês	2020	Revisão sistemática
COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges.	CASTIELLO, Teresa et al.	Inglês	2021	Revisão sistemática
CORONAVIRUS–COVID 19: Más allá de la enfermedad pulmonar, qué es y qué sabemos del vínculo con el sistema cardiovascular.	DE LEÓN, Juan David López-Ponce et al.	Espanhol	2020	Revisão sistemática
COVID-19 associated myocarditis: A systematic review. .	HAUSSNER, William et al.	Inglês	2022	Revisão sistemática
COVID-19 Infection and Myocarditis: A State-of-the-Art Systematic Review.	JAIWAL, Vikash et al.	Inglês	2021	Revisão sistemática
Corticosteroid therapy in management of myocarditis associated with COVID-19; a systematic review of current evidence.	KAMARULLAH, William et al.	Inglês	2021	Revisão sistemática
A systematic review of COVID-19 and myocarditis.	KARIYANNA, Pramod Theetha et al.	Inglês	2020	Revisão sistemática
Systematic review of COVID-19 related myocarditis: insights on management and outcome.	SAWALHA, Khalid et al.	Inglês	2021	Revisão sistemática

Fonte: Autores (2022).

Os resultados referentes a cada estudo foram dispostos no Quadro 2. Dois revisores independentes avaliaram e classificaram os artigos de acordo com a causalidade, a incidência, o perfil do paciente, as comorbidades, o tratamento instituído e a evolução clínica relatados em cada um dos trabalhos. Os dados das publicações foram extraídos e inseridos no quadro por meio do Excel para análise pelos revisores.

Quadro 2 - Resultados dos estudos.

Autores	Causalidade	Incidência	Perfil do paciente	Comorbidades	Tratamento instituído	Evolução clínica
AMMIRATI, Enrico et al.	Reação imunomediada entre antígenos virais e cardíacos que gera inflamação sistêmica	0,12%	Dado indisponível	Dado indisponível	AINEs e corticosteróides para pacientes com miocardite aguda, terapias imunossupressoras em casos mais graves em casos mais graves	Mortalidade com corticosteróides (15%), mortalidade sem usar corticosteróides (34%)
AZEVEDO, Rafael Bellotti et al.	Inflamação sistêmica derivada da interação do SARS-CoV-2 com o sistema renina-angiotensina-aldosterona	Dado indisponível	Sexo: Dado indisponível Idade: Faixa etária mais avançada	Cardiopatia prévia e/ou fatores de risco cardiovascular	Dado indisponível	Dado indisponível
CASTIELLO, Teresa et al.	Papel direto do receptor ECA-2 e resposta hiperimune	Dado indisponível	Sexo: Masculino (76%) Idade: Média de 45 anos	55% com comorbidades: HAS (23%), obesidade (7,8%), DM tipo 2 (7,8%), asma (7,8%), DM tipo 1 (2,6%), TR (2,6%), FA (2,6%), DRC (2,6%), CA de mama (2,6%), AVE (2,6%), parto há um mês (2,6%), depressão (2,6%), tabagista (2,6%), sarcoidose (2,6%), ML (2,6%), DAC (2,6%), epilepsia (2,6%)	Hidroxicloroquina (26%), lopinavir-ritonavir (7,8%), tocilizumabe (10,5), antibacterianos (36%), esteróides (34%) e medicamentos para IC (36%), anticoagulantes (21%)	Alta hospitalar (73%), óbitos (13%)
DE LEÓN, Juan David López-Ponce et al.	Tratamento com antimaláricos, que pode gerar lesões miocárdicas	Dado indisponível	Sexo: Dado indisponível Idade: Média de 42 anos	Dado indisponível	Corticóides, imunoglobulina, drogas vasopressoras e diuréticos	Dado indisponível
HAUSSNER, William et al.	Dado indisponível	Dado indisponível	Sexo: Dado indisponível Idade: Média de 56,3 anos	Hipertensão (41,4%), obesidade (9,8%), DM (17,6%) e asma/DPOC (4%)	Terapia e cuidados intensivos isolados (43.1%), drogas vasopressoras ou inotrópicos (31,3%), esteróides (19.6%) e antivirais (7.8%)	Necessidade de internação (100%), gravemente doentes (54%), óbitos (14%)

Continua

JAISWAL, Vikash et al.	Infecção dos cardiomiócitos pelo SARS-CoV-2 através dos receptores ECA-2, levando a resposta inflamatória seguida de apoptose e então a liberação de antígenos virais e cardíacos e citocinas	Dado indisponível	Sexo: Masculino Idade: Média de 45 anos	HAS (51.7%), DM tipo 2 (46.4%), comorbidade cardíaca (14.6%), hiperlipidemia (3.4%), obesidade (2.8%), AVE isquêmico (1.1%), asma (1.1%), hipotireoidismo (1.1%), tabagismo (1.1%), neoplasia (1.1%), sarcoidose (0.6%), epilepsia (0.6%), EM (0.6%), tuberculose (0.6%), enxaqueca (0.6%), espondilite (0.6%), TR (0.6%) e AS (0.6%)	Azitromicina (25.5%), hidroxicloroquina (24.9%), metilprednisona/esteroides (8.5%), norepinefrina (6%), dobutamina (4.3%), tocilizumabe (3.6%), remdesivir (0.6%), hidrocortisona (5.5%), metilprednisolona (89%) e prednisolona (5.5%)	Óbitos (31,8%), necessidade de terapia intensiva (3,5%)
KAMARULLAH, William et al.	Interação do Sars-CoV-2 com os receptores da ECA-2 presentes nas células endoteliais	Dado indisponível	Sexo: Sem predominância Idade: Média de 47,8 anos (de 18-69 anos)	HAS (2 casos), insuficiência cardíaca (1 caso) e diabetes mellitus tipo 1 (1 caso)	Metilprednisolona (89%), hidrocortisona (5,5%) e prednisolona (5,5%) associados a antibacterianos (67%), hidroxicloroquina (50%), imunoglobulinas (38%), drogas antivirais (27%), imunomoduladores (27%) e colchicina (22%)	Mortalidade relacionada ao tratamento de corticosteróides relatou sobrevivência de 75%
KARIYANNA, Prמוד Theetha et al.	Interação de alta afinidade do Sars-CoV-2 com os receptores da ECA-2, que estão amplamente distribuídos, principalmente nos pulmões e no coração	1% a 5%	Sexo: Sem predominância Idade: Média de 51,8 anos (21-69 anos)	Dado indisponível	Corticosteróides (75%), lopinavir-ritonavir (62,5%), vasopressores e inotrópicos (50%), terapia única com hidroxicloroquina, imunoglobulina, piperacillin-tazobactam e oxigenação por membrana extracorpórea (37,5% cada)	1 morte não relacionada à miocardite em um grupo de 11 indivíduos analisados
SAWALHA, Khalid et al.	Ligação do Sars-CoV-2 com os receptores ECA-2, gerando resposta desregulada das células T	Dado indisponível	Sexo: Masculino (58%) Idade: Média de 50,4 anos	Sem comorbidades (50%), HAS (33%)	Dado indisponível	Dado indisponível

Legenda: AINES = Anti-inflamatórios não esteroidais; AS = Apneia do sono; AVE = Acidente vascular encefálico; CA = Câncer; DAC = Doença arterial coronariana; DM = Diabetes mellitus; DPOC = Doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC = Doença renal crônica; ECA = Enzima conversora de angiotensina; EM = Esclerose múltipla; FA = Fibrilação atrial; HAS = Hipertensão arterial sistêmica; IC Insuficiência cardíaca; ML = Miocardite linfocítica; TR = Transplante renal. Fonte: Autores (2022)

Causalidade

Dentre os 9 artigos selecionados para a pesquisa, 1 (11,1%) não discutiu a causalidade relativa à miocardite pós-COVID-19 (Haussner *et al.*, 2022), ao passo que 8 (88,8%) o fizeram (Ammirati *et al.*, 2022; Azevedo *et al.*, 2020; Castiello *et al.*, 2021; De León *et al.*, 2020; Jaiswal *et al.*, 2021; Kamarullah *et al.*, 2021; Kariyanna *et al.*, 2020; Sawalha *et al.*, 2021).

Levando em consideração que alguns dos artigos abordaram mais de uma causalidade, 7 indicaram que a etiologia estaria associada à afinidade elevada do Sars-CoV-2 com os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), os quais estão abundantemente distribuídos na membrana de células epiteliais, como as do coração, fator este desencadeante de resposta hiperimune.

Esse mecanismo consiste em o SARS-CoV-2 adentrar no organismo do hospedeiro por meio da ligação ao receptor da ECA-2, o que regula de forma positiva a resposta do receptor, podendo levar, ocasionalmente, à apoptose e à liberação de antígenos virais e cardíacos – ou seja, desencadeamento de reações imunomediadas pelo vírus. Quando esses antígenos se fixam às células apresentadoras de antígenos (APCs), promovem a liberação de interleucinas (IL1, IL6, IL12, TNF-alfa), as quais, quando apresentadas às células T CD4+ auxiliares, células T CD8+ e células B, levam a uma reação de anticorpos virais específicos (Ammirati *et al.*, 2022; Azevedo *et al.*, 2020; Castiello *et al.*, 2021; Jaiswal *et al.*, 2021; Kamarullah *et al.*, 2021; Kariyanna *et al.*, 2020; Sawalha *et al.*, 2021).

1 artigo apontou como causalidade o uso de antimaláricos para o tratamento de COVID-19, visto que tais medicamentos podem gerar lesões miocárdicas ou transtornos da condução, como prolongamento do intervalo QT e arritmias *torsade de pointes* (De León *et al.*, 2020).

Sendo assim, é evidente que existe unanimidade acerca dos mecanismos relativos à lesão miocárdica que conduz à miocardite pós-COVID-19 em uma grande parcela dos trabalhos. Em 77,7% dos artigos (Ammirati *et al.*, 2022; Azevedo *et al.*, 2020; Castiello *et al.*, 2021; Jaiswal *et al.*, 2021; Kamarullah *et al.*, 2021; Kariyanna *et al.*, 2020; Sawalha *et al.*, 2021) houve ênfase na interação do vírus com os receptores da ECA-2 com consequente resposta hiperimune. Nos demais trabalhos não houve concordância entre as causalidades da miocardite pós-COVID-19.

Incidência

Na literatura, por ainda se tratar de um fenômeno muito recente, os números correspondentes à incidência da miocardite em pacientes pós-COVID variam de acordo com cada autor. Segundo Kariyanna *et al.* (2020), os números variam entre 1% a 5% dos pacientes, e segundo Ammirati *et al.* (2022), a incidência corresponde a 0,12% dos pacientes. Faz-se necessário um estudo mais aprofundado acerca do assunto para uma determinação precisa dos valores correspondentes à incidência.

Perfil do paciente e comorbidades

Em uma primeira análise dos artigos, é possível começar a traçar o perfil dos pacientes mais acometidos pela miocardite pós-COVID. Dentre os nove selecionados, Kamarullah *et al.* (2021) e Kariyanna *et al.* (2020) abordam que homens e mulheres foram igualmente afetados. Em contrapartida, outros estudos evidenciaram o paciente característico da miocardite como sendo do sexo masculino (Castiello *et al.*, 2021; Jaiswal *et al.*, 2021; Sawalha *et al.*, 2021).

Ainda relacionado ao perfil do paciente, a idade é um fator importante de análise. Entre os que apresentaram esse dado, Azevedo *et al.* (2020) destaca que idades mais avançadas possuem uma maior probabilidade de desenvolver a miocardite.

Com base na mesma variante, outros autores apresentam a faixa etária entre 40 e 60 anos como aquela com maior predominância entre os casos. Isso pode ser observado ao analisar as médias das idades apresentadas: Castiello *et al.* (2021) explicita uma média de 45 anos, sendo 26% dos casos descritos em seu artigo da faixa etária entre 40 e 50 anos, assim como Kamarullah *et al.* (2021), que possui uma média de aproximadamente 48 anos entre os casos apresentados. Haussner *et al.*

(2022), Jaiswal *et al.* (2021), Kariyanna *et al.* (2020) e Sawalha *et al.* (2021) possuem faixas etárias médias próximas, que variam entre 50 anos e 57 anos.

De acordo com a leitura dos 9 artigos selecionados, 6 artigos relataram com destaque a presença de duas comorbidades principais em pacientes com miocardite associada à COVID-19, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes (Azevedo *et al.*, 2020; Castiello *et al.*, 2021; Haussner *et al.*, 2022; Jaiswal *et al.*, 2021; Kamarullah *et al.*, 2021; Sawalha *et al.*, 2021).

De acordo com Azevedo *et al.* (2020) a partir de uma perspectiva fisiopatológica, pacientes com hipertensão e diabetes apresentam maiores níveis de inflamação. Isso implica no aumento do risco de complicações cardiovasculares, dentre elas, a miocardite, por causa da exacerbação do desenvolvimento da hiperatividade imunológica diante de inflamação sistêmica preexistente à infecção por SARS-CoV-2.

Ademais, pacientes com cardiopatias prévias, como doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e doenças cerebrovasculares, foram descritos em 4 artigos (Azevedo *et al.*, 2020; Castiello *et al.*, 2021; Jaiswal *et al.*, 2021; Kamarullah *et al.*, 2021).

Os pacientes com miocardite pós-COVID-19 apresentaram fatores de risco semelhantes aos acometidos por COVID-19 grave, associados à idade avançada e comorbidades que incluem diabetes, doenças cardiovasculares e doenças respiratórias. Cerca de 50% dos pacientes com COVID-19 grave tinham pelo menos um desses fatores de risco, assim como 58% dos pacientes com miocardite associada à COVID-19 apresentavam pelo menos uma das seguintes comorbidades: hipertensão, diabetes, obesidade e asma/DPOC (Haussner *et al.*, 2022).

No entanto, 3 artigos não apresentaram dados sobre comorbidades, seja por não mencionar, seja por não especificar o tipo de acometimento do paciente (Ammirati *et al.*, 2022; De León *et al.*, 2020; Kariyanna *et al.*, 2020).

Esse cenário indica a necessidade da realização de estudos epidemiológicos que estabeleçam uma relação entre os fatores para possibilitar a identificação do perfil dos pacientes adultos acometidos por miocardites pós-COVID-19.

Tratamento

Apesar de não haver diretrizes acerca da intervenção terapêutica para o manejo da miocardite pós-COVID, os corticosteróides foram descritos como tratamento instituído em todos os estudos que abordaram medidas terapêuticas, o equivalente a 77,7% de todos os artigos (Ammirati *et al.*, 2022; Castiello *et al.*, 2021; De León *et al.*, 2020; Haussner *et al.*, 2022; Jaiswal *et al.*, 2021; Kamarullah *et al.*, 2021; Kariyanna *et al.*, 2020). Dentre esses fármacos, metilprednisolona, prednisolona e hidrocortisona foram os mais utilizados - administrados majoritariamente por via intravenosa, em um esquema de 1 a 14 dias (Kamarullah *et al.*, 2021; Kariyanna *et al.*, 2020).

A justificativa para a instituição de corticosteróides na terapêutica se baseia na propriedade imunossupressora, que permite a diminuição da concentração de células e mediadores inflamatórios e, pois, a atenuação da resposta imune sobre o tecido cardíaco (Kamarullah *et al.*, 2021).

Essa classe farmacológica, no entanto, foi vinculada ao aumento da mortalidade e do tempo de internamento de pacientes infectados com o vírus da família *Coronaviridae* (Kariyanna *et al.*, 2020). Por outro lado, quando associados a outras drogas - principalmente antivirais -, os corticosteróides se mostram benéficos, pois limitam o prejuízo da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e contribuem para a diminuição da mortalidade e para a melhora clínica de pacientes com miocardite relacionada à COVID-19 (Haussner *et al.*, 2022; Kariyanna *et al.*, 2020).

Nos casos de miocardite fulminante decorrente da infecção pelo Sars-CoV-2 em que corticosteróides foram instituídos como terapêutica, houve evolução clínica positiva, inclusive dentre os pacientes com comorbidades como HAS, IC e DM tipo I. A metilprednisolona por via intravenosa foi a principal droga implementada nesses estudos, mas a prednisolona por via oral também demonstrou resultados significativos (Kamarullah *et al.*, 2021).

A administração de imunoglobulina humana foi referenciada em 55,5% de todos os trabalhos (Castiello *et al.*, 2021; De León *et al.*, 2020; Jaiswal *et al.*, 2021; Kamarullah *et al.*, 2021; Kariyanna *et al.*, 2020). O tocilizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado, foi a imunoglobulina de maior recorrência, cujo emprego teve o fito de diminuir a tempestade de citocinas produzida pela reação inflamatória (Castiello *et al.*, 2021).

Drogas de interrupção da replicação e da liberação viral das células infectadas também foram mencionados em 55,5% dos estudos, muitas vezes em associação a outras alternativas terapêuticas (Castiello *et al.*, 2021; Haussner *et al.*, 2022; Jaiswal *et al.*, 2021; Kamarullah *et al.*, 2021; Kariyanna *et al.*, 2020). Pacientes com a presença do Sars-CoV-2 nos cardiomiócitos apresentaram resposta significativa à medida (Castiello *et al.*, 2021). O antirretroviral lopinavir-ritonavir foi mencionado em 22,2% dos trabalhos, ao passo que o antiviral remdesivir foi descrito como medida terapêutica em 11,1% (Castiello *et al.*, 2021; Kariyanna *et al.*, 2020). As demais publicações (22,2%) não especificaram a droga administrada.

Dentre os estudos, 44,4% descreveram a instituição de drogas vasopressoras e inotrópicas mediante quadros de insuficiência cardíaca decorrentes da miocardite (Castiello *et al.*, 2021; De León *et al.*, 2020; Haussner *et al.*, 2022; Kariyanna *et al.*, 2020). Os pacientes com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo preservada acometidos pela forma aguda da miocardite foram somente orientados a não praticarem atividades físicas de grande intensidade de 3 a 6 meses após a infecção pelo Sars-CoV-2. Para aqueles que apresentavam redução da fração de ejeção maior que 50%, no entanto, também se fez necessário o tratamento para a insuficiência cardíaca (Ammirati *et al.*, 2022).

A hidroxicloroquina foi descrita como tratamento instituído em 44,4% dos artigos. (Castiello *et al.*, 2021; Jaiswal *et al.*, 2021; Kamarullah *et al.*, 2021; Kariyanna *et al.*, 2020). A droga, entretanto, foi administrada de forma empírica, muitas vezes em associação a antivirais (Castiello *et al.*, 2021). Antibacterianos também foram citados como terapêuticas nos mesmos trabalhos, o equivalente a 44,4% do total (Castiello *et al.*, 2021; Jaiswal *et al.*, 2021; Kamarullah *et al.*, 2021; Kariyanna *et al.*, 2020). Em Kariyanna *et al.* (2020), a piperacilina-tazobactam, um β -lactâmico em associação a um inibidor de β -lactamases, foi descrito como tratamento único.

Além das descritas, outras alternativas terapêuticas - como anticoagulantes, colchicina e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) - foram empregadas, mas em bem menores proporções e em poucos casos clínicos.

Os dados presentes na literatura demonstram, pois, que o manejo da miocardite pós-COVID está baseado em múltiplas abordagens, determinadas a partir das limitações da resposta imunológica exagerada e das complicações referentes ao processo inflamatório do músculo cardíaco.

Evolução

Embora estudos sobre miocardite em pacientes pós-COVID ainda sejam recentes, pode-se estudar a evolução dos pacientes abordada em 6 artigos desta revisão (Ammirati *et al.*, 2022; Castiello *et al.*, 2021; Haussner *et al.*, 2022; Jaiswal *et al.*, 2021; Kamarullah *et al.*, 2021; Kariyanna *et al.*, 2020).

Haussner *et al.* (2022) traz dados que informam necessidade de internação para todos os pacientes com miocardite associada a COVID-19, dos quais 54% estavam gravemente doentes, mostrando a alta morbidade da doença. Também traz dados que afirmam o aumento da mortalidade do COVID-19, em sua forma não grave, quando esse é associado à miocardite, que de 0,8 a 3% passa a ser 14%. Segundo Ammirati *et al.*, (2022), os casos de associação de miocardite pós-COVID podem ser somados com uma pneumonia ou podem ter a afecção cardíaca isolada. O mesmo artigo afirma que pode ocorrer afecção pericárdica associada à inflamação do miocárdio.

Nos casos mais severos da doença em questão, a qual se apresenta como miocardite fulminante, é necessário a realização de uma biópsia endomiocárdica para diferenciar a miocardite da cardiomiopatia induzida por sepse, especialmente em pacientes com hiperinflamação (Ammirati *et al.*, 2022).

Outro aspecto importante de ser observado é que existem casos de surgimento da miocardite após um tempo considerável da infecção pelo SARS-COV-2, nos quais os pacientes apresentam anticorpos para a doença e histórico recente de adoecimento pelo vírus em questão (Ammirati *et al.*, 2022).

De 38 pacientes analisados em um estudo, 28 (73%) evoluíram para a cura, 5 (13%) vieram a óbito e outros 5 (13%) não tiveram evolução especificada (Castiello *et al.*, 2021). Enquanto outro artigo trouxe resultados de 85 pacientes, dos quais 55 (64,7%) sobreviveram, 27 (31,8%) faleceram e 3 (3,5%) ainda estavam em terapia intensiva até o último acompanhamento (Jaiswal *et al.*, 2021). Além disso, Kariyanna *et al.* (2020) apresenta resultados de 1 morte não relacionada à miocardite em um grupo de 11 indivíduos analisados e alega que, nos outros artigos analisados no estudo, os pacientes evoluíram para recuperação ou para nenhuma nova deterioração pela doença. Tais dados evidenciam uma mortalidade significativa nesses pacientes.

Outros artigos relacionaram a mortalidade com a realização de tratamento com corticosteróides, não reportando os dados de óbito e cura sem a associação do uso desses fármacos. Um apresentou mortalidade de 15% usando corticosteróides em 34% dos casos (Ammirati *et al.*, 2022) e em outro foi relatada a sobrevivência de 75% dos pacientes, sendo as mortes relacionadas com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e falência de órgãos múltiplos (Kamarullah *et al.*, 2021).

Não foram encontrados dados suficientes para evidenciar sequelas adquiridas após miocardite pós-COVID, porém pacientes com exames cardiológicos consistentes com o diagnóstico de miocardite precisam de acompanhamento médico após cura, pois existem casos de alteração cardíaca, como na fração de ejeção do ventrículo esquerdo já citada (Ammirati *et al.*, 2022). Tais dados mostram que os danos posteriores à essa doença cardíaca após infecção por SARS-COV-2 existem e necessitam de atenção.

4. Conclusão

Os dados disponíveis relacionados à miocardite em pacientes adultos após a infecção por COVID-19 não permitem uma conclusão efetiva acerca de sua causalidade e incidência, uma vez que a temática ainda é considerada recente e controversa em decorrência da prematuridade das pesquisas e da investigação clínica. Almejando uma continuidade da coleta de dados em trabalhos futuros, pois, faz-se necessário o aprofundamento acerca da triagem de infecções respiratórias prévias, principalmente pelo SARS-COV-2, em pacientes com miocardite, assim como o detalhamento acerca do manejo terapêutico mais efetivo de acordo com o quadro clínico. Com essas propostas, pode-se, também, realizar o estudo com a evolução da COVID-19, da causalidade e da fisiopatologia da miocardite após tal infecção, além de investigar e detalhar o perfil dos pacientes mais acometidos pelo quadro.

Referências

- Ammirati, E., Bizzi, E., Veronese, G., Groh, M., Van de Heyning, M.C., Lehtonen, J., de Chambrun, P. M., Cereda, A., Picchi, C., Trotta, L., Moslehi, J. J., & Brucato, A. (2022). Immunomodulating Therapies in Acute Myocarditis and Recurrent/Acute Pericarditis. *Frontiers in medicine*, 9.
- Askin, L., Tanrıverdi, O., & Askin, H. S. (2020). O efeito da doença de coronavírus 2019 nas doenças cardiovasculares. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 114, 817-822.
- Azevedo, R. B., Botelho, B. G., Hollanda, J. V. G. D., Ferreira, L. V. L., Andrade, L. Z. J. D., Oei, S. S. M. L., & Muxfeldt, E. S. (2021). Practical Approach to Acute Coronary Syndrome in Patients with COVID-19. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 34, 89-98.
- Castiello, T., Georgiopoulos, G., Finocchiaro, G., Claudia, M., Gianatti, A., Delialis, D., & Prasad, S. (2021). COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart failure reviews*, 1-11.
- de León, J. D. L. P., Cárdenas-Marín, P. A., Giraldo-González, G. C., & Herrera-Escandón, Á. (2020). Coronavirus–COVID 19: Más allá de la enfermedad pulmonar, qué es y qué sabemos del vínculo con el sistema cardiovascular. *Revista Colombiana de cardiología*, 27(3), 142-152.
- Donnelly, C. A., Malik, M. R., Elkholy, A., Cauchemez, S., & Van Kerkhove, M. D. (2019). Worldwide reduction in MERS cases and deaths since 2016. *Emerging infectious diseases*, 25(9), 1758.

- Gerstein, N. S., Venkataramani, R., Goumas, A. M., Chapman, N. N., & Deriy, L. (2020, December). <? covid19?> COVID-19-Related Cardiovascular Disease and Practical Considerations for Perioperative Clinicians. In *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* (Vol. 24, No. 4, pp. 293-303). Sage CA: Los Angeles, CA: SAGE Publications.
- Giannis, D., Ziogas, I. A., & Gianni, P. (2020). Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology*, *127*, 104362.
- Haussner, W., DeRosa, A. P., Haussner, D., Tran, J., Torres-Lavoro, J., Kamler, J., & Shah, K. (2022). COVID-19 associated myocarditis: A systematic review. *The American Journal of Emergency Medicine*, *51*, 150-155.
- Jaiswal, V., Sarfraz, Z., Sarfraz, A., Mukherjee, D., Batra, N., Hitawala, G., & Chaudhary, G. (2021). COVID-19 infection and myocarditis: a state-of-the-art systematic review. *Journal of Primary Care & Community Health*, *12*, 21501327211056800.
- Kamarullah, W., Josephine, C. M., Multazam, R. B., & Nawing, A. G. (2021). Corticosteroid therapy in management of myocarditis associated with COVID-19; a systematic review of current evidence. *Archives of academic emergency medicine*, *9*(1).
- Kariyanna, P. T., Sutarjono, B., Grewal, E., Singh, K. P., Aurora, L., Smith, L., & McFarlane, I. M. (2020). A systematic review of COVID-19 and myocarditis. *American journal of medical case reports*, *8*(9), 299.
- Lemos, A. (2020). Covid-19: Guia prático de infectologia. *Barueri: Editora Manole*.
- Montera, M. W., Mesquita, E. T., Colafranceschi, A. S., Oliveira Jr, A. C. D., Rabischoffsky, A., Ianni, B. M., & Salles, V. A. (2013). I Diretriz brasileira de miocardites e pericardites. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, *100*, 01-36.
- Narula, N., & McNamara, D. M. (2005). Endomyocardial biopsy and natural history of myocarditis. *Heart Failure Clinics*, *1*(3), 391-406.
- Pereira, M. D., Pereira, M. D., Costa, C. F. T., dos Santos, C. K. A., & Dantas, E. H. M. (2020). Aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos da COVID-19. *Journal of Health & Biological Sciences*, *8*(1), 1-8.
- Sampaio, R. F., & Mancini, M. C. (2007). Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, *11*, 83-89.
- Sawalha, K., Abozenah, M., Kadado, A. J., Battisha, A., Al-Akchar, M., Salerno, C., & Islam, A. M. (2021). Systematic review of COVID-19 related myocarditis: insights on management and outcome. *Cardiovascular Revascularization Medicine*, *23*, 107-113.
- de Souza, L. C., da Silva, T. O., da Silva Pinheiro, A. R., & dos Santos, F. D. S. (2021). SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2: uma revisão narrativa dos principais Coronavírus do século. *Brazilian Journal of Health Review*, *4*(1), 1419-1439.
- World Health Organization (2022). COVID-19 *Dashboard*.
- World Health Organization. (2020). *Coronavirus disease (COVID-19)*.
- World Health Organization. (2004). *WHO guidelines for the global surveillance of severe acute respiratory syndrome (SARS)*.
- Yokoo, P., Fonseca, E. K. U. N., Sasdelli Neto, R., Ishikawa, W. Y., Silva, M. M. A., Yanata, E., & Szarf, G. (2020). COVID-19 myocarditis: a case report. *Einstein (São Paulo)*, *18*.