

TÓPICO DE REVISÃO SEMANAL DO JACC

Evidências patológicas para o SARS-CoV-2 como causa de miocardite



Tópico de Revisão Semanal do JACC

Rika Kawakami, MD,^{a,*} Atsushi Sakamoto, MD,^{a,*} Kenji Kawai, MD,^a Andrea Gianatti, MD,^b Dario Pellegrini, MD,^b Ahmed Nasr, MD,^b Bob Kutys, PA,^a Liang Guo, PHD,^a Anne Cornelissen, MD,^a Masayuki Mori, MD,^a Yu Sato, MD,^a Irene Pescetelli, MD,^b Matteo Brivio, MD,^b Maria Romero, MD,^a Giulio Guagliumi, MD,^b Renu Virmani, MD,^a Aloke V. Finn, MD^{a,c}

RESUMO

Para investigar se a miocardite induzida pelo coronavírus 2 causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) constitui um mecanismo importante de injúria cardíaca, uma revisão dos dados publicados foi conduzida, adicionando-se a experiência dos autores a partir de exames de autópsia de 16 pacientes que morreram de infecção por SARS-CoV-2. A miocardite é um diagnóstico patológico incomum que ocorre em 4,5% de casos altamente selecionados submetidos a autópsia ou biópsia endomiocárdica. Embora o vírus detectável pela reação em cadeia da polimerase possa ser encontrado nos pulmões da maioria dos indivíduos infectados com a doença do coronavírus 2019 (COVID-19) em nosso próprio registro de autópsias, em apenas dois casos o vírus foi detectado no coração. Deve-se considerar que a inflamação miocárdica isolada causada por macrófagos e células T pode ser observada em mortes não infecciosas e casos de COVID-19, mas a extensão de cada inflamação é diferente, e, em nenhum dos casos, esses achados representam miocardite clinicamente relevante. Devido à sua frequência extremamente baixa e às implicações terapêuticas obscuras, os autores não defendem o uso de biópsia endomiocárdica para diagnosticar miocardite no contexto da COVID-19. (J Am Coll Cardiol 2021;77:314-25) © 2021 pela American College of Cardiology Foundation.

A infecção pelo coronavírus 2 causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) confere risco significativo de morbimortalidade. Dados epidemiológicos anteriores sugerem que aproximadamente 20% dos pacientes hospitalizados apresentam evidências de injúria cardíaca, conforme indicado por níveis elevados de troponinas de alta sensibilidade (hs-cTnI) (1). Em um estudo no qual a troponina I foi medida em até 24 horas após a internação para avaliar o dano cardíaco, 36% dos pacientes apresentaram concentrações elevadas de troponina I. Após o ajuste para gravidade da doença e diferenças relevantes dos fatores de risco, mesmo pequenas

quantidades de injúria miocárdica foram associadas ao aumento da mortalidade (2). No entanto, muito permanece desconhecido sobre a natureza da injúria miocárdica em pacientes com a doença do coronavírus 2019 (COVID-19). Na ausência de doença coronariana epicárdica obstrutiva, mas com evidências de injúria miocárdica (definida como troponina positiva com ou sem anormalidades da mobilidade da parede), os médicos costumam usar como padrão o diagnóstico de miocardite como causa subjacente baseando-se em dados como marcadores clínicos e de imagem de injúria do miócito. De fato, a maioria dos casos publicados de miocardite presumida induzida por infecção por



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDepartamento de Patologia Cardiovascular, CVPPath Institute, Inc. Gaithersburg, Maryland, EUA; ^bDepartamento de Medicina, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Itália; e ^cDepartamento de Medicina, University of Maryland, Baltimore, Maryland, EUA. *Os Drs. Kawakami e Sakamoto contribuíram igualmente para este artigo.

Os autores atestam que estão em conformidade com os comitês de estudos humanos e regulamentos de bem-estar animal das instituições a que estão vinculados e com as diretrizes da agência norte-americana *Food and Drug Administration*, incluindo o consentimento dos pacientes quando apropriado. Para obter mais informações, acesse o [Author Center](#).

Manuscrito recebido em 29 de outubro de 2020; manuscrito revisado em 16 de novembro de 2020 e aceito em 17 de novembro de 2020.

**ABREVIATURAS
E ACRÔNIMOS****BEM** = biópsia endomiocárdica**IMCSST** = infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST**RMC** = ressonância magnética cardíaca**SARS-CoV-2** = coronavírus 2 causador da síndrome respiratória aguda grave

COVID-19 foi baseada nos níveis de troponina no sangue ou ressonância magnética cardíaca (RMC) sem diagnóstico de tecido (3-5). No entanto, as evidências diretas de miocardite no contexto do SARS-CoV-2 permanecem muito limitadas (6,7). Uma compreensão completa da patogênese da injúria cardíaca no contexto da infecção por COVID-19 é essencial para o desenvolvimento de tratamentos apropriados.

FISIOPATOLOGIA DA INFECÇÃO/INJÚRIA DO MIÓCITO INDUZIDA POR COVID-19

A miocardite aguda é uma doença com evolução e apresentação clínica variável, sendo um dos diagnósticos mais desafiadores da cardiologia. Considera-se a hipótese de que vários mecanismos estejam envolvidos na patogênese da miocardite induzida por COVID-19. Até o momento, há pouquíssimas evidências que apoiem a destruição direta de cardiomiócitos por meio da ocorrência de lise mediada por vírus com dano às estruturas cardíacas, resultando em injúria do miócito e disfunção cardíaca. A quantificação da carga viral em 39 casos consecutivos de autópsia da Alemanha demonstrou que o SARS-CoV-2 pôde ser documentado em 24 de 39 (61,5%) corações, sendo que 16 de 39 (41%) apresentaram cópias superiores a 1.000 por ug de RNA (6). A replicação do vírus do SARS-CoV-2 definida pela detecção da réplica da fita (-) do genoma do RNA foi documentada em cinco dos pacientes com a carga viral mais alta, porém, a hibridização *in situ* confirmou a presença do vírus em células intersticiais dentro do tecido cardíaco, mas não em miócitos. A presença do vírus não foi associada com o aumento da infiltração de células mononucleares no miocárdio; além disso, nenhuma miocardite estava presente em nenhum desses casos de acordo com os critérios de Dallas.

Outro mecanismo potencial de injúria cardíaca que foi proposto é a entrada direta do vírus nas células endoteliais do coração, sem necessariamente entrar nos miócitos. A infecção endotelial direta foi documentada em corações submetidos a autópsia, bem como em células endoteliais glomerulares usando microscopia eletrônica com identificação de partículas de vírus, embora, em alguns casos, sua aparência e localização dentro das células não fossem típicas de células infectadas por coronavírus (7-9). Acreditamos que outras técnicas, como a hibridização *in situ*, devem ser usadas para confirmar esses achados. Em nossa própria experiência com as duas técnicas, não conseguimos documentar um único caso de infecção endotelial por SARS-CoV-2 no coração. A partir desses dados, parece difícil concluir que o tropismo endotelial seja o

DESTAQUES

- Não se sabe se a miocardite é uma causa de injúria miocárdica em pacientes com COVID-19.
- A miocardite é incomum na autópsia ou BEM nos casos de COVID-19.
- São necessários mais estudos para compreender totalmente os efeitos cardíacos da infecção por COVID-19.

principal mecanismo de injúria cardíaca induzida por COVID-19 sem mais confirmação.

Outra ideia, que talvez seja mais bem fundamentada, é a de que a injúria cardíaca pode ser induzida por meio da hiperativação do sistema imunológico, caracterizada pela liberação de múltiplos mediadores inflamatórios, inclusive interleucinas, fatores de necrose tumoral e assim por diante. Os níveis circulantes desses fatores que excedem os limites normais podem resultar em danos colaterais. O termo *tempestade de citocinas* tem sido usado para descrever esse quadro clínico, que foi relatado em pacientes com COVID-19 gravemente doentes (10). Trombos microvasculares e macrovasculares que resultam da ativação de plaquetas, neutrófilos e outras proteínas podem contribuir para oclusão vascular e morte celular (11). Recentemente, relatamos um caso de infarto do miocárdio e choque cardiogênico causado por trombose microvascular cardíaca em uma jovem com COVID-19 (12). Nesse caso, o vírus não foi detectado pela reação em cadeia da polimerase (PCR) no coração. No entanto, a patogênese exata da injúria cardíaca induzida pela infecção por COVID-19 ainda precisa ser elucidada, mas acreditamos que as evidências mais convincentes apontam para efeitos relacionados à tempestade de citocinas.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO E PATOLÓGICO DE INJÚRIA MIOCÁRDICA INDUZIDA POR COVID-19

Apesar de a pandemia da COVID-19 perdurar por mais de 6 meses, muitas perguntas ainda permanecem sobre as melhores abordagens para determinar as causas de injúria cardíaca em pacientes hospitalizados e não hospitalizados. Na maioria dos casos, a injúria cardíaca parece ocorrer no contexto da infecção respiratória geral, e não na primeira manifestação da doença. Anormalidades de coagulação que podem resultar como parte da resposta imune à doença têm demonstrado predispor esses pacientes a processos trombóticos, tanto na circulação venosa quanto arterial (11). Um estudo observacional de centro único em indivíduos com COVID-19 com infarto do miocárdio com supradesnive-

TABELA 1 Casos publicados de COVID-19 com exame do coração na autópsia ou biópsia para presença de miocardite

| PMID | Primeiro autor (Ref.), Revista | Número total de casos | Tipo de amostra | Idade (anos), média (intervalo) | Sexo |
|--------------------|---|-----------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------------|
| 32267502 | Sala et al. (24), Eur Heart J | 1 | BEM | 43 | F |
| 32275347 | Tavazzi et al. (25), Eur J Heart Fail | 1 | BEM | 69 | M |
| 32529795 | Escher et al. (26), ESC Heart Fail | 5 | BEM | 49 (36-62) | 4 M 1 F |
| 32562489 | Wenzel et al. (27), Cardiovasc Res | 2 | BEM | 39, 36 | 2 M |
| 32432787 | Pesaresi et al. (19), Eur Rev Med Pharmacol Sci | 1 | Aut | 84 | F |
| 32085846 | Zhe et al. (35), Lancet Resp Med | 1 | Aut | 50 | M |
| 32275742 | Barton et al. (36), Am J Clin Pathol | 2 | Aut | 77, 42 | 2 M |
| 32682491 | Beadley et al. (37), Lancet | 14 | Aut | 71 (42-84) | 6 M 8 F |
| 32434133 | Buja et al. (38), Cardiovasc Path | 23 | Aut | ND (34-76) | 12 M 7 F 4 ND |
| 32374815 | Wichmann et al. (39), Ann Intern Med | 12 | Aut | 73 (52-87) | 9 M 3 F |
| 32422076 | Lax et al. (40), Ann Internal Med | 11 | Aut | 80 (66-91) | 8 M 3 F |
| 32291399 | Tian et al. (41), Modern Pathol | 4 | Aut | 73 (59-81) | 3 M 1 F |
| 32325026 | Varga et al. (8), Lancet | 3 | Aut | 66 (58-71) | 2 M 1 F |
| ND | Bryce et al. (28), medRxiv | 25 | Aut | 69 (34-94) | ND |
| 32552178 | Beigmohammadi et al. (42), Int J Surg Pathol | 7 | Aut | 68 (46-84) | 5 M 2 F |
| 32766543 | Rapkiewicz et al. (43), EClinicalmedicine | 7 | Aut | 57 (44-65) | 3 M 4 F |
| 32968776 | Basso et al. (29), Eur Heart J | 21 | Aut | 69 (44-86) | 15 M 6 F |
| 32689809; 32473124 | Fox et al. (7), Circulation; Fox et al. (44), Lancet Respir Med | 22 | Aut | 69 (44-79) | ND |
| 32730555 | Lindner et al. (6), JAMA Cardiol | 39 | Aut | 85 (78-89) | 16 M 23 F |
| Total | | 201 casos | BEM; 9 Aut; 192 | (34-94) | 89 M 61 F 51 ND |

* Casos de "miocardite limítrofe" considerados não diagnósticos de miocardite. † Um nível muito baixo de vírus foi detectado por PCR (provável contaminação por vírus circulante em vez de infecção direta). ‡ Cinco pacientes tiveram vírus detectado em outros tecidos, embora não seja claramente declarado em quais tecidos o vírus foi detectado. § 12 pacientes apresentaram nova anormalidade no ECG, incluindo fibrilação atrial, batimentos ventriculares prematuros, bloqueio de ramo e anormalidade do segmento ST. Apenas cinco casos foram avaliados por ultrassom cardíaco sem qualquer evidência de função cardíaca prejudicada. ¶ A mesma série de casos foi relatada em outros artigos (PMID 32689809, 32473124). †† A carga de vírus foi inferior a 1.000 cópias em oito pacientes e superior a 1.000 cópias em 16 pacientes.
Aut = autópsia; BEM = biópsia endomiocárdica; CMD = cardiomiopatia dilatada; CMH = cardiomiopatia hipertrófica; COVID-19 = doença do coronavírus 2019; DAC = doença arterial coronariana; DAP = doença arterial periférica; DM = diabetes melito; DC = doença cardíaca; DRC = doença renal crônica; DV = doença valvar; FE = fração de ejeção; H = história; HTN = hipertensão; IC = insuficiência cardíaca; ICC = insuficiência cardíaca crônica; ICM = imunocomprometido; Malig = malignidade; ME = microscopia eletrônica; MET = microscopia eletrônica de transmissão; ND = nenhuma informação disponível.

Continua na próxima página

lamento do segmento ST (IMCSSST) documentou níveis mais elevados de troponina, trombose multiarterial e trombose de stent quando comparados com pacientes com COVID-19 sem IMCSSST (13). No entanto, um número substancial de casos em indivíduos com IMCSSST não apresentou evidências de oclusão coronariana. Em uma série de casos de Nova Iorque envolvendo 18 pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 e supradesnivelamento do segmento ST, 44% receberam diagnóstico de trombose coronária aguda causando infarto do miocárdio, e 56% apresentaram evidências de injúria miocárdica não coronariana (definida como doença não obstrutiva na angiografia coronária) (14). É justamente em casos como esses ou em situações em que os níveis de troponina estão elevados, mas a suspeita clínica de síndrome coronariana aguda é

baixa, que podem ocorrer dilemas diagnósticos. Como a apresentação clínica da miocardite pode variar e incluir sintomas vagos ou inespecíficos, como fadiga, dispneia, palpitações e desconforto torácico, o diagnóstico de miocardite não é direto nesse cenário.

A Organização Mundial da Saúde define miocardite como uma doença inflamatória do miocárdio diagnosticada por critérios histológicos, imunológicos, imunoistoquímicos e moleculares estabelecidos com biópsia endomiocárdica (BEM) usada para se obter certeza sobre o diagnóstico e potencialmente identificar a etiologia (15). A indicação atual de BEM é "um forte motivo para acreditar que os resultados terão um efeito significativo nas decisões terapêuticas subsequentes", de acordo com as diretrizes do *American College of Cardiology* (16). Essas diretrizes afirmam que a BEM

| TABELA 1 Continuação | | | | |
|---|--|--------------------------|---|--|
| H de DC subjacente, tipo | Função cardíaca prejudicada | Vírus detectado | Tipo e células | Caso com evidências de miocardite* de acordo com os autores |
| 0 | FE 43% | Não | (Célula T)+ necrose (limitada) | 1 |
| 0 | FE 34% | Sim | Inflamação de baixo grau, sem necrose | 0 |
| ND | 4/5 prejudicada | 5 | Miocardite linfocítica ativa | 1 |
| 1 HTN, 1 IC, 1 DAC | FE 60% FE 30% | 2 | Infiltração de linfócitos sem necrose | 0 |
| ND | ND | Sim (MET) | Vírus em miócitos por MET, sem células inflamatórias | 0 |
| 0 | ND | Não | Células inflamatórias intersticiais | 0 |
| 1 HTN | ND | ND | 0 | 0 |
| 9 HTN, 3 DAC, 4 IC, 8 DRC, 5 DM, 5 obesidade | ND | +† | Infiltração de linfócitos com necrose | 1 |
| 10 HTN, 5 DM, 9 obesidade | ND | ND | Miocardite linfocítica | 1 |
| 2 HTN, 6 DAC, 2 DRC, 1 DAP, 3 DM, 3 obesidade | ND | ND‡ | Miocardite linfocítica | 1 |
| 9 HTN, 5 DM, 3 DAC, 2 Malig | ND | ND | Infiltrado linfocítico focal | 0 |
| 1 DM, HTN | ND | ND | 0 | 0 |
| 2 HTN, 1 DAC, 1 DM, 1 obesidade | 1/3 FE baixa | ND | 0, endotelialite | 0 |
| HTN 63%, DAC 31%, DM 40% | ND | ND | 2 casos de inflamação crônica intersticial | 0 |
| 4 HTN, 1 ICM, 1 DM, 1 DV | ND | ND | Inflamação e necrose, mas sem miocardite | 0 |
| 6 HTN, 5 DM, 5 obesidade | ND | Não em quatro casos (ME) | Um caso de infiltração linfocítica focal com necrose miocárdica | 1 |
| 16 HTN, 7 DM, 3 DAC, 2 DRC | 2/21 morreram devido a choque cardiogênico ou parada cardíaca§ | ND | Infiltração multifocal de linfócitos com necrose miocárdica | 3 |
| 18 HTN, 1 DAC, 11 DM, 4 DRC, 9 obesidade | 2/22 IC | ND | Necrose de miócito único difusa sem infiltração significativa de linfócitos | 0 |
| 17 HTN, 32 DAC, 7 DM | ND | 24¶ | ND | 0 |
| Miocardite relatada pelo autor | | | | |
| Miocardite 9 (4,5%) | | | | |

deve ser realizada no cenário de insuficiência cardíaca de início recente com comprometimento hemodinâmico ou novas arritmias ventriculares (recomendação de Classe I), mas o momento e os critérios exatos para a BEM em casos de miocardite, especialmente no cenário de infecção por COVID-19, permanecem incertos.

As evidências histológicas de biópsias cardíacas e a autópsia de coração para miocardite foram inicialmente diagnosticadas pelos critérios de Dallas (1985) e definidas como evidências histológicas de infiltrados inflamatórios dentro do miocárdio associados com degeneração ou necrose do miócito (miocitólise) de origem não isquêmica (17). Na ausência de necrose e presença de infiltrado linfocítico, a miocardite foi definida como limítrofe. Além de um erro de amostragem em BEMs contendo patógenos virais detectáveis por PCR, os critérios de Dallas estavam ausentes em 50% dos casos positivos para vírus (18). Por essas razões, o uso isolado dos critérios de Dallas para diagnosticar miocardite foi desencorajado. Mais recentemente, critérios imunistoquímicos foram adicionados para tratar dessas deficiências. Pela imunistoquímica, a miocardite é

definida de acordo com a presença de um infiltrado inflamatório anormal, definido da seguinte forma: ≥ 14 leucócitos/mm² incluindo até 4 monócitos/mm² com a presença de linfócitos T CD3-positivos ≥ 7 células/mm² (19). As contagens de células devem ser acompanhadas por evidências de degeneração dos miócitos e necrose de origem não isquêmica.

O aparecimento de infiltrados inflamatórios isolados na ausência de necrose do miócito pode ser visto no miocárdio normal, como foi relatado por nós e outros autores em indivíduos que tiveram uma morte não infecciosa (20,21). De acordo com nossa experiência, são o padrão de infiltrado inflamatório (coleção concentrada de células inflamatórias [predominância de linfócitos em relação a macrófagos] ao redor dos miócitos), a extensão e a presença de necrose miocitária que definem a miocardite (16). O diagnóstico de biologia molecular é definido como evidências histológicas de miocardite associada a PCR viral positiva para confirmar o diagnóstico de miocardite infecciosa. A miocardite viral negativa é definida como miocardite histológica com PCR viral negativa.

Em termos práticos, a BEM não é usada rotineiramente para diagnosticar miocardite, e os pacientes podem receber o diagnóstico de miocardite por COVID-19 com base em evidências circunstanciais, como ecocardiografia anormal ou exames de ressonância magnética. Em uma série em que o acometimento cardíaco foi avaliado (usando RMC) em 15 pacientes que relataram sintomas cardíacos, mas foram considerados recuperados da COVID-19, 58% tiveram achados anormais na RMC consistindo principalmente de edema do miocárdio, fibrose e função ventricular direita prejudicada (3). Em outra série de 100 pacientes recuperados, 78% tiveram envolvimento cardíaco detectável via RMC, com 75% tendo níveis detectáveis de troponina (4). Esses estudos levantam a possibilidade de que, meses após a infecção, possa ocorrer inflamação do miocárdio com disfunção ventricular esquerda resultante. No texto a seguir, discutiremos os dados relativos aos achados da BEM em casos de suspeita de miocardite induzida por COVID-19 ou insuficiência cardíaca inexplicada e o baixo rendimento diagnóstico geral dessas investigações. Nossa opinião sobre o papel da BEM em casos de suspeita de miocardite por COVID-19 é fornecida posteriormente nesta revisão.

QUAIS SÃO AS EVIDÊNCIAS PATOLÓGICAS PARA O SARS-COV-2 COMO CAUSA DE MIOCARDITE?

Os coronavírus são uma família de vírus de RNA envelopados de fita simples com sentido positivo e altamente diversificados. Até o momento, foram documentados três coronavírus humanos altamente patogênicos e letais: SARS-CoV, síndrome respiratória do oriente médio-CoV e SARS-CoV-2. O SARS-CoV-2 compartilha aproximadamente 79,5% da homologia genômica com o SARS-CoV, mas apenas cerca de 50% com a síndrome respiratória do oriente médio-CoV, indicando que o SARS-CoV-2 está mais próximo do SARS-CoV (22). O SARS-CoV era altamente letal, mas sua presença foi mitigada de modo eficaz por intensas medidas de saúde pública. Embora existam muitas semelhanças entre o SARS-CoV e o SARS-CoV-2, também existem diferenças importantes na transmissibilidade e na patogênese da doença. No entanto, as lições aprendidas com os efeitos do SARS-CoV podem ter algum grau de relevância para o nosso entendimento atual de como o SARS-CoV-2 pode afetar o coração. Dados de autópsia de 20 pacientes que morreram durante o surto de SARS em 2003 identificaram RNA viral nos corações de sete desses pacientes (23). A coloração imunoistoquímica do tecido do miocárdio pós-morte usando marcador específico para macrófagos (CD68) revelou uma quantidade significativa de infiltração de macrófagos, que

foi aumentada em pacientes que tinham evidências de SARS-CoV (por PCR) em seus corações, com apenas uma pequena elevação naqueles sem SARS-CoV. Em contraste, a coloração imunoistoquímica para marcadores de superfície celular específicos para células T (CD3) mostrou que a infiltração linfocítica miocárdica foi mínima, sem diferenças nas contagens de linfócitos entre aqueles com e sem SARS-CoV no coração. Embora a entrada do vírus ocorra predominantemente por meio do receptor 2 da enzima de conversão da angiotensina para SARS-CoV e SARS-CoV-2, o tropismo do órgão pode ser diferente devido às diversas apresentações clínicas e à infecciosidade dos dois patógenos.

Até o momento, nove casos foram relatados em que a BEM foi realizada em indivíduos positivos para COVID-19 (24-27). Os critérios diagnósticos para miocardite foram atendidos em apenas dois desses casos. Em todos os estudos, não houve evidências diretas de SARS-CoV-2 nos cardiomiócitos. Na maioria das vezes, faltam provas diretas de que o SARS-CoV-2 infecta os miócitos, levando à necrose induzida por vírus e morte celular com liberação de troponina. Em um dos casos que satisfaz os critérios diagnósticos dos autores para miocardite, uma mulher de 43 anos apresentou um padrão de Takotsubo invertido no cenário de infecção por COVID-19 (24). O diagnóstico final foi de miocardite imunomediada com vírus negativo, porque as PCRs das amostras de BEM foram negativas para o genoma do SARS-CoV-2. Em outro caso, um homem de 48 anos com insuficiência cardíaca recém-diagnosticada no cenário de infecção por COVID-19 foi submetido a BEM (26). A avaliação histológica atendeu aos critérios de Dallas com necrose de miócitos e inflamação miocárdica pronunciada com macrófagos e linfócitos, e a PCR da amostra da BEM foi positiva para o genoma viral (embora em um nível muito baixo). Um resumo dos resultados de estudos anteriores publicados até o momento em amostras de BEM no cenário de infecção por COVID-19 é mostrado na Tabela 1.

Outro método para demonstrar o efeito da COVID-19 no coração é por meio de estudos de autópsia. Embora muitos estudos tenham se concentrado nos achados pulmonares da COVID-19, poucos estudos foram realizados examinando especificamente os efeitos da COVID-19 no coração. Na maior série de autópsias realizadas em um hospital de Nova Iorque em indivíduos que morreram de infecção por COVID-19, os corações de 25 casos foram avaliados (28). A maioria dos corações mostrou evidências de doença cardíaca aterosclerótica ou hipertensiva preexistente, com 60% dos casos apresentando inflamação crônica intersticial leve inespecífica no miocárdio sem necrose miocitária associada. Mais recentemente, e conforme mencionado no texto anterior, Lindner et al. (6) quantificaram a carga viral em 39

TABELA 2 Informações clínicas e laboratoriais relevantes dos 16 casos de autópsia de pacientes com COVID-19 examinados pelo CVPath

| Caso | Idade, anos | Sexo | História clínica relevante | História de doença CV | Duração de hospitalização (dias) | Suporte ventilatório máximo | Permanência na UTI | ECG sugestivo de isquemia* | Nível de troponina I (ng/L) | D-dímero (ng/mL) |
|--------------|-------------------|------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|-----------------------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------|
| 1 | 80 | M | Nenhuma | Nenhuma | 7 | CPAP | Não | Não | N/D | N/D |
| 2† | 28 | M | Nenhuma | Nenhuma | 0 | Nenhum | Não | N/D | N/D | N/D |
| 3 | 80 | F | MGI | Nenhuma | 3 | CPAP | Não | Não | N/D | 1.790 |
| 4 | 65 | F | MH | Nenhuma | 11 | Mecânica | Sim | Não | 79 | 26.421 |
| 5 | 80 | F | Nenhuma | Nenhuma | 3 | Nenhum | Não | Não | N/D | N/D |
| 6 | 43 | F | Nenhuma | Nenhuma | 3 | Mecânica | Sim | Sim | 45.844 | 662 |
| 7 | 86 | M | Nenhuma | DAC (pós-implante de stent), implante de MP | 14 | CPAP | Não | Não | N/D | N/D |
| 8 | 57 | M | Nenhuma | Nenhuma | 9 | CPAP | Não | N/D | N/D | 4.918 |
| 9 | 81 | M | Nenhuma | IMA (pós-implante de stent), Fiba, cirurgia valvar | 1 | Mecânica | Sim | Sim | 125.000 | N/D |
| 10 | 66 | M | Nenhuma | IMA (pós-implante de stent) | 7 | Mecânica | Sim | Não | 381 | 35.000 |
| 11 | 73 | M | MH | Nenhuma | 3 | CPAP | Não | Não | N/D | 2.672 |
| 12 | 63 | M | Nenhuma | CAD (pós-implante de stent) | 17 | Mecânica | Sim | Não | 1.000 | 5.000 |
| 13 | 86 | M | Nenhuma | Nenhuma | 29 | CPAP | Não | Não | N/D | N/D |
| 14 | 57 | M | Nenhuma | Nenhuma | 8 | Mecânica | Sim | Não | N/D | N/D |
| 15 | 56 | M | Nenhuma | Nenhuma | 2 | Mecânica | Sim | Não | 25 | 19.118 |
| 16 | 82 | F | Cirrose hepática, câncer de mama | Nenhuma | 5 | CPAP | Não | Não | N/D | N/D |
| Total | 70 (57-80) | 11 homens (69%) | – | 4 implantes de stent coronário (25%) | 6 (3,0-9,5) | 7 mecânica (44%) | 7 (44%) | 2 (13%) | | |

* Alterações isquêmicas de ECG definidas como supradesnivelamento/depressão do segmento ST >0,1 mV, novo bloqueio de ramo esquerdo, onda T invertida. † Morreu repentinamente em casa (não hospitalizado).
CPAP = pressão positiva contínua nas vias aéreas; CV = cardiovascular; DAC = doença arterial coronariana; ECG = eletrocardiograma; Fiba = fibrilação atrial; IMA = infarto do miocárdio antigo; ICP = intervenção coronária percutânea; Mecânica = ventilação mecânica; MGI = malignidade gastrointestinal; MH = malignidade hematológica; MP = marca-passo; N/D = não disponível.

casos consecutivos de autópsia na Alemanha, demonstrando que o SARS-CoV-2 pôde ser documentado em 24 de 39 (61,5%); entretanto, nenhum desses casos satisfaz os critérios para miocardite. Recentemente, Basso et al. (29) relataram uma série multicêntrica de casos de autópsia que examinou 21 corações de casos de COVID-19. Encontraram miocardite em três casos (3 de 21; 14,2%), definida como a presença de infiltrado inflamatório associado a injúria do miócito não por outras causas e observada em múltiplos focos (29). Todos os três casos tinham linfócitos CD3-positivos (dois tinham CD4, um tinha predominância de CD8), bem como macrófagos. A alta taxa de miocardite relatada nesse artigo pode ser em parte devido ao viés de seleção, já que os casos foram encaminhados de quatro instituições diferentes. Uma revisão da literatura publicada recentemente de 277 corações autopsiados relatados em 22 publicações descobriu que a miocardite estava presente em 20 corações (7,2%). Porém, um exame mais detalhado realizado pelos autores revelou que a maioria dos casos provavelmente não era funcionalmente significativa, e, em sua opinião, a verdadeira prevalência foi muito inferior (<2%) (30). Uma lista dos achados de artigos publicados que incluíram análise patológica de corações de indivíduos positivos para COVID-19 usando critérios específicos e bem adotados para o diagnóstico de miocardite estão listados na Tabela 1. Dos 201 corações coletivos (ou amostras de BEM) examinados em séries publicadas,

em nove casos (4,5%), os investigadores encontraram alguma evidência de miocardite de extensão e natureza pouco claras. Na maioria desses casos, a análise do vírus no coração não foi realizada e não foram demonstradas evidências de infecção direta de miócitos cardíacos.

Uma advertência importante para a análise desses estudos (bem como para o diagnóstico clínico de SARS-CoV-2) é a possibilidade de resultados falsos negativos, que, no caso de amostras de tecido, podem ser causados por erros de amostragem ou por degradação do RNA viral durante o processo de fixação antes da análise (31). Na verdade, um relato de caso recente documentou a ocorrência de dois indivíduos com suspeita clínica de miocardite cujos testes de esfregaço nasofaríngeo para COVID-19 foram negativos, mas o vírus foi recuperado por PCR de amostras de BEM (27). É importante reconhecer a confiabilidade dos testes de RNA do SARS-CoV-2 ao examinar laudos de patologia diagnóstica.

Além da possibilidade de resultados de PCR falsos negativos durante a amostragem de tecido, também é provável que, devido à baixa expressão geral do receptor ACE2 nas células do miocárdio, o tropismo do SARS-CoV-2 para o coração não seja provável (32). A síndrome de Takotsubo é outra causa potencial de injúria miocárdica no contexto de anormalidades eletrocardiográficas e resultados positivos para troponina com coronárias normais, também devendo ser considerada. Nesses casos, sabe-se que os pacientes apresentam

TABELA 3 Achados patológicos de 16 casos de autópsia em pacientes com COVID-19 examinados pelo CVPPath

| Caso | Idade, anos | Sexo | Causa da morte determinada por autópsia | Peso do coração (g) | Derrame pericárdico na autópsia | Quantificação de derrame (mL) |
|--------------|-------------------|------------------------|--|----------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 1 | 80 | M | DAD | 385 | Sim | 50-100 |
| 2 | 28 | M | HA | 444 | Não | <20 |
| 3 | 80 | F | DAD | 415 | Sim | 50-100 |
| 4 | 65 | F | DAD | 350 | Sim | 50-100 |
| 5 | 80 | F | DAD, HA, TP | 304 | Sim | 50-100 |
| 6 | 43 | F | IAM, DAD, TP | 278 | Sim | 50-100 |
| 7 | 86 | M | DAD, HA | 477 | Sim | 50-100 |
| 8 | 57 | M | DAD, PB | 393 | Sim | 50-100 |
| 9 | 81 | M | IAM | 900 | Sim | 50-100 |
| 10 | 66 | M | DAD, HA | 450 | Sim | 50-100 |
| 11 | 73 | M | DAD, HA, TP | 468 | Sim | 50-100 |
| 12 | 63 | M | DAD, HA, TP | 641 | Sim | 50-100 |
| 13 | 86 | M | DAD, HA, TP | 384 | Sim | 50-100 |
| 14 | 57 | M | DAD, TP | 373 | Sim | 50-100 |
| 15 | 56 | M | DAD, TP | 353 | Sim | 50-100 |
| 16 | 82 | F | DAD, IAM | 475 | Sim | 50-100 |
| Total | 70 (57-80) | 11 homens (69%) | IAM 3 (19%), DAD 13 (81%), TP 8 (50%) | 404 (368-470) | 15 (94%) | |

Os valores contínuos são expressos por uma mediana (amplitude interquartil). * O grau de inflamação no epicárdio foi classificado em 3: leve (≥ 50 e < 100 por mm^2), moderado (≥ 100 e < 500 por mm^2) e grave (≥ 500 por mm^2). † Foi realizado exame adicional por imunohistoquímica (ver Figura 1). ‡ Infiltração de neutrófilos na área de infarto agudo do miocárdio. AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; BP = pneumonia brônquica; DAD = dano alveolar difuso devido ao coronavírus; HA = hemorragia alveolar; IAM = infarto agudo do miocárdio; Lin = linfócitos; ND = não detectado; Neut = neutrófilos; Plasma = células plasmáticas; TP = trombo pulmonar; s/n = sim ou não; outras abreviações como na Tabela 2.

Continua na próxima página

anormalidades regionais de mobilidade da parede, injúria de miócitos e infiltração de linfócitos e macrófagos em espécimes de autópsia. No entanto, para ter certeza do diagnóstico, é preciso excluir a miocardite. Os níveis de troponina e sinais de RMC de edema podem ser encontrados em ambas as entidades patológicas e cada uma pode imitar a outra.

EXPERIÊNCIA DO CVPATH

Em uma série de 384 casos de autópsia (239 cardíacos, 51 não cardíacos e 94 mortes não naturais), infiltrados inflamatórios foram encontrados no coração em 18% de todos os casos, com infiltrados multifocais em 9%. Infiltrados incidentais foram mais frequentes em mortes não cardíacas naturais (31%), mas também foram observados em mortes relacionadas a medicamentos (20%) e mortes cardíacas (16%), sendo menos frequentes em mortes traumáticas (16%) (21). Anteriormente, relatamos achados de autópsia em corações de pacientes que morreram durante a infecção viral (nesse caso, durante a epidemia de AIDS) e mostramos que infiltrados inflamatórios leves focais que não atendiam à definição de miocardite no coração não eram incomuns (31%) (20). Também encontramos infiltrados inflamatórios mononucleares leves focais em 10 de 24 (42%) corações em casos de mortes traumáticas súbitas. Como

esses focos não foram associados à necrose do miócito, eles não foram diagnosticados como miocardite.

Examinamos os corações de 15 indivíduos que morreram com infecção por COVID-19 no surto da região da Lombardia (Hospital Papa Giovanni, Bergamo, Itália) e um caso registrado por médico legista em Baltimore, Maryland, EUA. Os corações de 15 pacientes não selecionados que morreram de COVID-19 no Ospedale Papa Giovanni XXIII (Bergamo, Itália) e submetidos a autópsia foram coletados e enviados ao Instituto CVPPath (Gaithersburg, Maryland, EUA) para análise patológica detalhada. O protocolo do estudo foi revisado e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) do Ospedale Papa Giovanni XXIII de Bergamo (2020-0056) e pelo CEP do CVPPath Institute (RP0112), sendo registrado no ClinicalTrials.gov (NCT04367792). As amostras foram tornadas anônimas antes do envio, e o patologista examinador (R.V., M.R., R.K.) não tinha conhecimento dos detalhes clínicos. Todas as amostras de tecido foram fixadas em formalina tamponada a 10% por pelo menos 72 a 96 horas antes do envio. Corações e pulmões inteiros (blocos de parafina ou tecidos) foram enviados ao CVPPath Institute para exame patológico.

Como mostrado na Tabela 2, a idade média dos sujeitos foi de 70 anos, sendo que 69% eram homens. No total, quatro indivíduos tinham história de intervenção cardiovascular anterior e quatro tinham outras histó-

TABELA 3 Continuação

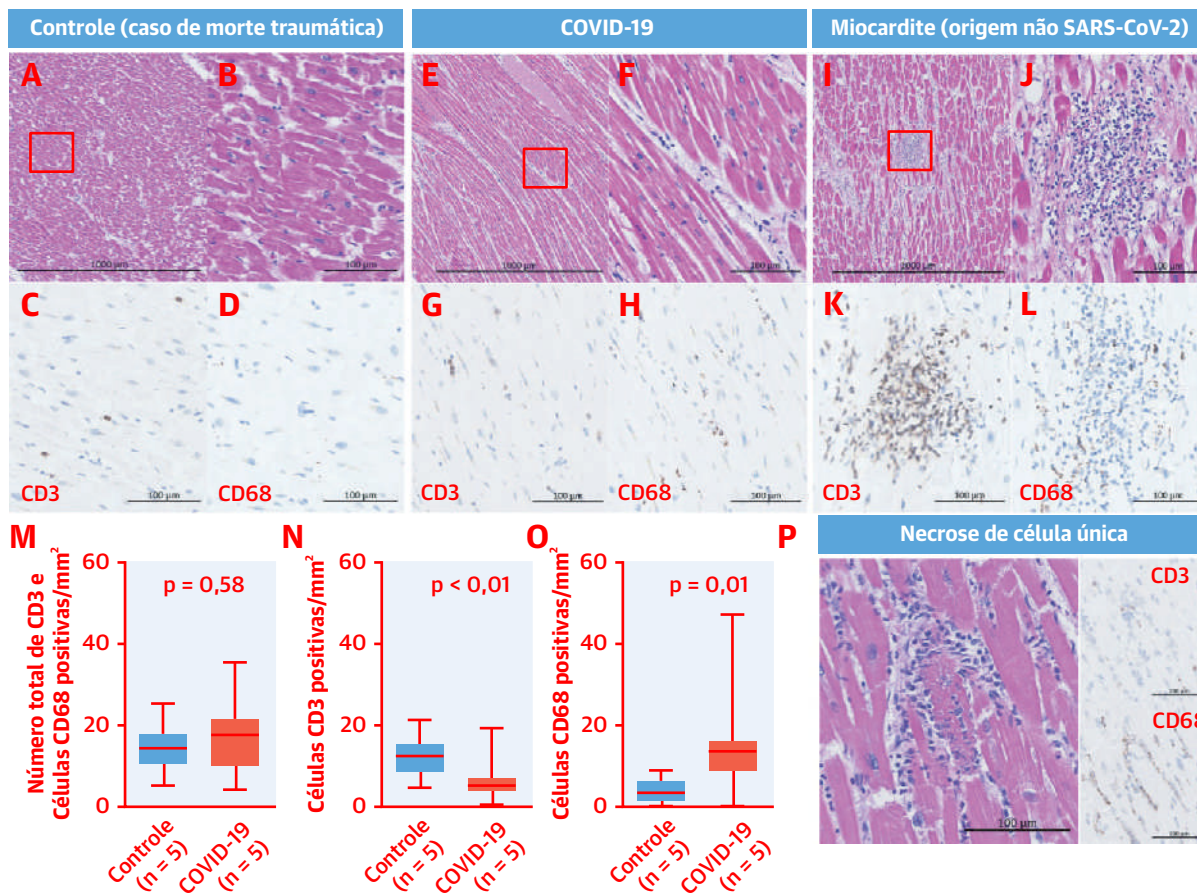
| Inflamação epicárdica | | IAM | Inflamação miocárdica | | Necrose miocárdica não isquêmica | RT-PCR de vírus | |
|-----------------------|-------------------|----------------|-----------------------|----------------|----------------------------------|-----------------|-----------------|
| Sim/Não (graus)* | Tipo de célula | | Sim/Não | Tipo de célula | | Coração | Pulmão |
| Não | | Não | Não† | | Não | +(AE) | + |
| Sim (leve) | Lin | Não | Não | | Não | ND | ND |
| Não | | Não | Não† | | Não | ND | + |
| Não | | Não | Não | | Não | ND | + |
| Sim (leve) | Lin | Não | Não† | | Não | ND | + |
| Sim (leve) | Neut, Lin | Sim | Sim | Neut‡ | Não | ND | + |
| Sim (leve) | Lin | Não | Não† | | Não | ND | + |
| Sim (leve) | Lin | Não | Sim† | Lin | Não | ND | + |
| Não | | Sim | Sim | Neut‡ | Não | ND | ND |
| Sim (moderada) | Lin | Não | Sim | Lin | Não | ND | + |
| Sim (moderada) | Lin | Não | Não | | Não | +(AD) | + |
| Não | | Não | Não | | Não | ND | + |
| Sim (leve) | Neut, Lin, Plasma | Não | Não | | Não | ND | + |
| Não | | Não | Não | | Não | ND | + |
| Sim (leve) | Lin | Não | Não | | Não | ND | ND |
| Sim (leve) | Lin | Sim | Sim | Neut‡ | Não | ND | ND |
| 10 (63%) | – | 3 (19%) | 5 (31%) | – | 0 (0%) | 2 (13%) | 12 (75%) |

rias clínicas progressivas relevantes. O tempo médio de internação até o óbito foi de 6 dias. Foi realizada uma autópsia completa com exame cardíaco detalhado (cortes histológicos examinados de todas as quatro paredes, em dois níveis do coração). No geral, nenhum dos casos atendeu aos critérios para miocardite, embora três tivessem evidências de trombose microvascular ou epicárdica no cenário de infarto agudo do miocárdio, e todos esses casos apresentavam infiltração neutrofilica. A infiltração de células inflamatórias foi encontrada no epicárdio em 10 de 16 casos (63%), consistindo principalmente de linfócitos; enquanto infiltração de células inflamatórias mononucleares do miocárdio foi encontrada em cinco de 16 (31%) casos (Tabela 3).

O RNA total foi extraído do tecido miocárdico (uma amostra de cada câmara do coração) de cada um dos 16 casos. A concentração e a qualidade das amostras de RNA foram medidas. A PCR quantitativa da transcriptase reversa foi realizada usando *primers* especificamente projetados para o SARS-CoV-2 (N1 e N2 do ensaio dos CDC dos EUA). O número de cópias do vírus foi quantificado com base nos resultados de PCR da transcriptase reversa com controle padrão contendo o gene completo do nucleocapsídeo do SARS-CoV-2. A RNase P foi usada como controle. A detecção do RNA do SARS-CoV-2 foi determinada pela amplificação em Ct ≤ 40 (33). Em apenas dois casos, o vírus foi detectado no coração por PCR e, em ambos, nos átrios (um átrio esquerdo e um átrio direito) e não nos ventrículos, sendo que nenhum foi acompanhado de inflamação, embora, na maioria dos 16 casos, o vírus tenha sido detectado no pulmão (Tabela 3).

Também avaliamos a natureza das células inflamatórias encontradas no miocárdio em casos de mortes (não infecciosas) traumáticas (controle) vs. mortes por COVID-19. Examinamos seções histológicas dos ventrículos esquerdos de cinco casos selecionados aleatoriamente de morte de controle de nosso registro do CVPPath e de cinco casos selecionados aleatoriamente de indivíduos que morreram de COVID-19 (ver Tabela 2 para obter a lista de casos selecionados). Coramos os cortes do miocárdio do ventrículo esquerdo com anticorpos contra CD3 (marcador de células T) e CD68 (macrófago). No geral, não houve diferença no número total de células T e macrófagos nos dois grupos (Figura 1). No entanto, as contagens de células em corações com COVID-19 eram mais altas do que aquelas que outros pesquisadores usaram para diagnosticar miocardite. Acreditamos que, por essas células estarem dispersas e não acompanhadas de necrose miocitária, esses casos não atendem aos critérios de miocardite. Além disso, as células CD3 foram significativamente mais frequentes em casos controle do que em casos de COVID-19, enquanto macrófagos foram mais frequentes em casos de COVID-19 do que em casos controle, mas não determinamos sua localização exata (ou seja, interstício vs. intravascular). A Figura 1 contrasta esses resultados com um caso típico de miocardite leve do biobanco do CVPPath, que mostrou maior abundância de CD3 do que macrófagos, mas ambos são tipicamente mais frequentemente observados em miocardite do que em mortes de casos controle e casos de COVID-19.

FIGURA 1 Infiltrados celulares inflamatórios do miocárdio em casos de morte traumática, COVID-19 e miocardite



Baixo e alto poder representativo de imagens de hematoxilina e eosina e imunocororações para CD3 e CD68 de casos de morte traumática (controle) (A a D e P), COVID-19 (E a H) e miocardite (I a L). Os gráficos em barra representam contagens de células inflamatórias totais (isto é, CD3 e CD68) em indivíduos controle e casos de COVID-19 (n = 5 cada) (M, N e O). Uma fotomicrografia de necrose de célula única com coloração de CD3 e CD68 é mostrada em P. CD3 = grupo de diferenciação 3; CD68 = grupo de diferenciação 68; COVID-19 = doença do coronavírus- 2019; SARS-CoV-2 = coronavírus 2 causador da síndrome respiratória aguda grave.

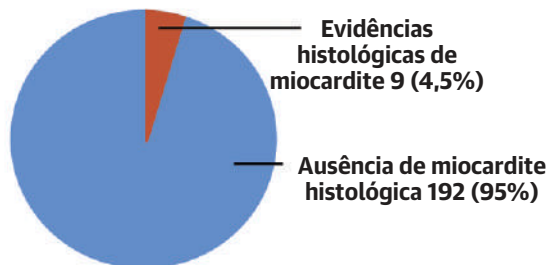
POSIÇÃO DOS AUTORES SOBRE A UTILIDADE DA BEM EM CASOS DE SUSPEITA DE MIocardITE INDUZIDA POR COVID-19

O procedimento da BEM em si traz riscos inerentes, incluindo perfuração cardíaca, tamponamento pericárdico, sangramento e assim por diante, embora esses riscos tenham diminuído com o uso de biótomos flexíveis com mandíbulas menores. A incidência de complicações foi de 1,2%, com perfuração ocorrendo em 0,42% e óbito em 0,03% (16). O motivo para a BEM deve ser baseada no rendimento previsto do distúrbio (probabilidade presumida e risco de erro de amostragem) e na presença de um tratamento eficaz. Certamente, o procedimento só deve ser recomendado nos casos em que os benefícios das informações obtidas superem os riscos potenciais do procedimento. Até o momento, a preponderância

de evidências de autópsia e BEM em casos de suspeita de miocardite após infecção por COVID-19 sugere que miocardite é um diagnóstico incomum. Além disso, a amostragem limitada do coração (geralmente confinada ao septo ventricular direito) combinada com a raridade da miocardite por COVID-19 torna o rendimento diagnóstico muito improvável, como foi demonstrado em casos publicados em que a BEM foi realizada em casos de suspeita de miocardite no cenário de infecção por COVID-19. Para complicar ainda mais a questão do diagnóstico histológico, os critérios típicos para determinação de miocardite com base na presença de certos tipos de inflamação podem ser diferentes nos casos de COVID-19, nos quais os pacientes muito enfermos tendem a ter linfopenia (34). Ainda não está claro até que ponto a infiltração linfocítica deve ser esperada nesses casos (como ocorre na miocardite típica). Além disso, as im-

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Evidências histológicas de miocardite na infecção por COVID-19 e número de células inflamatórias infiltradas no miocárdio na autópsia de corações de pacientes com COVID-19 sem miocardite e com miocardite não causada por COVID-19

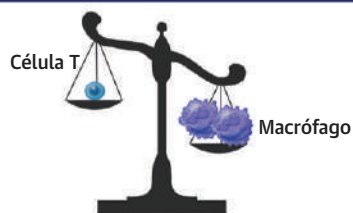
Avaliação histológica na literatura para miocardite em casos COVID-19



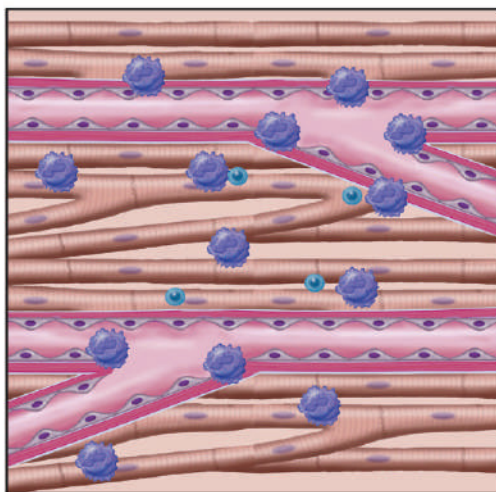
Avaliação histológica de miocardite em vítimas de COVID-19, experiência do CVPPath



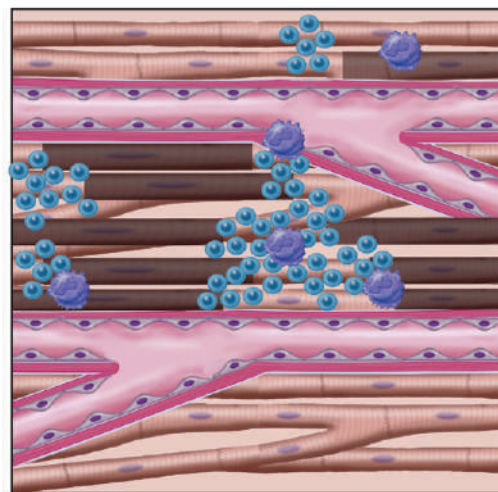
Padrão de infiltração celular inflamatória



Corações de pacientes com COVID-19 sem miocardite



Miocardite (não relacionada à COVID-19)



Macrófago



Célula T



Célula endotelial



Miócito



Miócito necrótico

Kawakami, R. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(3):314-25.

De acordo com dados publicados sobre evidências patológicas de miocardite em indivíduos com doença do coronavírus 2019 (COVID-19), a taxa de miocardite é de 4,5%. Em nossa experiência com 16 casos de autópsia em pacientes com COVID-19, nenhum caso preencheu os critérios diagnósticos para miocardite. Em uma comparação de células inflamatórias no miocárdio de indivíduos que tiveram mortes traumáticas em comparação com mortes por COVID-19 (mas sem um diagnóstico de miocardite), houve menos células CD3+ do grupo de diferenciação em casos de COVID-19 e mais células CD68+.

plicações terapêuticas são ainda menos claras, uma vez que não há dados que apoiem a eficácia de tratamentos específicos para miocardite no contexto da COVID-19. Assim, no momento, os autores acreditam que a BEM não deva ser realizada rotineiramente nesses casos, talvez devendo ser reservada para os piores cenários, como pacientes com insuficiência cardíaca fulminante de início recente com comprometimento hemodinâmico no contexto de infecção por COVID-19 documentada e ausência de doença arterial coronariana.

CONCLUSÕES

A infecção por SARS-CoV-2 carrega morbimortalidade significativa, especialmente no cenário de injúria cardíaca concomitante. No entanto, o mecanismo pelo qual o vírus causa dano cardíaco permanece incerto. Por causa da relação conhecida entre infecção viral e miocardite, sugeriu-se que a miocardite induzida por COVID-19 seja o principal mecanismo. Uma revisão completa da literatura que descreve a análise de BEM e de amostra de autópsia sugere que a miocardite é um diagnóstico incomum que ocorre em 4,5% dos casos altamente selecionados submetidos à autópsia ou BEM (*Ilustração Central*). Dado o viés de encaminhamento dos estudos de autópsia, é provável que o número de casos de COVID-19 complicados por miocardite seja ainda menor, porque a maioria dos casos não tem evidências de injúria miocárdica e não resulta em morte. No entanto, deve-se considerar que a inflamação miocárdica que envolve infiltração por macrófagos e células T também pode ser observada em mortes não infecciosas (controle) e casos de COVID-19, mas a extensão de cada inflamação é diferente, e, em nenhum dos casos, esses achados representam miocardite clinicamente relevante. Na verdade, nos corações de indivíduos infectados com SARS-CoV-2, o infiltrado inflamatório inespecífico caracterizado por macrófagos era mais abundante, enquanto as células T eram mais baixas em comparação com corações de casos de mortes controle (*Ilustração Central*). Esse achado pode ser consistente com os efeitos linfopênicos conhecidos do vírus, mas merece uma investigação mais aprofundada. No entanto, nossos dados sugerem evidências de que a miocardite induzida por COVID-19 é um fenômeno incomum. Devido a esse fato e às implicações terapêuticas pouco claras da identificação de miocardite viral em indivíduos com COVID-19, os autores acreditam que a BEM não deve ser usada rotineiramente, talvez devendo

ser reservada para os piores cenários, como pacientes com insuficiência cardíaca fulminante de início recente com comprometimento hemodinâmico no contexto de infecção documentada por COVID-19.

DECLARAÇÕES DOS AUTORES

Este estudo foi apoiado pelo CVPath Institute, uma fundação 501(c)(3). O CVPath Institute recebeu apoio de pesquisa institucional da R01 HL141425 Leducq Foundation Grant, 480 Biomedical, 4C Medical, 4Tech, Abbott, Accumedical, Amgen, Biosensors, Boston Scientific, Cardiac Implants, Celonova, Claret Medical, Concept Medical, Cook, CSI, DuNing, Inc, Edwards LifeSciences, Emboline, Endotronix, Envision Scientific, Lutonix/Bard, Gateway, Lifetech, Limflo, MedAlliance, Medtronic, Mercator, Merill, Microport Medical, Microvention, Mitralign, MitrAssist, NAMSA, Nanova, Neovasc, NIPRO, Novogate, Occulotech, OrbusNeich Medical, Phenox, Profusa, Protembis, Qool, Recor, Senseonics, Shockwave, Sinomed, Spectranetics, Surmodics, Symic, Vesper, W. L. Gore e Xeltis. O Dr. Cornelissen recebeu bolsas de pesquisa do University Hospital RWTH Aachen. O Dr. Guagliumi recebeu bolsas de pesquisa institucionais da Abbott Vascular, Boston Scientific e Infraredx; e atuou como consultor para Abbott Vascular e Boston Scientific. O Dr. Virmani recebeu honorários da Abbott Vascular, Biosensors, Boston Scientific, Celonova, Cook Medical, Cordis, CSI, Lutonix Bard, Medtronic, OrbusNeich Medical, CeloNova, SINO Medical Technology, Recor Medical, Terumo Corporation, W. L. Gore e Spectranetics; e atuou como consultor para Abbott Vascular, Boston Scientific, Celonova, Cook Medical, Cordis, CSI, Edwards Lifesciences, Lutonix Bard, Medtronic, OrbusNeich Medical, ReCore, Sinomedical Technology, Spectranetics, Surmodics, Terumo Corporation, W. L. Gore e Xeltis. O Dr. Finn recebeu honorários da Abbott Vascular, Biosensors, Boston Scientific, Celonova, Cook Medical, CSI, Lutonix Bard, Sinomed e Terumo Corporation; e atuou como consultor da Amgen, Abbott Vascular, Boston Scientific, Celonova, Cook Medical, Lutonix Bard e Sinomed. Todos os demais autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

CORRESPONDÊNCIA: Dr. Alope V. Finn, CVPath Institute Inc., 19 Firstfield Road, Gaithersburg, Maryland 20878, EUA. E-mail: afinn@cvpath.org. Twitter: [@alokefinn](https://twitter.com/alokefinn), [@CVPath_MD](https://twitter.com/CVPath_MD).

REFERÊNCIAS

1. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802-10.
2. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:533-46.
3. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol Img* 2020;13:2330-9.
4. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1265-73.
5. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol* 2020 Sep 11 [E-pub ahead of print].
6. Lindner D, Fitzek A, Brauning H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol* 2020;5:1281-5.
7. Fox SE, Li G, Akmatbekov A, et al. Unexpected features of cardiac pathology in COVID-19 infection. *Circulation* 2020;142:1123-5.
8. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417-8.
9. Goldsmith CS, Miller SE, Martines RB, Bullock HA, Zaki SR. Electron microscopy of SARS-CoV-2: a challenging task. *Lancet* 2020;395:e99.
10. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine storm in COVID-19: the current evidence and treatment strategies. *Front Immunol* 2020;11:1708.
11. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-73.
12. Guagliumi G, Sonzogni A, Pescetelli I, Pellegrini D, Finn AV. Microthrombi and ST-segment-elevation myocardial infarction in COVID-19. *Circulation* 2020;142:804-9.
13. Choudry FA, Hamshere SM, Rathod KS, et al. High thrombus burden in patients With COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1168-76.
14. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19 - a case series. *N Engl J Med* 2020;382:2478-80.
15. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-2.
16. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1914-31.
17. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* 1987;18:619-24.
18. Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J* 2008;29:2073-82.
19. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636-48. 2648a-d.
20. Anderson DW, Virmani R, Reilly JM, et al. Prevalent myocarditis at necropsy in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:792-9.
21. Zhang M, Tavora F, Zhang Y, et al. The role of focal myocardial inflammation in sudden unexpected cardiac and noncardiac deaths—a clinicopathological study. *Int J Legal Med* 2013;127:131-8.
22. Zhu Z, Lian X, Su X, Wu W, Marraro GA, Zeng Y. From SARS and MERS to COVID-19: a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respir Res* 2020;21:224.
23. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009;39:618-25.
24. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J* 2020;41:1861-2.
25. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020;22:911-5.
26. Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC Heart Fail* 2020;7:2440-7.
27. Wenzel P, Kopp S, Gobel S, et al. Evidence of SARS-CoV-2 mRNA in endomyocardial biopsies of patients with clinically suspected myocarditis tested negative for COVID-19 in nasopharyngeal swab. *Cardiovasc Res* 2020;116:1661-3.
28. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. *The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience*. medRxiv 2020 May 22 [E-pub ahead of print].
29. Basso C, Leone O, Rizzo S, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J* 2020;41:3827-35.
30. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol* 2020;50:107300.
31. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False negative tests for SARS-CoV-2 infection - challenges and implications. *N Engl J Med* 2020;383:e38.
32. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020;116:1097-100.
33. Ramlall V, Thangaraj PM, Meydan C, et al. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2020;26:1609-15.
34. Tan L, Wang Q, Zhang D, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5:33.
35. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020;8:420-2.
36. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol* 2020;153:725-33.
37. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *The Lancet* 2020;396:320-32.
38. Buja LM, Wolf DA, Zhao B, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol* 2020;48:107233.
39. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020;173:268-77.
40. Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, Clinicopathologic Case Series. *Ann Intern Med* 2020;173:350-61.
41. Tian S, Xiong Y, Liu H, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol* 2020;33:1007-14.
42. Beigomhamadi MT, Jahanbin B, Safaei M, et al. Pathological findings of postmortem biopsies from lung, heart, and liver of 7 deceased COVID-19 patients. *International Journal of Surgical Pathology* 0:1066896920935195.
43. Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine* 2020;24:100434.
44. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* 2020;8:681-6.

PALAVRAS-CHAVE doença cardiovascular, COVID-19, coração, SARS-CoV-2