

COMENTÁRIO EDITORIAL



Miocardite por COVID-19 é uma nova ameaça no mundo real?

Marcelo W. Montera, MD, PhD*

A presença de injúria miocárdica associada a infecção pelo coronavírus 2019 (COVID-19) foi identificada em cerca de 7% a 36% dos pacientes, e demonstrou estar relacionada com maior gravidade de injúria pulmonar, uma maior taxa de intubação, disfunção orgânica e maior mortalidade. 1-4

O diagnóstico de injúria miocárdica nos estudos epidemiológicos, foi baseado na presença de níveis elevados de biomarcadores como troponina I podendo ou não estar associado a alterações no eletrocardiograma ou métodos de imagem. 5,6

Dentre as hipóteses diagnósticas inicialmente formuladas sobre os fatores causais envolvidos na injúria miocárdica na ausência de doença coronariana, a miocardite aguda se estabeleceu como principal possibilidade. Os mecanismos etiopatogênicos envolvidos no desenvolvimento da miocardite no contexto da infecção pelo COVID-19 ainda não estão bem definidos, em decorrência de que os estudos epidemiológicos da COVID-19 não comprovaram de forma consistente a presença de miocardite através de avaliação histológica ou pesquisa viral miocárdica, por não terem realizado biópsia endomiocárdica ou necropsia, pela dificuldade logística e pelos riscos de contaminação no contexto de uma pandemia.

Os mecanismos etiopatogênicos comumente aventados como possíveis determinantes da injúria miocárdica seriam por: 1) injúria miocárdica direta pelo vírus COVID-19; 2) inflamação e trombose relacionadas a atuação das citocinas secundárias a hiperatividade do sistema imune, que ocasionam disfunção endotelial e hipercoagulabilidade da macro e microcirculação, favorecendo a instabilidade da placa aterosclerótica coronariana e a trombose macro e microvascular, subsequentemente induzindo a síndrome coronariana aguda ou a injúria miocárdica difusa; 3) hipoxemia em decorrência da injúria pulmonar pela agressão viral,

que pode estar associada a trombose intravascular pulmonar; 4) redução da ECA2 pela atuação direta do COVID-19, favorecendo vasoconstricção e perda dos efeitos cardioprotetores por redução de expressão da Angiotensina 1-7; 4) síndrome de Takotsubo pela associação do estresse emocional com hiperatividade simpática e das citocinas.

A análise retrospectiva de estudos clínicos e série de casos, onde foram realizadas análise histológica com imuno-histoquímica e pesquisa viral de amostras obtidas por biópsia endomiocárdica ou em estudos de necropsia, estabeleceram uma melhor compreensão quanto aos mecanismos etiopatogênicos envolvidos no desenvolvimento da injúria miocárdica nos pacientes com COVID-19.

A agressão miocárdica mediada pelas citocinas tem se constituído como principal mecanismo etiopatogênico da miocardite na Infecção por COVID-19. 7 A hiperativação do sistema imunológico, descrito como tempestade citocínica, ocorre principalmente nas formas mais graves de injúria pulmonar e resposta inflamatória sistêmica da COVID-19. 8,9 As citocinas ocasionam alterações na hemostasia promovendo uma condição de hipercoagulabilidade que favorece a trombose micro e macrovascular com conseqüente isquemia e injúria miocárdica. 10 Isto tem sido demonstrado em relatos de casos de pacientes com quadro clínico de infarto agudo do miocárdio com supra do segmento ST com COVID-19, com ausência de obstrução coronariana e com trombose microvascular 11 ou em situações de trombose de stent coronariano. 12 Bois et al. 13 demonstraram através de estudo de necropsia, a presença de micro trombose vascular coronariana associada a uma redução da expressão endotelial arteriolar da ECA2 com ausência de detecção viral miocárdica na maioria dos pacientes com COVID-19. Outros mecanismos fisiopatológicos ocasionados pela hiperatividade citocínica principalmente

* FACC, FESC, FHFA-ESC. Doutor em cardiologia pela USP. Coordenador do centro de insuficiência cardíaca do Hospital Pró-Cardíaco.

mediada por IL-6, IL-1 β e TNF- α também relacionados a dilatação e disfunção ventricular, seriam a indução de agressão inflamatória miocárdica principalmente por macrófagos, monócitos e linfócitos T 14-18, alteração da homeostase do cálcio com aumento do cálcio intracelular no cardiomiócito e redução da expressão da ECA2/Ang 1-7 associado ao aumento da Angiotensina II induzindo a proliferação de fibroblastos com consequente fibrose miocárdica. 19-26

A detecção de miocardite em pacientes com injúria miocárdica com infecção por COVID-19, foi demonstrado por Halushka em 7% dos pacientes em estudos de necropsia, e de 4,5% em séries de casos de pacientes submetidos a BEM. 27 Estes resultados demonstraram uma reduzida prevalência de miocardite por COVID-19 e que possivelmente os estudos epidemiológicos iniciais superestimaram o diagnóstico por terem baseado o diagnóstico de injúria miocárdica por critérios clínicos laboratoriais, sem comprovação histológica. Outros fatores como alteração da permeabilidade da membrana celular do cardiomiócito permitindo o extravasamento de proteínas intracelulares, insuficiência renal, hipóxia, aumento do consumo de oxigênio miocárdico, sepse e Takotsubo, podem estar presentes nos pacientes com COVID-19, ocasionando aumento dos níveis séricos de TPI sem decorrer de injúria miocárdica.

A hipótese da miocardite induzida por agressão direta pelo vírus COVID-19, não foi demonstrado nos estudos em que foram realizadas pesquisa viral no miocárdio através de estudos de necropsia, onde não se evidenciou a invasão do cardiomiócito pelo vírus, sendo somente detectado no interstício, em com baixa concentração viral, e sem relação com a presença de infiltrado inflamatório. Poucos estudos pesquisaram a presença viral no miocárdio de pacientes com COVID-19, sendo a maioria destes relatos de caso. Linder 28 ao avaliar em tecidos obtidos por necropsia a presença de COVID-19 através de PCR quantitativo e hibridização in situ, nos pacientes onde foram detectados a presença viral se observou alta carga viral miocárdica localizada no interstício, não sendo identificado invasão viral do cardiomiócito. Achados semelhantes foram relatados por Tavazzi 29 através de biópsia endomiocárdica

de paciente com miocardite fulminante, através de análise por microscopia eletrônica, como também não foi identificada a invasão viral nas células endoteliais do miocárdio como demonstrado por Kawakami. 30 Várias séries de casos em que foram realizadas BEM demonstraram resultados semelhantes, confirmando a ausência de agressão pelo COVID-19 como fator causal da injúria miocárdica. 31-35

A Takotsubo é um outro possível fator etiopatogênico envolvido na injúria miocárdica nos pacientes com COVID-19. 36

Estudo observacional realizado pela Cleveland Clinic demonstrou a incidência de Takotsubo na população geral de 1,5% pré-pandemia e de 7,7% durante a pandemia, sugerindo uma forte associação de Takotsubo com COVID-19. 37

Em estudo da associação europeia de imagem cardiovascular, observou-se em 2% dos pacientes com COVID-19, alterações no ecocardiograma compatíveis com Takotsubo. Achados semelhantes foram descritos em estudo observacional do Mount Sinai Hospital, com 4,2% de Takotsubo em 118 pacientes com COVID-19. 38,39

Os possíveis fatores etiopatogênicos envolvidos no desenvolvimento da Takotsubo na COVID-19 seriam o intenso estresse emocional e econômico com consequente ansiedade, pânico e depressão que estes pacientes são frequentemente acometidos, 40 hiperatividade imunológica com tempestade citocínica, 41 hiperatividade simpática e disfunção microvascular 42,43.

Estes fatores de forma isolada ou quando associados promovem a injúria miocárdica com disfunção cardíaca, ocasionando a síndrome de Takotsubo.

O entendimento que a miocardite associada a infecção por COVID-19 tem como principal mecanismo etiopatogênico a agressão miocárdica mediada por citocinas em decorrência a hiperativação imunológica pela agressão pulmonar e atividade inflamatória sistêmica, deverão estimular estudos delineados para avaliação das principais citocinas envolvidas na disfunção miocárdica, que poderão resultar no desenvolvimento de tratamentos específicos que possam impactar na melhora clínica e do prognóstico dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* Mar 28 2020;395(10229):1054-62.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* Feb 7 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585> [Epub ahead of print]
- Shi S, QinM, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* doi:<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* Mar 18 2020 [pii: S0735-1097(20)34637-4, in press].
- Shi S, QinM, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China.

- JAMA Cardiol. doi:<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
7. Peng X, Wang Y, Xi X, Jia Y, Tian J, Yu B, Tian J. Cardiovascular Drugs and Therapy 2021. 35:231-247.
 8. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* (2020) 130:2620-9.
 9. Tan M, Liu Y, Zhou R, Deng X, Li F, Liang K, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology.* (2020).
 10. 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.
 11. Guagliumi G, Sonzogno A, Pescetelli I, Pellegrini D, Finn AV. Microthrombi and ST-segment-elevation myocardial infarction in COVID-19. *Circulation* 2020;142:804-9.
 12. 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.
 13. Bois MC, Boire NA, Layman AJ, Aubry MC, Alexander MP, Roden AC, et al. *Circulation.* 2021;143:230-243
 14. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. *J Inf Secur.* 2020;80(6):607-13.
 15. Thaik CM, Calderone A, Takahashi N, Colucci WS. Interleukin-1 beta modulates the growth and phenotype of neonatal rat cardiac myocytes. *J Clin Invest.* 1995;96(2):1093-9.
 16. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest.* 1993;92(5):2303-12.
 17. Takahashi M. NLRP3 inflammasome as a novel player in myocardial infarction. *Int Heart J.* 2014;55(2):101-5.
 18. Condorelli G, Morisco C, Latronico MV, Claudio PP, Dent P, Tsichlis P, et al. TNF-alpha signal transduction in rat neonatal cardiac myocytes: definition of pathways generating from the TNF-alpha receptor. *FASEB J.* 2002;16(13):1732-7.
 19. Peng J, Gurantz D, Tran V, Cowling RT, Greenberg BH. Tumor necrosis factor-alpha-induced AT1 receptor upregulation enhances angiotensin II-mediated cardiac fibroblast responses that favor fibrosis. *Circ Res.* 2002;91(12):1119-26.
 20. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, Inciardi RM, Lombardi CM, Solomon SD et al. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur J Heart Fail.* 2020.
 21. Xu D, Ma M, Xu Y, Su Y, Ong SB, Hu X et al. Single-cell transcriptome analysis indicates new potential regulation mechanism of ACE2 and NPs signaling among heart failure patients infected with SARS-CoV-2. *medRxiv.* 2020.
 22. Gurantz D, Cowling RT, Varki N, Frikovsky E, Moore CD, Greenberg BH. IL-1beta and TNF-alpha upregulate angiotensin II type 1 (AT1) receptors on cardiac fibroblasts and are associated with increased AT1 density in the post-MI heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;38(3):505-15.
 23. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. *J Inf Secur.* 2020;80(6):607-13
 24. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Bies RD, Lebovitz R, Mann DL. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation.* 1995;92(6):1487-93.
 25. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, Slawson SE, Lemster BH, Koretsky AP, et al. Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha. *Circ Res.* 1997;81(4):627-35.
 26. Frantz S, Nahrendorf M. Cardiac macrophages and their role in ischaemic heart disease. *Cardiovasc Res.* 2014;102(2):240-8.
 27. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol* 2020;50:107300.
 28. Lindner D, Fitzek A, Brauningner H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol* 2020;5:1281-5.)
 29. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Scutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* 2020. PMID: 32275347
 30. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Pellegrini D, Nasr A2, Kutys B. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2021. Jan 26;77(3):314-325.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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].
 35. 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.
 36. Shah RM, Shah M, Shah S, Li A, Jauhar. Takotsubo Syndrome and COVID-19: Associations and Implications. *Curr Probl Cardiol.* 2021 Mar;46(3):100763.
 37. Jabri A, Kalra A, Kumar A, et al. Incidence of stress cardiomyopathy during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA network open* 2020;3(7):e2014780.
 38. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21(9):949-58
 39. Giustino G, Croft LB, Oates CP, et al. Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:628-9.
 40. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun* 2020;53:542.
 41. Taza F, Zulty M, Kanwal A, Grove D. Takotsubo cardiomyopathy triggered by SARS-CoV-2 infection in a critically ill patient. *BMJ case reports* 2020. e236561,
 42. Vitale C, Kaski JC, Rosano GMC. Role of coronary microvascular dysfunction in Takotsubo Cardiomyopathy. *Circ J.* 2016 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26763468/>.
 43. Montone RA, Iannaccone G, Meucci MC, et al. Myocardial and microvascular injury due to Coronavirus Disease 2019. *European cardiology* 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7325215/>.