

MIOCARDITE PELO SARS-COV-2: EXISTEM DIFERENÇAS COM RELAÇÃO A OUTRAS MIOCARDITES VIRAIS?

MYOCARDITIS BY SARS-COV-2: ARE THERE DIFFERENCES IN RELATION TO OTHER VIRAL MYOCARDITIS?

Carlos Aurélio Santos Aragão¹
Fabiana Goulart Marcondes-Braga¹
Fernando Bacal¹

1. Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - HCFMUSP, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:
Fernando Bacal. Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44. Núcleo de Transplantes – CEP: 05403900. São Paulo, SP, Brasil.
fbacal@uol.com.br

RESUMO

Introdução: A Covid-19 é uma doença infecciosa altamente contagiosa, com manifestações e evolução ainda a esclarecer por completo. No sistema cardiovascular, a interação com o vírus provoca danos de maneira direta e indireta. O objetivo desta revisão é avaliar os aspectos fisiopatológicos e clínicos da miocardite por SARS-CoV-2. **Metodologia:** Nesta revisão, a busca eletrônica foi conduzida nas seguintes bases de dados: Pubmed, Scielo, Medline e ClinicalTrials.gov. Os descritores usados (*heart failure, heart diseases, myocarditis, Covid-19, coronavírus, SARS-CoV-2*) estavam inseridos nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). **Revisão:** O acometimento miocárdico pelo vírus SARS-CoV-2 parece acontecer por dois mecanismos diferentes: ação direta ou por induzir elevação de citocinas inflamatórias. A miocardite viral pode ser dividida em fase aguda, subaguda e crônica. A aguda caracteriza-se pela presença de viremia, a subaguda, caracterizada por infiltrado de linfócitos T, segue invadindo o miocárdio, e atingindo o pico em 7 a 14 dias depois da inoculação viral e a fase crônica caracteriza-se pela deposição intensa de colágeno no interstício miocárdico com fibrose miocárdica. O diagnóstico da miocardite é feito através da suspeita clínica, juntamente com métodos diagnósticos não invasivos, porém a confirmação diagnóstica só é possível com a análise histológica obtida pela biópsia endomiocárdica, que é indicada para os casos refratários ou que evoluem com choque cardiogênico. O tratamento específico da miocardite pode envolver terapêutica imunossupressora e antiviral. A infecção por SARS-CoV-2 pode também cursar com miocardite, e há dados anatomopatológicos que sugerem tal associação e relatos de caso que descrevem inclusive quadros de miocardite fulminante relacionada à Covid-19. Os mecanismos fisiopatológicos da miocardite por SARS-CoV-2 não são completamente compreendidos e estudos prospectivos são necessários para a melhor compreensão desta associação. **Conclusão:** Os dados atuais sugerem que a Covid-19 é patologia com potencial de gravidade, que pode levar à lesão miocárdica com vários espectros clínicos, incluindo miocardite.

Descritores: Miocardite; Insuficiência Cardíaca; Covid-19; SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction: Covid-19 is a highly contagious infectious disease whose manifestations and evolution have yet to be fully clarified. In the cardiovascular system, interaction with the virus causes direct and indirect damage. The purpose of this review is to assess the pathophysiological and clinical aspects of myocarditis by SARS-CoV-2. **Methodology:** An electronic search was conducted in the following databases: Pubmed, Scielo, Medline and ClinicalTrials.gov. The descriptors used (*heart failure, heart diseases, myocarditis, Covid-19, coronavirus, SARS-CoV-2*) were included in the Health Sciences Descriptors (DeCS). **Review:** Myocardial involvement by the SARS-CoV-2 virus appears to occur through two different mechanisms: by direct action, or by inducing an increase in inflammatory cytokines. Viral myocarditis can be divided into acute, subacute and chronic phases. The acute phase is characterized by the presence of viremia; the subacute phase by T lymphocyte infiltrate, which invades the myocardium, reaching its peak 7 to 14 days after viral inoculation; and the chronic phase by intense collagen deposition in the myocardial interstitium with myocardial fibrosis. The diagnosis of myocarditis is made through clinical suspicion, together with non-invasive diagnostic methods, but diagnostic confirmation is only possible through histological analysis obtained by endomyocardial biopsy, which is indicated for refractory

cases or those in which cardiogenic shock develops. Specific treatment of myocarditis may also involve immunosuppressive and antiviral therapy. SARS-CoV-2 infection can also present as myocarditis, and there are anatomopathological data and case reports that describe cases of fulminant myocarditis related to Covid-19. The pathophysiological mechanisms of myocarditis by SARS-CoV-2 are not completely understood, and prospective studies are needed to clarify this association. Conclusion: Current data suggest that Covid-19 is a potentially serious condition that can lead to myocardial injury, with several clinical spectra, including myocarditis.

Keywords: Myocarditis; Heart failure; Covid-19; SARS-CoV-2.

INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus 2019 (Covid-19), é causada pelo vírus (SARS-CoV-2), um novo coronavírus detectado pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019.¹ Em 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou Covid-19 como uma pandemia global.¹ Devido a sua alta transmissibilidade, em um curto período de tempo houve um aumento crescente do número de casos.²

A Covid-19 é uma doença infecciosa altamente contagiosa, com manifestações e evolução ainda a esclarecer por completo, o que promove diversos estudos ao redor do mundo.³ No entanto, sabe-se que o SARS-CoV-2 tem uma ação complexa no corpo, e tem como principal manifestação, a pulmonar. No sistema cardiovascular, a interação com o vírus provoca danos de maneira direta e indireta.⁴ De acordo com estudos realizados na China, onde a pandemia teve início, a injúria cardíaca aparece em 20-30% dos pacientes hospitalizados, contribuindo com 40% das mortes.⁵ Da mesma forma, a doença cardiovascular preexistente predispõe à infecção grave por SARS-CoV-2 com aumento da morbimortalidade.^{4,6} O objetivo desta revisão é avaliar os aspectos fisiopatológicos e clínicos da miocardite pelo SARS-CoV-2.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de um artigo de revisão. A busca eletrônica foi conduzida nas seguintes bases de dados: Pubmed, Scielo, Medline e *ClinicalTrials.gov*. Os descritores usados (*heart failure, heart diseases, myocarditis, Covid-19, coronavírus, SARS-CoV-2*) estavam inseridos nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), no idioma inglês e seus correspondentes em português. Os descritores foram usados em combinações.

Foram incluídos nesta revisão, estudos que avaliaram os aspectos epidemiológicos, clínicos e fisiopatológicos da Covid-19, correlacionando com as cardiopatias, com enfoque na injúria miocárdica e miocardite. Foram excluídas cartas ao editor, comentários e artigos de opinião.

FISIOPATOLOGIA

O SARS-CoV-2 é um novo vírus RNA envolto em fita simples. Ele pertence ao vírus β corona e liga-se à proteína da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2).⁴ A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é uma carboxipeptidase ligada à membrana que cliva um único resíduo da angiotensina I, gerando um único resíduo da angiotensina II para gerar Angiotensina 1-7, cujos efeitos funcionais são vasodilatadores, antiproliferativos e antifibróticos.^{7,8}

A afinidade de ligação entre o SARS-CoV-2 e a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é o principal determinante da infectividade, estando essa presente em diversos tecidos, como pulmão, coração, epitélio intestinal, endotélio vascular e rins.^{3,5,8} A ECA2 tem um papel importante na proteção do pulmão. Mas a ligação viral ao seu receptor desregula a via protetora e aumenta a patogenicidade. A expressão de ECA2 em vários órgãos poderia explicar a disfunção multiorgânica que foi descrita em alguns casos de Covid-19.⁴

Estudos ainda estão em andamento, mas aparentemente o SARS-CoV-2 desregula a ação da ECA2, o que contribui para uma disfunção do miocárdio,⁵ provocando aumento na ação da angiotensina 2 e/ou diminuição da cardioproteção realizada pela angiotensina.¹⁻⁸ Foi demonstrado presença de cardiomiopatia por Covid-19, com uma taxa de prevalência de insuficiência cardíaca em pacientes graves superior a 30-40%.⁹

MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS

O dano ao sistema cardiovascular é provavelmente multifatorial e pode resultar tanto de um desequilíbrio entre alta demanda metabólica e baixa reserva miocárdica quanto de inflamação exacerbada associada à tempestade de citocinas e trombogênese, podendo ainda ocorrer por lesão direta cardíaca pelo vírus.¹⁰

É difícil delinear o espectro de apresentações cardiovasculares da Covid-19. No entanto, com as evidências disponíveis, parece que as lesões cardiovasculares podem ocorrer por mecanismos direto ou indireto, miocardite, síndrome coronariana aguda, arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca sistólica e diastólica, choque cardiogênico, e até morte súbita.^{5,8}

A lesão miocárdica direta consiste na infiltração viral no miocárdio, provocando inflamação e possível morte dos miócitos. Enquanto o mecanismo indireto ocorre devido à severa inflamação sistêmica, que leva ao aumento de citocinas pró-inflamatórias capazes de atuar sobre o miocárdio e gerar efeitos cardiovasculares, e à falência respiratória e hipóxia, que também exercem efeitos sobre o miocárdio.⁵

Na resposta inflamatória sistêmica provocada pela Covid-19, observam-se concentrações mais altas de citocinas que estão relacionadas à injúria do sistema cardiovascular.¹¹ O aumento de troponina é acompanhado de elevação de outros marcadores inflamatórios, como dímero-D, ferritina, interleucina-6 (IL-6), desidrogenase láctica (DHL), proteína C reativa, procalcitonina e contagem de leucócitos.¹² Zhou et al., mostraram que os pacientes que evoluíram a óbito

apresentaram níveis mais altos de dímero-D, IL-6, ferritina e DHL, além de linfopenia, sugerindo que esses marcadores inflamatórios possam ter implicações prognósticas. Dímero-D na admissão maior que 1µg/ml foi preditor independente de mortalidade nessa população.¹³

Entre as potenciais manifestações cardiovasculares destacam-se injúria cardíaca, representada pela elevação de troponina em diferentes estudos; arritmias cardíacas por isquemia microvascular, inflamação do pericárdio por citocinas pró-inflamatórias ou por cicatriz não isquêmica; síndrome coronariana aguda por desbalanço entre oferta e consumo ou até mesmo por ruptura de placa e insuficiência cardíaca (disfunção ventricular sintomática ou miocardite).⁵

INJÚRIA MIOCÁRDICA

Injúria miocárdica, representada por níveis elevados de troponina foram observados em muitos pacientes com Covid-19, com diferenças significativas entre os que morreram e os que sobreviveram. Em uma metanálise de quatro estudos, os níveis de troponina I cardíaca foram muito mais altos naqueles com doença grave do que naqueles com doença não grave. Curiosamente, a mediana da troponina I (TnI) entre os sobreviventes não mudou enquanto subiu exponencialmente nos não sobreviventes. Juntamente com o aumento das troponinas, biomarcadores inflamatórios, como dímeros D, IL-6 e outros também mostraram um aumento significativo entre os não sobreviventes, refletindo resposta paninflamatória grave.⁵

Dados de literatura revelam que injúria miocárdica é mais frequente em pacientes que necessitaram internação em unidade de terapia intensiva (UTI) (22,2% vs. 2,0%) e estes pacientes tiveram maior incidência de IC (52% vs 12%) e maior taxa de óbito (59% vs. 1%).¹⁰ Shi et al., avaliaram 416 pacientes internados por Covid-19 e observaram que a injúria miocárdica, definida pela elevação dos níveis de troponina maior que o percentil 99 do valor de referência, é complicação frequente (19,7%) nesses pacientes e está associada com aumento de mortalidade e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).¹² No modelo de análise multivariada, injúria miocárdica e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) foram preditores independente de mortalidade (HR de 4,26 e 7,89, respectivamente).¹²

Guo et al., demonstraram que 27,8% de 187 pacientes apresentavam elevação de troponina. A mortalidade foi de 7,6% em pacientes sem doença cardiovascular (DCV) e com níveis normais de troponina, de 13,3% em pacientes com DCV e troponina normal, de 37,5% em pacientes sem DCV e troponina elevada, e de 69,4% em pacientes com DCV e troponina alterada. Houve forte correlação entre níveis altos de troponina e aumento de proteína C reativa e de NT-proBNP. Pacientes com níveis aumentados de troponina tiveram maior incidência de arritmias ventriculares e maior necessidade de ventilação mecânica.¹⁴

Complicadores como insuficiência cardíaca, miocardite, infarto agudo do miocárdio (IAM), choque e arritmias, também são frequentes em pacientes com injúria miocárdica. Em uma coorte com 150 pacientes, 7% deles desenvolveram dano miocárdio e insuficiência cardíaca irreversíveis, associados a elevações significativas dos níveis de troponina.¹⁵ Arritmias malignas (taquicardia ventricular com degeneração para fibrilação

ventricular ou instabilidade hemodinâmica) foram observadas com maior frequência nos grupos com elevação dos níveis de troponina (11,5% vs 5,2%).¹⁴

Além da elevação dos marcadores inflamatórios, nos pacientes com Covid-19 também é visualizado aumento nos níveis de BNP ou NT-proBNP, marcadores de disfunção miocárdica. Pacientes com injúria miocárdica tiveram níveis mais altos de NT-proBNP, com correlação linear positiva.¹⁴ Esse achado reforça que aqueles que apresentam injúria miocárdica estão mais propensos a desenvolver comprometimento da função cardíaca.¹⁴ Numa metanálise de quatro estudos, incluindo um total de 341 pacientes, os níveis de troponina I foram significativamente maiores naqueles com a forma grave da Covid-19 em comparação àqueles com a forma não grave.¹⁶

Manifestações cardíacas também podem ocorrer em estágios posteriores da Covid-19, em que o estado hiperinflamatório é semelhante a uma síndrome de liberação de citocinas. Essa síndrome multissistêmica resulta em citocinas elevadas e células T desreguladas com linfopenia (normalmente um achado precoce), além de elevações na proteína C reativa, em interleucinas IL-2 e IL-6, peptídeos natriuréticos (sugerindo inflamação cardíaca ou disfunção) e ferritina sérica. As observações sugerem alta frequência de eventos cardiovasculares, especialmente arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca. Patologicamente, essas manifestações miocárdicas são semelhantes à cardiomiopatia de estresse ou disfunção miocárdica relacionada a citocinas, que ocorre no cenário de estágios progressivos da Covid-19.¹⁷

Apesar de não haver relato de cardiomiopatia de Takotsubo diretamente relacionada à Covid-19, postula-se que alguns casos de disfunção ventricular nesses pacientes possam decorrer dessa síndrome. A mesma é complicação frequente em indivíduos com resposta inflamatória sistêmica exacerbada, funcionando o estresse e a gravidade da infecção viral como gatilho.¹⁸

MIOCARDITE

A etiologia da miocardite pode ser infecciosa ou não infecciosa, sendo a miocardite secundária por infecção viral a forma mais prevalente.¹⁹ Entre a variedade de doenças infecciosas que podem causar miocardite, as infecções virais são as mais comuns. Os vírus cardiotróficos mais prevalentes são adenovírus, enterovirus, parvovirus-B19, herpes simples, vírus da hepatite C (HCV), citomegalovírus (CMV), e Epstein-Barr (EBV) e mais recentemente estudado, o SARS-CoV-2. A prevalência do perfil viral varia conforme o meio estudado.

A miocardite viral pode ser dividida em fase aguda, subaguda e crônica. A fase aguda caracteriza-se pela presença de viremia. Ocorre perda de miócitos por necrose graças a ação direta do vírus, efeitos citotóxicos de mediadores inflamatórios e produtos do estresse oxidativo associado a disfunção endotelial e isquemia.²⁰ A fase subaguda inicia-se, em geral, a partir do quarto dia da inoculação e estende-se até o 14º dia. O infiltrado de linfócitos T segue na invasão do miocárdio, atingindo o seu pico em sete a 14 dias após a inoculação viral. Nessa fase ocorre maior dano celular miocárdico. A terceira fase inicia-se no 15º dia e segue até o 90º dia após a inoculação viral, e caracteriza-se pela

deposição intensa de colágeno no interstício miocárdico com fibrose miocárdica evoluindo para dilatação, disfunção e insuficiência cardíaca.^{21,22} (Figura 1)

O diagnóstico da miocardite se faz inicialmente através da suspeita clínica, juntamente com métodos diagnósticos não invasivos como ECG, ecocardiograma, citilografia com 67-Gálio ou ressonância magnética do coração, porém a confirmação diagnóstica só é possível através da análise histológica obtida pela biópsia endomiocárdica do ventrículo direito. Vale salientar que a maior parte dos diagnósticos é realizada por suspeição, ficando a biópsia restrita para os casos refratários ou que evoluem com choque cardiogênico.

O diagnóstico histopatológico é definido pelo critério de Dallas que requer células inflamatórias e necrose de miócitos à biópsia, sendo a ausência de necrose caracterizada como miocardite *borderline*. Este critério é bastante criticado pela falta de correlação com a evolução clínica, a presença de vírus e a variabilidade entre patologistas. Recentemente tem-se proposto que o diagnóstico histológico de inflamação se faça através da contagem de linfócitos, macrófagos e expressão HLA-DR pela técnica de imuno-histoquímica.

Quanto ao tratamento específico da miocardite, este pode envolver terapêutica imunossupressora e antiviral. A terapêutica imunossupressora na miocardite tem como objetivo suprimir a resposta inflamatória e a atividade autoimune, com consequente melhora clínica e da função ventricular, além de redução da mortalidade. Para indicação da terapêutica imunossupressora, faz-se necessária a comprovação de atividade inflamatória miocárdica através da biópsia endomiocárdica associada a pesquisa viral negativa.^{23,24} A terapêutica antiviral tem como objetivo promover a eliminação viral como também impedir a sua replicação. Dentre as possibilidades terapêuticas, temos a infusão subcutânea de interferon- β (IFN- β) e a imunoglobulina intravenosa (IG-IV).^{25,26} Outra possibilidade terapêutica é a pentoxifilina que tem propriedades anti-inflamatórias o bloqueio da transcriptase do TNF- α e a redução dos níveis de interleucinas 2 e 6, com consequente redução dos efeitos de cardioagressão dessas citocinas.²⁷

Em relação à infecção por SARS-CoV-2, há relatos de que também pode se manifestar na forma de miocardite. Em um estudo anatomopatológico recente, as autópsias do coração mostraram inflamação com infiltrado de macrófagos e mononucleares e uma menor extensão

de células TCD4, sem outras alterações significativas.¹⁶ Além da diminuição da expressão miocárdica da ECA2 e possível presença de hipertrofia.⁸ Em relato de caso de paciente com Covid-19 que se apresentou em choque cardiogênico, foram encontradas partículas do vírus em células inflamatórias (macrófagos) em material obtido de biópsia endomiocárdica por microscopia eletrônica. (Figura 1) No entanto, ainda está a esclarecer o quanto de lesão cardíaca ocorre por ação direta e o quanto por ação indireta. E ainda, quais células do miocárdio são mais vulneráveis à infecção e/ou inflamação sistêmica.¹⁸

De forma mais rara, a Covid-19 pode manifestar-se com uma apresentação semelhante a miocardite fulminante, incluindo pacientes que necessitaram suporte circulatório. Amostras derivadas de pacientes que foram à óbito devido a complicações pulmonares e parada cardíaca, mostram surpreendentemente que poucos infiltrados inflamatórios mononucleares intersticiais foram observados sem danos substanciais. Como resultado dessas observações, está emergindo a hipótese que postula a contribuição da doença cardíaca estrutural subjacente e a propensão para o surgimento de um fenótipo de insuficiência cardíaca que varia de insuficiência cardíaca clássica com fração de ejeção preservada nos estágios iniciais da doença (no contexto de complicações pulmonares) e, posteriormente, na forma de insuficiência cardíaca sistólica como resposta à fase de citocinas inflamatórias da Covid-19.¹⁷

Pacientes com formas graves da Covid-19 podem evoluir rapidamente para quadro com importante comprometimento cardiovascular, choque e falência múltipla de órgãos. Em casuísticas chinesas com pacientes internados, até 20% evoluíram para quadros graves com choque.^{28,29} Foram descritos casos de miocardite relacionada à Covid-19, como miocardite fulminante, de rápida evolução e disfunção ventricular importante, associada a edema miocárdico difuso. Alterações eletrocardiográficas e elevação de troponina estavam presentes nesses pacientes.²⁹⁻³¹

Vale ressaltar que em pacientes que se apresentam com quadro sugestivo de miocardite fulminante é necessário proceder o diagnóstico diferencial histológico através de biópsia endomiocárdica, uma vez que podem resultar de miocardite de células gigantes ou miocardite eosinofílica necrotizante, cuja resposta à terapia imunossupressora tem sido descrita e pode impactar o prognóstico de tais pacientes.

CONCLUSÃO

Os dados atuais sugerem que a Covid-19 é patologia potencialmente grave que pode levar a injúria miocárdica com vários espectros clínicos, incluindo miocardite aguda. Considerando que os dados disponíveis são oriundos de estudos majoritariamente retrospectivos, devem ser interpretados com cautela. Estudos prospectivos serão de grande valia para o maior entendimento da doença.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

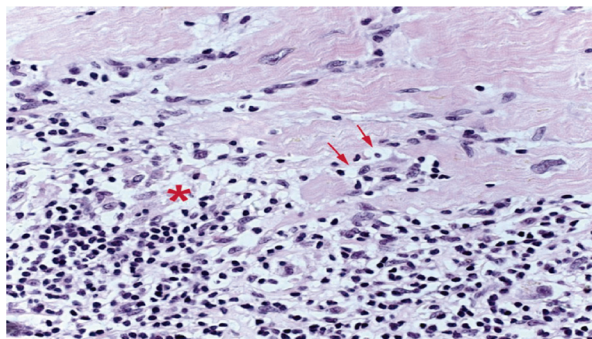


Figura 1. Miocardite linfocitária em atividade, mostrando denso infiltrado inflamatório linfomononuclear com agressão a cardiomiócitos (setas) e necrose (*) dos mesmos. Hematoxilina-Eosina, aumento 400x. Imagem do acervo do Núcleo de Patologia do Instituto do Coração – InCor- HCFMUSP gentilmente cedida por Dra. Léa Maria Macruz Ferreira Demarchi.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Novel coronavirus – China. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2020. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>.
- Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. Covid-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5): 259–60. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (Covid-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41(2):145-51. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
- Gupta MD, Girish MP. Coronavirus disease 2019 and the cardiovascular system: Impacts and implications. *Indian Heart J*. 2020;72(1):1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.03.006>.
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikherkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. Covid-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648-55.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to Covid-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):486-48. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
- Cespedes MS, Souza JCRP. SARS-CoV-2 : uma revisão para o clínico. 2020. Preprint. [preprints.scielo.org > scielo > preprint > download](https://preprints.scielo.org/scielo/preprint/download)
- Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618–25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153>.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-59.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
- Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC, Oh E, Tierney A, et al. Covid-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1439-44.
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with Covid-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-10.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
- Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;45(3):230-2.
- Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. [A pathological report of three Covid-19 cases by minimally invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):411-7.
- Mehra MR, Ruschitzka F. Covid-19 Illness and Heart Failure. *JACC: Heart Fail*. 2020;8(6):512-4. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.004>
- Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in Covid-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):911-5.
- JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): digest version. *Circ J*. 2011;75(3):734-43.
- Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation*. 1999;99(8):1091-100.
- Andréoletti L, Lévêque N, Boulagnon C, Brasselet C, Fornes P. Viral causes of human myocarditis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2009;102(6-7):559-68.
- Cooper Jr LT. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1526-38.
- Maisch B, Herzum M, Hufnagel G, Schönian U. Immunosuppressive and immunomodulatory treatment for myocarditis. *Curr Opin Cardiol*. 1996;11(3):310-24.
- Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1995-2002.
- Deonarain R, Cerullo D, Fuse K, Liu PP, Fish EN. Protective role for interferonbeta in coxsackievirus B3 infection. *Circulation*. 2004;110(23):3540-3.
- Schultheiss H-P, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J*. 2011;32(21):2616-25.
- Shaw SM, Shah MKH, Williams SG, Fildes JE. Immunological mechanisms of pentoxifylline in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2):113-8.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Costa IBS, Figueiredo CS, Fonseca SMR, Bittar CS, Silva CMD, Rizk SI, et al. Takotsubo syndrome: an overview of pathophysiology, diagnosis and treatment with emphasis on cancer patients. *Heart Fail Rev*. 2019;24(6):833-46.
- Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020;ehaa190. [Ep head of print].
- Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (Covid-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-24.
- Painel Coronavírus. Ministério da Saúde. Coronavírus, Covid-19. 2020. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br>. Acesso em: 07/05/2020.