Miocardiopatia Pós-COVID

Post-COVID Cardiomyopathy

Marcio Roberto Moraes de Carvalho,[1] *Jocemir Ronaldo Lugon,*[2] *Antonio Jose Lagoeiro Jorge*[1]

Divisão de Cardiologia – Departamento de Medicina Clínica – Faculdade de Medicina – Universidade Federal Fluminense,[1] *Niterói, RJ – Brasil*

Divisão de Nefrologia – Departamento de Medicina Clínica – Faculdade de Medicina – Universidade Federal Fluminense,[2] *Niterói, RJ – Brasil*

A pandemia de COVID-19 causada pelo vírus SARS-CoV-2 impactou com marcas indeléveis a sociedade humana contemporânea. Além da grave morbidade e mortalidade nas primeiras semanas após a infecção, até 70% dos sobreviventes do COVID-19 podem experimentar complicações médicas a longo prazo.[1] Em publicação no início da pandemia, Clyde e Gregg[2] já manifestavam preocupação sobre os desdobramentos futuros do dano cardíaco, independentemente da manifestação clínica aguda causada pelo COVID-19.

A associação de doença cardíaca prévia, com o aumento da taxa de letalidade e de necessidade de ventilação mecânica, promoveu inicialmente a expectativa de identificar dano miopático direto, pela ilação da concentração aumentada de receptores ACE2 no miócito. A histologia de corações de pacientes que foram a óbito expôs uma condição peculiar. Apresentações clínicas semelhantes à miocardite foram descritas em apenas alguns pacientes, sugerindo que a miocardite fulminante fosse uma condição rara. Por outro lado, nos casos com suspeita clínica de miocardite, infecção por SARS-CoV-2 foi associada à presença de inflamação cardíaca.[3] Outras evidências indicam haver expressão cardíaca de ACE2 pronunciada em pericitos que revestem a microvasculatura, bem como em células musculares e fibroblastos. Um outro aspecto é a presença de proteases codificadas por TMPRSS2 e CTSL, que facilitam a entronização celular do SARS-CoV-2, trazendo outras possibilidades para o mecanismo de agressão cardíaca.[4]

Em estudo original, Mezache et al.[5] nos proporcionam uma interpretação avançada do dano miocárdico. Estudando necrópsias de 11 pacientes de COVID-19 e 11 controles (falecidos anteriormente a 2016), os autores analisaram características histológicas, partículas virais e achados moleculares no tecido cardíaco. Foi observada uma ligação marcante da proteína spike SARS-CoV-2 especialmente na ACE2 dos macrófagos e pericitos intersticiais, com pouca presença de nucleocapsídeos. Esse estudo sugere, de maneira consistente, que a infecção direta do miocárdio por SARS-CoV-2 não seja o mecanismo fisiopatológico da disfunção cardíaca. Embora não se possa descartar que complicações sistêmicas nas formas graves de COVID-19 possam afetar diretamente o coração,[6] foi demonstrada expressão substancial de citocinas *in situ* e ativação local de complemento, secundária à endocitose da proteína spike circulante, tanto em macrófagos como nos pericitos intersticiais. São essas alterações que estariam envolvidas com o desenvolvimento da miocardite.

Estes argumentos nos levam a uma consideração de que o tecido miocárdico não deva ser entendido de forma simplista como um sincício de miócitos. É importante considerar a complexidade do tecido miocárdico ao estudar o coração e compreender sua peculiaridade. De posse desta visão, Tadokoro et al.[7] relataram um caso de miocardite aguda em paciente previamente hígido, sem comorbidades cardiovasculares, porém, portador de alelos HLA-C 12:02:02 e HLA-B 52:01:01, associados com uma pior evolução na população japonesa. A partir da biópsia miocárdica de ventrículo direito, no transcurso de apresentação com grave disfunção ventricular, identificou-se como elemento fisiopatogênico principal a microtrombose com hipercoagulação, associada à injúria endotelial, ativação de complemento e macrofágica.[7]

Inflamação do miocárdio, COVID e ICFEp

A inflamação do miocárdio é amplamente considerada como um dos principais fatores do desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC).[8] Acredita-se que a inflamação miocárdica persistente tenha um papel central no desenvolvimento do remodelamento adverso do ventrículo esquerdo (VE) após o infarto do miocárdio, bem como na patogênese da cardiomiopatia dilatada e IC com fração de ejeção preservada (ICFEp).[8-10]

Em maio de 2020, Tavazzi et al.[11] relataram o primeiro caso de lesão cardíaca aguda com o achado de partículas do SARS-CoV-2 e inflamação de baixo grau no miocárdio, não acompanhada de necrose de cardiomiócitos. Uma discussão importante é se as alterações miocárdicas são causadas por dano viral direto ao coração ou vasculatura, ou pela tempestade de citocinas relacionada à infecção.[12] Sabe-se, principalmente, que alterações inflamatórias cardíacas induzidas por vírus são capazes de desencadear ICFEp e insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida.[13] Existe hoje um interesse crescente em identificar pacientes com COVID-19 sob risco de desenvolver IC relacionada ao vírus e problemas cardiovasculares.[14]

Palavras-chave

Cardiomiopatias; COVID-19; Criança; Adulto

Correspondência: Marcio Roberto Moraes de Carvalho •
Universidade Federal Fluminense Hospital Universitario Antonio Pedro – Medicina Clínica – Av. Marquês do Paraná, 303. CEP 24033-900, Niterói, RJ – Brasil
E-mail: carvalhobm@uol.br
Artigo recebido em 26/03/2023, revisado em 14/04/2023, aceito em 14/04/2023

DOI: https://doi.org/10.36660/abchf.20230017

Um estudo recente,[15] que utilizou o escore HFA-PEFF[16] para diagnóstico de ICFEp, mostrou que uma proporção substancial de pacientes com COVID-19 apresentou maior risco de ICFEp. Os pacientes com evidências bioquímicas de lesão miocárdica apresentaram pontuação mais elevada do escore HFA-PEFF além de disfunção diastólica do VE e redução do *strain* global longitudinal.[15]

Lesão miocárdica definida como valores aumentados de troponina foi observada em cerca de 20% dos pacientes com COVID-19. Foi demonstrado também que concentrações mais altas de NT-proBNP se correlacionam com a gravidade da infecção viral. O aumento não específico das enzimas cardíacas em pacientes com COVID-19 pode revelar não apenas uma predisposição desses pacientes a lesões cardíacas, mas também a presença de outras disfunções cardíacas.[15]

Um paradigma proposto por Paulus et al.[9] para explicar a fisiopatologia da ICFEp poderia ajudar a esclarecer o mecanismo pelo qual a inflamação associada à COVID-19 irá causar ICFEp. Comorbidades, entre elas a infecção pelo SARS-CoV-2, levam ao remodelamento e a disfunção miocárdica a partir de uma sequência de eventos que consiste na indução de um estado pró-inflamatório. Esse estado pró-inflamatório leva as células endoteliais microvasculares coronárias a produzirem espécies reativas de oxigênio, que limitam a biodisponibilidade de óxido nítrico para os cardiomiócitos adjacentes; essa baixa biodisponibilidade de óxido nítrico diminui a atividade da proteína quinase G nos cardiomiócitos; e a baixa atividade de proteína quinase G remove o freio da hipertrofia dos cardiomiócitos, induzindo assim o remodelamento concêntrico do VE, enrijecendo o cardiomiócito por causa da hipofosforilação da proteína gigante do citoesqueleto titina. Tanto os cardiomiócitos rígidos quanto o aumento da deposição de colágeno pelos miofibroblastos irão causar disfunção diastólica do VE, que é o principal déficit funcional cardíaco na ICFEp.

A avaliação do tecido cardíaco através da ressonância nuclear magnética apontou expressões tissulares diversas para o dano. Mecanismos possíveis seriam sítios de miocardite sem consequência funcional, infarto do miocárdio tipo I e II, além de isquemia miocárdica induzida.[17] A miocardite se apresentou na forma multisegmentar, sem alteração da fração de ejeção ou alterações na motilidade regional. A ilação com o padrão de miocardite não-COVID pode prognosticar uma boa evolução a longo prazo.

Alguns estudos sugeriram que a miocardite por COVID-19 em crianças pode ser mais comum do que se pensava anteriormente. No entanto, a prevalência exata ainda é desconhecida e mais pesquisas são necessárias para entender melhor a incidência, os fatores de risco e os efeitos a longo prazo da miocardite em crianças com COVID-19. A apresentação clínica de crianças com miocardite pode variar de assintomático à evolução com gravidade. As crianças correm maior risco de desenvolver miocardite secundária a COVID-19 em comparação com vacina mRNA COVID-19.[18]

Com o intento de observar manifestações clínicas e laboratoriais cardíacas do segmento pós-infeccioso a longo prazo, estamos engajados no projeto "Integrando forças para compreensão e enfrentamento da síndrome pós-COVID-19: Estudo multidisciplinar Institucional da Universidade Federal Fluminense/UFF", um estudo de coorte prospectiva, com projeção de acompanhamento desta população por 24 meses, que conta com o financiamento e apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro – FAPERJ (E-26/210.828/2021).

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Obtenção de dados: Carvalho MRM; Redação do manuscrito: Carvalho MRM, Jorge AJL; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Carvalho MRM, Lugon JR, Jorge AJL.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Koc HC, Xiao J, Liu W, Li Y, Chen G. Long COVID and its Management. Int J Biol Sci. 2022;18(12):4768-80. doi: 10.7150/ijbs.75056.
2. Yancy CW, Fonarow GC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and the Heart-Is Heart Failure the Next Chapter? JAMA Cardiol. 2020;5(11):1216-7. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3575.
3. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. JAMA Cardiol. 2020;5(11):1281-5. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3551.
4. Tucker NR, Chaffin M, Bedi KC Jr, Papangeli I, Akkad AD, Arduini A, et al. Myocyte-Specific Upregulation of ACE2 in Cardiovascular Disease: Implications for SARS-CoV-2-Mediated Myocarditis. Circulation. 2020;142(7):708-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047911.
5. Mezache L, Nuovo GJ, Suster D, Tili E, Awad H, Radwa□ski PB, et al. Histologic, Viral, and Molecular Correlates of Heart Disease in Fatal COVID-19. Ann Diagn Pathol. 2022;60:151983. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2022.151983.
6. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. Circ Res. 2020;126(10):1443-55. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055.
7. Tadokoro T, Ohta-Ogo K, Ikeda Y, Sugiyama M, Katano H, Hatakeyama K, et al. COVID-19-Associated Myocardial Injury: A Case Report. ESC Heart Fail. 2023;10(2):1461-66. doi: 10.1002/ehf2.14295.

8. Westman PC, Lipinski MJ, Luger D, Waksman R, Bonow RO, Wu E, et al. Inflammation as a Driver of Adverse Left Ventricular Remodeling after Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2016;67(17):2050-60. doi: 10.1016/j.jacc.2016.01.073.

9. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(4):263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.

10. Nakayama T, Sugano Y, Yokokawa T, Nagai T, Matsuyama TA, Ohta-Ogo K, et al. Clinical Impact of the Presence of Macrophages in Endomyocardial Biopsies of Patients with Dilated Cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2017;19(4):490-98. doi: 10.1002/ejhf.767.

11. 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):911-15. doi: 10.1002/ejhf.1828.

12. van Linthout S, Klingel K, Tschöpe C. SARS-CoV-2-Related Myocarditis-Like Syndromes Shakespeare's Question: What's in a Name? Eur J Heart Fail. 2020;22(6):922-5. doi: 10.1002/ejhf.1899.

13. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Current Evidence and Future Directions. Nat Rev Cardiol. 2021;18(3):169-93. doi: 10.1038/s41569-020-00435-x.

14. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial Injury and COVID-19: Possible Mechanisms. Life Sci. 2020;253:117723. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117723.

15. Hadzibegovic S, Lena A, Churchill TW, Ho JE, Potthoff S, Denecke C, et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction According to the HFA-PEFF Score in COVID-19 Patients: Clinical Correlates and Echocardiographic Findings. Eur J Heart Fail. 2021;23(11):1891-902. doi: 10.1002/ejhf.2210.

16. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to Diagnose Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: the HFA-PEFF Diagnostic Algorithm: A Consensus Recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2020;22(3):391-412. doi: 10.1002/ejhf.1741.

17. Knight DS, Kotecha T, Razvi Y, Chacko L, Brown JT, Jeetley PS, et al. COVID-19: Myocardial Injury in Survivors. Circulation. 2020;142(11):1120-2. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049252.

18. Williams JL, Jacobs HM, Lee S. Pediatric Myocarditis. Cardiol Ther. 2023:1-18. doi: 10.1007/s40119-023-00309-6.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons