

Hipótese Sobre a Patogênese de Lesão Subepicárdica Associada à Miocardite

Hypothesis on the Pathogenesis of Sub-Epicardial Scar Associated with Myocarditis

João A. C. Lima,¹ David A. Bluemke,¹ Joshua Hare,¹ Katherine Wu,¹ Leonardo Sara,² Carlos E. Rochitte³

Johns Hopkins University School of Medicine,¹ Baltimore, MD – Estados Unidos

Centro de Diagnóstico por Imagem (CDI),² Goiânia, GO – Brasil

Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor - FMUSP),³ São Paulo, SP – Brasil

O padrão típico da injúria miocárdica e da fibrose subsequente em pacientes com miocardite viral é subepicárdico.¹ Entretanto, outros padrões de injúria e lesões, conforme detectados pelos estudos utilizando ressonância magnética cardíaca, também ocorrem comumente, incluindo a injúria subendocárdica, que reproduz o padrão da doença cardíaca isquêmica, e lesão circunferencial no meio da parede, vista com mais frequência em pacientes com doença avançada e cardiomiopatias dilatadas. Nos pacientes com miocardite que apresentam arritmias malignas no cenário de função do ventrículo esquerdo (VE) preservada, não é raro encontrar o padrão de lesão subepicárdica na presença de função sistólica do VE normal ou levemente anormal.² No entanto, a patogênese da lesão subepicárdica em pacientes com miocardite acompanhada ou não por disfunção significativa do VE ainda não está clara.

Além da miocardite, a lesão miocárdica subepicárdica é encontrada em associação com vários processos de doenças que não são considerados resultantes de injúria miocárdica induzida por vírus. A lista inclui processos de doenças com etiologias díspares, tais como as doenças de Duchenne e de Fabry, a cardiomiopatia chagásica e a doença cardíaca reumática, entre outras.³⁻⁵ Portanto, teorias diferentes já foram propostas para explicar esse padrão de formação de lesão em pacientes com patologias diferentes. O aumento de tensão localizada excessiva e alterações de perfusão locais já foram postulados como mecanismos que contribuem para isso, mas não são suficientes para serem considerados mecanismos principais.⁶ A tensão da parede calculada é mais alta no nível subendocárdico, e defeitos de perfusão resultantes de isquemia geralmente são subendocárdicos. Após a formação da lesão, a perfusão é diminuída em proporção à redução de densidade capilar

(defeito corrigido), mas isso não implica que a isquemia local seja o mecanismo patogênético subjacente à formação de lesão subepicárdica.

A pandemia da COVID-19 pode apresentar, todavia, uma hipótese para explicar a patogênese de fibrose miocárdica subepicárdica focal em pacientes com miocardite. O envolvimento cardíaco na COVID-19 foi amplamente documentado por estudos de biomarcadores, eletrocardiogramas, ecocardiogramas e patologia conduzidos durante a infecção aguda.⁷ A disfunção miocárdica levando à insuficiência cardíaca clinicamente manifesta não é comum, mas pode ocorrer durante a infecção aguda por SARS-CoV-2. Além disso, estudos de imagem por ressonância magnética cardíaca realizados em pacientes convalescentes da COVID-19 com graus diferentes de envolvimento sistêmico e pulmonar durante a fase aguda demonstraram tipos, extensões, distribuições anatômicas e graus de gravidade de injúria cardíaca diferentes.⁷⁻⁸ Frequentemente, nesses estudos, ambos os folhetos pericárdicos aparecem hiper-realçados entre 10 e 20 minutos após a administração do gadolínio, o que sugere inflamação pericárdica (Figura 1). Em alguns pacientes, a camada miocárdica subepicárdica contém áreas de realce tardio localizadas, refletindo fibrose e/ou inflamação. Essas anormalidades podem persistir em imagens repetidas posteriormente no período de convalescência (Figura 1), e se parecem com a injúria subepicárdica comumente vista em pacientes com miocardite devido a outras etiologias virais. Elas sugerem que o dano subepicárdico possa estar relacionado à inflamação pericárdica em pacientes com miocardite. Isso pode acontecer como um processo inflamatório originado no espaço pericárdico ou em associação à inflamação pericárdica como marcadores de inflamação pancardiaca. A combinação de inflamação pericárdica e injúria ou lesão subepicárdica também é comumente vista em pacientes com doença cardíaca reumática.⁵

A infecção viral que leva à inflamação pericárdica é vista não apenas na infecção por SARS-CoV-2, mas também em diversos tipos de infecções cardíacas virais, incluindo os vírus de Coxsackie B, que reconhecidamente causam miocardite aguda que pode evoluir para cardiomiopatia dilatada.⁹ Além disso, a pericardite aguda clinicamente manifesta também é atribuída à infecção viral, que às vezes leva à pericardite constritiva crônica. É importante destacar que a miocardite viral pode estar desassociada da disfunção sistólica ventricular. Portanto, a prevalência real do envolvimento cardíaco viral

Palavras-chave

Ressonância cardíaca; miocardite; COVID-19; lesão epicárdica

Correspondência: Leonardo Sara •

CDI (Centro de Diagnósticos por Imagem). Tomografia e Ressonância Cardiovascular. Avenida Portugal, 1155. CEP: 74150-030. Setor Marista, Goiânia, GO – Brasil

E-mail: leosara@hotmail.com

Artigo recebido em 05/10/2022; revisado em 20/10/2022;

aceito em 03/11/2022

Editor responsável pela revisão: Daniela do Carmo Rassi Frota

DOI: <https://doi.org/10.36660/abcimg.20230001>

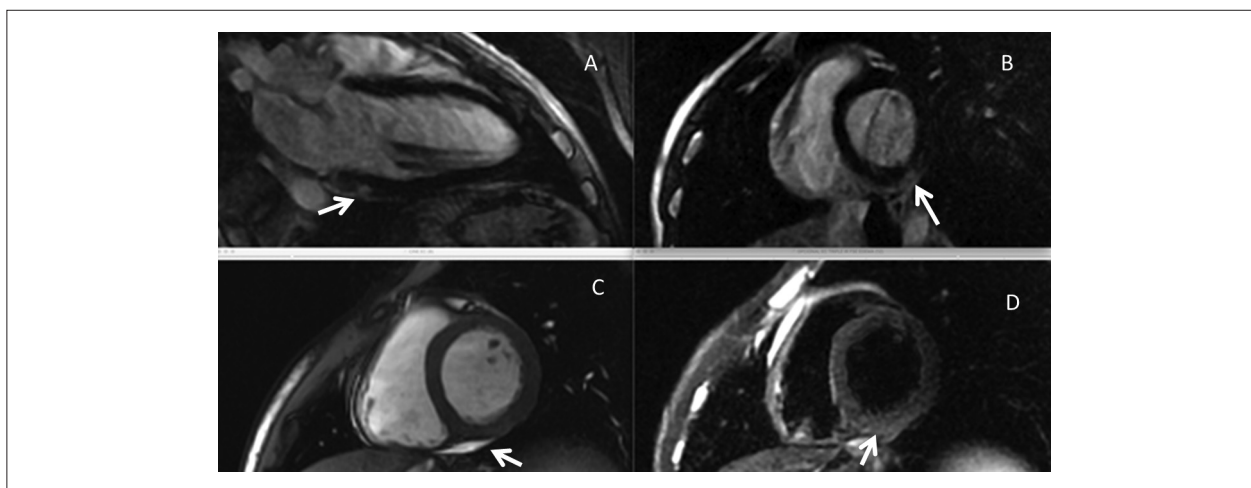


Figura 1 – Exemplo de paciente com quadro de miocardite pós-COVID — área de realce tardio e evidência de inflamação ativa. Imagem de realce tardio após a infusão de meio de contraste baseado em gadolínio (A e B) mostra área irregular de realce subepicárdico na parede basal inferior (setas brancas). A imagem de precessão livre no estado estacionário no eixo curto (C) mostra pequena efusão pericárdica, e a imagem ponderada T2 mostra discreto hiper-sinal (edema) miocárdico na mesma região.

subclínico na comunidade, como no caso da infecção por SARS-CoV-2, ainda permanece amplamente desconhecida. Na COVID-19, apesar de o envolvimento cardíaco grave em pacientes não hospitalizados parecer incomum, a prevalência real do envolvimento cardíaco e também pulmonar na comunidade ainda não foi estabelecido. Muitas das informações obtidas de indivíduos não hospitalizados vêm de estudos de ressonância magnética cardíaca realizados em atletas antes de retomarem a atividade física intensa após a infecção por COVID-19.¹⁰ Achados desses estudos sugerem que o envolvimento miopericárdico, bem como da pleura e do parênquima pulmonar, é comum, embora sua significância clínica de longo prazo ainda não seja conhecida.

A hipótese apresentada aqui, como todas as hipóteses, nos leva a fazer mais perguntas. Por que a lesão subepicárdica, caso se estenda para dentro a partir dos folhetos pericárdicos por contiguidade, ou como marcador de inflamação miocárdica, ficaria limitada ao subepicárdio com tanta frequência? Muita atenção foi dada ao subepicárdio por diversas razões, incluindo sua origem embriológica distinta.¹¹ Seu papel crítico na preservação da geometria do ventrículo esquerdo face à injúria ou infarto isquêmico não transmural é bem reconhecido. Se for por contiguidade, a localização preferencial da injúria associada à miocardite pode ser explicada pela adjacência imediata aos folhetos e espaço pericárdico. Entretanto, essa hipótese da contiguidade não explica os outros padrões, que com frequência se associam à doença miocárdica viral. Além disso, ela não leva em consideração totalmente a extensão da infecção e da inflamação em todo o miocárdio, frequentemente documentada em processos associados à maioria dos patógenos, incluindo a SARS-CoV-2. Outros trajetos teriam que ser traçados para tratar dessas questões. Nesse sentido, modelos animais de miocardite viral não reproduzem todo o espectro da doença geralmente visto em pacientes, o que reforça a importância de estudos fenotípicos clínicos de COVID-19 durante a infecção aguda e no período de

convalescência. No passado, “insights” fisiopatológicos importantes de doenças miocárdicas endêmicas, como a cardiopatia de Chagas, representaram uma visão importante sobre a patogênese de doença cardíaca causada por etiologias diversas.¹² Observações iniciais de pacientes com COVID-19 ou convalescentes da infecção por SARS-CoV-2 sugerem que a magnitude do envolvimento pericárdico acompanhado ou não por injúria miocárdica subepicárdica requer estudos posteriores.⁷

Em conclusão, nossa hipótese coloca ênfase na inflamação pericárdica como uma possível explicação para a injúria subepicárdica na miocardite, com base nos achados em pacientes pós-COVID. Por analogia, o envolvimento pericárdico e subepicárdico em doenças miocárdicas causadas por outros vírus e patógenos também precisa ser melhor investigado.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lima JAC, Bluemke DA, Hare J, Wu K, Rochitte CE; obtenção de dados: Lima JAC, Bluemke DA, Rochitte CE; análise e interpretação dos dados: Lima JAC, Bluemke DA, Hare J, Sara L, Rochitte CE; redação do manuscrito: Lima JAC, Sara L, Rochitte CE; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Lima JAC, Bluemke DA, Hare J, Wu K, Sara L, Rochitte CE.

Potencial Conflito de Interesse

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

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. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3158-76. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.
2. Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, Monti L, Dellegratagli S, Moro C, et al. Cardiac MR with Late Gadolinium Enhancement in Acute Myocarditis with Preserved Systolic Function: ITAMY Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):1977-87. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.044.
3. Silva MC, Meira ZMA, Giannetti JC, Zatz M, Rochitte CE. Myocardial late enhancement in Duchenne and Becker individuals in the clinical milieu - Reply. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(20):2020-20. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.013
4. Senra T, Ianni BM, Costa ACP, Mady C, Martinelli-Filho M, Kalil-Filho R, et al. Long-Term Prognostic Value of Myocardial Fibrosis in Patients with Chagas Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(21):2577-2587. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2195.
5. Mavrogeni S, Schwitter J, van Rossum A, Nijveldt R, Aletras A, Kolovou G, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Myocardial Inflammation in Autoimmune Rheumatic Diseases: An Appraisal of the Diagnostic Strengths and Limitations of the Lake Louise Criteria. *Int J Cardiol*. 2018;252:216-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.032.
6. Wu KC, Weiss RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schmidt A, Dalal D, et al. Late Gadolinium Enhancement by Cardiovascular Magnetic Resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(25):2414-21. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.018.
7. Gluckman TJ, Bhavane NM, Allen LA, Chung EH, Spatz ES, Ammirati E, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):1717-56. doi: 10.1016/j.jacc.2022.02.003.
8. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1265-73. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
9. Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, Dec GW. Viral Myocarditis-Diagnosis, Treatment Options, and Current Controversies. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(11):670-80. doi: 10.1038/nrcardio.2015.108.
10. Petersen SE, Friedrich MG, Leiner T, Elias MD, Ferreira VM, Fenski M, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance for Patients with COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(4):685-699. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.08.021.
11. Tyser RCV, Ibarra-Soria X, McDole K, Arcot Jayaram S, Godwin J, van den Brand TAH, et al. Characterization of a Common Progenitor Pool of the Epicardium and Myocardium. *Science*. 2021;371(6533):eabb2986. doi: 10.1126/science.abb2986.
12. Rosenbaum MB. The Hemiblocks: Diagnostic Criteria and Clinical Significance. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1970;39(12):141-6.



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