



Análise da miocardite como desfecho da vacinação para COVID-19

Analysis of myocarditis as an outcome of vaccination for COVID-19

Análisis de la miocarditis como resultado de la vacunación para COVID-19

Daniel Miranda Santos¹, Camila dos Santos Marotta¹, Ramon Fraga de Souza Lima¹.

RESUMO

Objetivo: Entender melhor as características e resultados da miocardite relacionada à vacina da COVID-19. **Revisão bibliográfica:** Eventos raros, como pericardite e miocardite, foram relatados em pacientes que receberam vacinas de mRNA de empresas como Pfizer e Moderna. Esses eventos geralmente ocorrem nos primeiros 14 dias de vacinação e são mais comuns após a segunda dose e em homens com idade entre 12 e 30 anos. Os principais sintomas são dor no peito, falta de ar ou palpitações. É necessário confirmar o diagnóstico com exames complementares, que são realizados em uma emergência hospitalar. Essa avaliação inclui eletrocardiograma, dosagem de marcadores de necrose cardíaca (troponina e CK-MB) e exames de imagem (ecocardiograma, tomografia computadorizada ou ressonância magnética) incluídos na avaliação. O tratamento é de suporte e sintomático para o controle da dor. Os riscos conhecidos do COVID-19 e suas complicações potencialmente graves, como condições pós-COVID-19, hospitalização e morte, superam em muito os riscos potenciais de uma reação adversa rara à vacinação, incluindo o risco potencial de miocardite ou pericardite. **Considerações finais:** A análise risco-benefício das vacinas mRNA COVID-19 traz resultados positivos em favor da vacinação, já que o número de casos prevenidos é exponencialmente maior que o número de eventos adversos relatados.

Palavras-chave: Miocardite, COVID-19, Vacina.

ABSTRACT

Objective: Understand the characteristics and outcomes of COVID-19 vaccine-related myocarditis. **Bibliographic review:** Rare events, such as pericarditis and myocarditis, have been reported in patients receiving mRNA vaccines from companies such as Pfizer and Moderna. These events usually occur within the first 14 days of vaccination and are more common after the second dose and in men between the ages of 12 and 30. The main symptoms are chest pain, shortness of breath, or palpitations. It is necessary to confirm the diagnosis with complementary tests, which are performed in a hospital emergency room. This evaluation includes electrocardiogram, dosage of cardiac necrosis markers (troponin and CK-MB), and imaging tests (echocardiogram, CT scan, or MRI) included in the evaluation. Treatment is supportive and symptomatic for pain control. The known risks of COVID-19 and its potentially serious complications, such as post-COVID-19 conditions, hospitalization, and death, far outweigh the potential risks of a rare adverse reaction to vaccination, including the potential risk of myocarditis or pericarditis. **Final considerations:** The risk-benefit analysis of the COVID-19 mRNA vaccines yields positive results in favor of vaccination, as the number of cases prevented is exponentially greater than the number of adverse events reported.

Keywords: Myocarditis, COVID-19, Vaccine.

¹ Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ.

RESUMEN

Objetivo: Comprender mejor las características y los resultados de la miocarditis relacionada con la vacuna COVID-19. **Revisión bibliográfica:** Se han notificado casos poco frecuentes, como pericarditis y miocarditis, en pacientes que recibieron vacunas de ARNm de empresas como Pfizer y Moderna. Estos eventos suelen ocurrir en los primeros 14 días de la vacunación y son más frecuentes después de la segunda dosis y en hombres de entre 12 y 30 años. Los principales síntomas son dolor en el pecho, falta de aire o palpitaciones. Es necesario confirmar el diagnóstico con exámenes complementarios, que se realizan en la sala de urgencias de un hospital. Esta evaluación incluye electrocardiograma, dosificación de marcadores de necrosis cardíaca (troponina y CK-MB) y pruebas de imagen (ecocardiograma, tomografía computarizada o resonancia magnética) incluidas en la evaluación. El tratamiento es de apoyo y sintomático para controlar el dolor. Los riesgos conocidos de la COVID-19 y sus complicaciones potencialmente graves, como las afecciones posteriores a la misma, la hospitalización y la muerte, superan con creces los riesgos potenciales de una reacción adversa poco frecuente a la vacunación, incluido el riesgo potencial de miocarditis o pericarditis. **Consideraciones finales:** El análisis riesgo-beneficio de las vacunas mRNA COVID-19 arroja resultados positivos a favor de la vacunación, ya que el número de casos evitados es exponencialmente mayor que el número de acontecimientos adversos notificados.

Palabras clave: Miocarditis, COVID-19, Vacuna.

INTRODUÇÃO

A miocardite por definição é uma doença inflamatória do miocárdio, e a cardiomiopatia ocorre quando há a inflamação cardíaca associada a disfunção cardiovascular. A cardiomiopatia inflamatória posteriormente pode levar o coração para um estado de cardiomiopatia dilatada. A miocardite pode ser causada por uma gama variável de condições, dentre elas, as causas infecciosas e não infecciosas. Também pode ser classificada como aguda ou crônica, ou até mesmo pela forma como a doença envolve o miocárdio, sendo focal ou difusa (NORDIN S, et al., 2016; CALOFORIO ALP, et al., 2013). A miocardite tem como principal etiologia a infecção viral, e, destacando a principal doença viral dos últimos anos, a COVID-19, o cenário não se difere. O vírus SARS-CoV-2 se infiltra nos miócitos pela ligação ao sítio receptor da enzima conversora de Angiotensina 2 (ACE2), gerando uma cascata inflamatória chamada de tempestade de citocinas, potencializando os efeitos dos receptores supracitados, instigando danos cardiovasculares (POLLARD CA, et al., 2020; POLLACK A, et al., 2015; SAGAR S, et al., 2012).

Em sua expressão clínica, a miocardite pode se expressar de diversas maneiras, como, fadiga, falta de ar, edema e palpitações. Nos casos mais dramáticos, se associa a uma alta morbimortalidade, como quando adquirida por adultos jovens, se relacionando por vezes como causa de morte súbita, e quando adquirida por crianças, a doença tem altas chances de progredir para a necessidade de transplante cardíaco em até 10 anos. No mais, tem sido relatado, apesar de pouco frequentemente, casos de miocardites associadas ao uso de vacinas para COVID-19 (GARGANO J, et al., 2021; POLLACK A, et al., 2015).

Um aspecto positivo da aprovação do uso emergencial das vacinas COVID-19, é a preocupação das autoridades de farmacovigilância e dos programas nacionais de vacinação em monitorar esses novos eventos adversos após a vacinação (EAPV). Tal entidade, recebe muitos relatos de eventos temporalmente relacionados à administração de vacinas, a maioria dos quais não pode ser determinada como uma relação de causalidade. No entanto, em alguns casos é possível suspeitar fortemente que o EAPV tenha relação causal com a vacina, ou mesmo demonstrar um mecanismo de ação pelo qual isso possa ocorrer (GARGANO J, et al., 2021). Os Centros dos EUA para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) têm um excelente sistema de vigilância de EAPV, o Sistema de Notificação de Eventos Adversos de Vacinas (VAERS). Esse sistema observou relatos de miocardite temporariamente associadas à vacinação com duas vacinas baseadas em RNA mensageiro aprovadas para uso emergencial naquele país, Pfizer e Moderna.

Tais casos, que se mostram raros, ocorreram com mais frequência após a segunda dose da vacina, em que um mecanismo imunológico pós aplicação desencadeou a inflamação cardíaca (CDC, 2021; SAGAR S, et al., 2012; CDC, 2022).

Deve-se suspeitar da patologia naqueles pacientes que apresentam clínica similar ao infarto agudo do miocárdio, principalmente nos pacientes sem fatores de risco para tal. O método diagnóstico baseia-se quando esta clínica vem associada a elevação de biomarcadores cardíacos como a troponina, devendo ser solicitado exames complementares laboratoriais, eletrocardiográficos, Reação em Cadeia Polimerase (PCR), além de exames de imagem como a radiografia de tórax. Além de todo aparato diagnóstico o padrão ouro para a confirmação diagnóstica é o exame histopatológico, sendo a principal técnica utilizada, a biópsia endomiocárdica (EBM) (POLLACK A, et al., 2015; TSCHÖPE C, et al., 2021).

O tratamento da miocardite é muito variável e é guiado de acordo com a clínica apresentada pelo paciente. Vale ressaltar que a grande maioria de casos de miocardite causado pela vacina foram casos leves. A maioria dos pacientes relatados teve uma boa resposta clínica ao tratamento e repouso e se recuperou rapidamente. Embora a maioria dos pacientes seja considerada com bom prognóstico e possa retornar às atividades normais após o desaparecimento dos sintomas, eles devem ter acompanhamento médico e a orientação desse profissional para retornar à prática de exercícios e esportes (CDC, 2021; CDC, 2022; SAGAR S, et al., 2012).

Segundo estudos, umnexo causal direto com as vacinas carece de mais informações, já que genomas virais ou testes de autoanticorpos não foram realizados em amostras diretas do tecido cardíaco, mas é bastante provável pela correlação temporal e clínica (MARSHALL M, et al., 2021). Sendo assim, este artigo teve por objetivo é reunir os dados disponíveis para entender melhor as características e resultados da miocardite relacionada à vacina COVID-19.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Fisiopatologia da Miocardite e Covid-19

A miocardite, que é a inflamação de um tecido cardíaco, mais especificamente o miocárdio, pode ser desenvolvida através de diversas formas, e pode ser classificada em dois grandes grupos, causas infecciosas e não infecciosas. Dentre as causas infecciosas mais comuns, podemos citar, infecção viral, bacteriana, por protozoários e até mesmo por fungos. Por outro lado, as não infecciosas têm como exemplo substâncias tóxicas como álcool e cocaína, drogas medicamentosas e doenças autoimunes. Com o avançar da tecnologia, foi-se verificado que a etiologia mais prevalente dentre todas é a viral. Através de exames diagnósticos, como o PCR, pode-se identificar RNA e DNA virais no miocárdio de pacientes afetados. Série patológicas e autópsias em sua maioria das vezes conseguem identificar e associar infecções virais específicas de miocardite. Ademais, por vezes ainda consegue-se dosar anticorpos neutralizantes para vírus em alta concentração sérica em pacientes que possuem cardiomiopatia idiopática (CALOFORIO ALP, et al., 2013; POLLACK A, et al., 2015).

De forma geral, não é totalmente esclarecido a fisiopatologia da miocardite em humanos, porém, esse modelo de infecção é bem estudada e caracterizada em animais. A doença é desenvolvida em três fases, sendo a primeira a entrada do vírus na célula, a segunda a replicação viral e a terceira se caracteriza por lesão e morte celular. A infecção do tecido cardíaco ocorre em três fases, a primeira é descrita pela entrada do vírus no cardiomiócito e ativação da imunidade inata; a segunda começa quando o vírus começa a se multiplicar ativando assim a imunidade adquirida; e a terceira fase pode resultar em duas situações: a resolução do quadro, ou se manifestar como uma cardiomiopatia dilatada (SAGAR S, et al., 2012; POLLACK A, et al., 2015).

Concomitantemente, destaca-se a estrutura por trás da infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Este, é determinado por uma ampla e variável gama de fatores, traduzidos por ligação do vírus ao sítio do receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ACE2). Uma regulação positiva é criada a partir dessa ligação e

por um fenômeno conhecido como tempestade de citocinas, potencializa patologicamente os efeitos desses receptores e gerando um funcionamento anormal deles. Os quadros onde há risco de vida, quadros graves, possuem fisiopatologia calamitosa, em que a COVID-19 destrói células epiteliais do pulmão, principalmente, sobressaindo-se também as lesões cardiovasculares, em que estão inclusas: arritmias, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e, a miocardite (POLLARD CA, et al., 2020; WITBERG G, et al., 2021).

Diante do cenário de uma pandemia em escala global, começou uma corrida para que então houvesse uma vacina para a COVID-19, nesse contexto, houve a introdução de diversas vacinas no mercado farmacêutico resultando em um declínio considerável no desfecho clínico relacionado aos quadros de COVID-19 em todo o mundo. Vale ressaltar que todas as vacinas que estão atualmente em uso têm maior benefício em relação aos riscos. Porém, é válido evidenciar destaques negativos pós vacinação que vêm sendo observados em pacientes independentemente da faixa etária, tal como a miocardite, vista então, tanto como uma consequência da infecção primária pelo SARS-CoV-2 quanto como um desfecho negativo da forma mais efetiva de prevenção disponível atualmente, as vacinas (SALAH HM e MEHTA JL, 2021; GARGANO J, et al., 2021).

Epidemiologia da miocardite pós vacinação para Covid-19

No estudo proposto por Matthew E Oster entre 14/12/2020 e 31/8/2022 foram usadas as vacinas mRNA de dois tipos: BNT162b2 (vacina Pfizer COVID-19 e mRNA-1273 (vacina Moderna COVID-19). Em tal estudo foi demonstrado os seguintes resultados em relação a desenvolvimento de miocardite pós vacinação para COVID-19 com as vacinas mRNA citadas acima: Dentre o número total de pessoas expostas as vacinas da Moderna e Pfizer (192.405.488) que receberam um total de doses de 354.100.845, houve 1.991 notificações de miocardite ao VAERS, dentre esse número, apenas 1.626 notificações atenderam aos critérios necessários para a caracterização de miocardite (OSTER ME, et al., 2022).

Dos que tiveram a confirmação de miocardite, a média de idade foi 21 anos, e o tempo médio para que o quadro tivesse o aparecimento dos primeiros sintomas foi 2 dias. Os homens foram o grupo mais atingido com 82% dos casos. Cerca de 96% das pessoas foram hospitalizadas, e 87% teve resolução dos sintomas no momento de alta hospitalar. As proporções de casos de miocardite mostrou-se mais elevada entre pessoas brancas e pessoas hispânicas. Entre o grupo de pessoas abaixo dos 30 anos de idade, não houve nenhum caso confirmado de miocardite em mortes após a vacinação COVID-19 baseada em mRNA sem outra causa identificável, no entanto na revisão de dados houve 2 mortes em pessoas com menos de 30 anos com possível miocardite, porém ainda permanecem sob investigação, dessa forma, não sendo incluídas. As taxas mais altas de complicações se deram pós administração da segunda dose, predominantemente no sexo masculino e entre as seguintes faixas de idade: - 12 a 15 anos (70,7 por milhão de dose da vacina BNT162b2); - 16 a 17 anos (105,9 por milhão de dose da vacina BNT162b2) e - 18 a 24 anos (52,4 por milhão de dose da vacina BNT162b2) e (56,3 por milhão de dose da vacina mRNA-1273) (OSTER ME, et al., 2022).

Já estudo proposto por Dror Mevorach entre 20/12/2020 e 31/5/2021 teve como vacina analisada somente a BNT162b2. O estudo teve como grupo um total de 5,1 milhões de israelenses imunizados contra a COVID-19 após receberem duas doses da vacina BNT162b2. Após relatos de miocardite terem sido notificados, o governo israelense fez então uma vigilância ativa, e analisou a ocorrência por um cálculo, que se dava por calcular a incidência após a primeira e a segunda dose da vacina. Dentre 304 pessoas que participaram do estudo e tinham os sintomas de miocardite, 21 pessoas tiveram outro diagnóstico confirmado, sendo assim restando apenas 283. Nesse grupo de 283 pessoas, 142 apresentaram a clínica após a administração da vacina BNT162b2. Do grupo selecionado de 142 pessoas, 136 diagnósticos foram definitivos ou prováveis, 1 recebeu o diagnóstico de possível miocardite e 5 não tiveram dados suficientes (MEVORACH D, et al., 2021).

Dos 136 casos de miocardite definitiva ou provável, 129 tiveram apresentação clínica leve, e resolução da afecção na maioria dos casos. Apenas um caso de miocardite fulminante aconteceu, tendo como desfecho final óbito. Do grupo de 136 pessoas, 19 apresentaram miocardite após a primeira dose, e 117

após a segunda dose da vacina. Entre 117 pessoas que apresentaram o quadro após a segunda dose, 95 foram hospitalizadas, sendo 86 (91%) do sexo masculino e 72 (76%) com menos de 30 anos de idade. A comparação de risco de desenvolvimento do quadro entre a primeira e segunda dose pode ser vista pela diferença 1,76 por 100.000 pessoas; diferença de risco geral entre receptores do sexo masculino foi de 3,19 e receptores do sexo feminino foi de 0,39. A maior diferença ficou evidenciada pelo grupo de sexo masculino, que possuem idade entre 16 até 19 anos, 13,73 por 100.000 pessoas (MEVORACH D, et al., 2021).

Em outro estudo proposto novamente por Dror Mevorach, foi demonstrado a incidência de hospitalizações em adolescentes entre 12 e 15 anos de idade por miocardite, no período de 2 de junho e 20 de outubro de 2021, até 21 dias após a administração da primeira dose e 30 dias após a segunda. Dentro do período citado anteriormente 404.407 adolescentes foram expostos a primeira dose e 326.463 receberam a segunda, e foram diagnosticados 18 casos de miocardite que precisaram de internação, sendo dois casos excluídos posteriormente do estudo por outros possíveis diagnósticos. Desse grupo de 16, 15 haviam sido vacinados e 1 não havia, um caso após 21 dias da primeira dose, 12 após 7 dias da segunda dose e dois casos tardios, sendo um 40 dias após a segunda dose e outro após 70 dias (esses dois casos posteriores foram considerados improváveis de terem qualquer relação com a vacina) (MEVORACH D, et al., 2022).

Todos os 13 casos foram definidos como miocardite leve, sendo a média de tempo de internação entre um e seis dias, e não tendo nenhum caso de re-internação pós 30 dias. Ademais, os números do estudo indicam que a relação de acometimento tem predominância no sexo masculino, e principalmente após a segunda dose, expresso através dos números: 0,56 casos por 100.00 após a primeira dose, e 8,09 casos por 100.000 após a segunda dose; a relação da vacina por sexo se dá em 1 caso a cada 12.361 do sexo masculino, e 1 caso a cada 144.439 no sexo feminino, ambos com a faixa etária entre 12 e 15 anos (MEVORACH D, et al., 2022).

Clínica e diagnóstico da miocardite pós vacinação para Covid-19

Para que se diagnostique a miocardite deve-se ter em mente dois pontos cruciais: quando suspeitar de miocardite, e como confirmar o diagnóstico. Para a miocardite pós vacinação da COVID-19 o raciocínio deve ser o mesmo, primeiro tem que haver a suspeição, para depois portanto fazer o diagnóstico. A suspeita de miocardite acontece então em pacientes com ou sem sinais e sintomas cardíacos que são: fadiga, baixa tolerância ao exercício, hepatomegalia, dor no peito, taquicardia sinusal inexplicável, dispneia, taquipneia, B3, B4 e galope de bulhas, morte súbita, eletrocardiograma anormal, choque cardiogênico, ecocardiograma anormal, pericardite aguda, cardiomegalia no raio-x de tórax, abertura ou piora do quadro de insuficiência cardíaca, arritmias, bloqueio de ramo parcial, completo ou novo. Tais eventos tendem a ocorrer em um tempo médio de dois dias após a vacinação. Para que se faça o diagnóstico dos pacientes é preciso saber que este diagnóstico parte de duas premissas, a primeira é o diagnóstico de uma miocardite clinicamente suspeita, e a segunda modo é a caracterização definitiva de miocardite (HOWLETT JG, et al., 2009; OSTER ME, et al., 2022; CAFORIO ALP, et al., 2013).

O diagnóstico definitivo da miocardite tem como principal fator a EBM, e nela terão achados histológicos, imuno-histoquímicas e avaliação perante os critérios de Dallas. Esses critérios são definidos pela classificação e definição de cardiomiopatias da Organização Mundial da Saúde (OMS). Apesar de grande parte dos pacientes que são suspeitos de miocardite nem sempre será considerada a realização da EBM. Portanto, caso sejam encontrados critérios na EBM, a miocardite é diagnosticada mesmo em caso de doenças cardíacas simultâneas (HOWLETT JG, et al., 2009; MAHRHOLDT H, et al., 2004).

Já no diagnóstico da miocardite clinicamente suspeita ele se apresenta como o próprio nome diz, por um combinado de apresentações clínicas e achados não invasivos, podendo ser incluído imagens típicas da ressonância magnética cardiovascular. Pacientes de baixo risco podem ser classificados com miocardite clinicamente suspeita com base apenas em exames de imagem e clínica condizente. Os possíveis achados são: ausência ou leve detecção de HLADR em células endoteliais e intersticiais (zero pontos); presença

focal de HLADR em células endoteliais e intersticiais (um ponto); presença multifocal de HLADR restrita às células endoteliais (dois pontos); presença de HLADR difusa nas células endoteliais e focal nos cardiomiócitos (três pontos); presença de HLADR difusa nas células endoteliais e cardiomiócitos (quatro pontos). Porém, é importante ressaltar que a precisão dessa abordagem é limitada, pois não há um sinal ou sintoma patognomônico para tal patologia. No entanto, outros exames complementares têm grande relevância no diagnóstico da patologia supracitada, como por exemplo, ecocardiograma, ressonância magnética cardiovascular, cateterismo cardíaco, ventriculografia e PET-SCAM. Apesar de todos os exames citados, ainda sim o exame padrão ouro continua sendo a histologia (MARON BJ, et al., 2006; CAFORIO ALP, et al., 2013; MONTERA MW, et al., 2013).

Tratamento da Miocardite pós vacinação para Covid-19

O tratamento da miocardite consiste em pontos como: terapia específica voltada para a causa da miocardite aguda, e também para as manifestações clínicas da miocardite, como por exemplo, insuficiência cardíaca e arritmias. No entanto, como a maioria dos casos da miocardite após a vacinação para a COVID-19 são casos leves, não levando a complicações, o tratamento se baseia de maneira geral em: Beta-Bloqueadores (63% dos doentes), analgésicos (52% dos doentes), e agentes com ação no sistema renina-angiotensina (46% dos doentes) (CAFORIO ALP, et al., 2013; LEVU S, et al., 2022).

Por outro lado, os estudos apontam medidas que não devem ser tomadas, tais como o uso de anti-inflamatórios não esteróides, pois nos modelos animais, esse tipo de medicação não se mostrou eficaz, muito pelo contrário, por vezes intensificam o processo inflamatório e aumenta a mortalidade. Apesar disso a classe de anti-inflamatório não esteróides continua sendo muito usada na prática clínica (87% dos casos), desobedecendo a recomendação atual (COSTANZO-NORDIN MR, et al., 1985; OSTER ME, et al., 2022).

Além disso, o consumo de álcool excessivo também deve cessar, o consumo deve se manter na faixa de 14-15 gramas de álcool, pois essa substância em doses mais elevadas agrava o nível da miocardite. Por último, os estudos também deixaram claro que a atividade física e o esforço devem ser minimizados no período da doença, para reduzir o trabalho do coração, sendo a fase de mais destaque para o repouso enquanto o paciente ainda tem febre, infecção ativa ou então insuficiência cardíaca. A duração dessa restrição ainda é incerta, mas a American Heart Association/American College of Cardiology Foundation falam sobre algo por volta de três a seis meses (FERNÁNDEZ-SOLÀ J, 2020; PATRIKI D, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A miocardite aguda autolimitada é um efeito colateral possível, porém raro, das vacinas de mRNA COVID-19. Embora os médicos devam estar cientes dessa possibilidade, eles não devem desencorajar a vacinação em nenhuma circunstância, pois a análise risco-benefício da vacina COVID-19 mostra um efeito benéfico consistente em todos os grupos. Atualmente, a vacina é recomendada para todos com idade superior a 12 anos.

REFERÊNCIAS

1. CALOFORIO ALP, 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(33): 2636-48.
2. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Myocarditis and Pericarditis After mRNA COVID-19 Vaccination, 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/myocarditis.html>. Acessado em: 02 de outubro de 2022.
3. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Selected adverse events reported after COVID-19 vaccination. Centers for Disease Control and Prevention, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/adverse-events.html>. Acessado em: 02 de outubro de 2022.

4. COSTANZO-NORDIN MR, et al. A nonsteroid anti-inflammatory drug exacerbates Coxsackie B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 1985; 6(5): 1078-82.
5. FERNÁNDEZ-SOLÀ J. The Effects of Ethanol on the Heart: Alcoholic Cardiomyopathy. *Nutrients*, 2020; 12(2): 572.
6. GARGANO, J. et al. Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2021; 70(27977).
7. HOWLETT JG, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure, update 2009: diagnosis and management of right-sided heart failure, myocarditis, device therapy and recent important clinical trials. *Can J Cardiol*, 2009; 25(2): 85-105.
8. LE VU S, et al. Age and sex-specific risks of myocarditis and pericarditis following Covid-19 messenger RNA vaccines. *Nat Commun*, 2022; 13: 3633.
9. MAHRHOLDT H, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation*, 2004; 109(10): 1250-8.
10. MARON BJ, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 2006; 113(14): 1807-16.
11. MARSHALL M, et al. Symptomatic acute myocarditis in 7 adolescents after Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. *Pediatrics*, Elk Grove Village IL, 2021; 148(3).
12. MEVORACH D, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*, 2021; 385(23): 2140-2149.
13. MEVORACH D, et al. Myocarditis after BNT162b2 Vaccination in Israeli Adolescents. *N Engl J Med*, 2022; 386(10): 998-999.
14. MONTERA MW, et al. I Diretriz brasileira de miocardites e pericardites. *Arq. Bras. Cardiol*, 2013; 4(1).
15. NORDIN S, et al. Cardiac Fabry Disease With Late Gadolinium Enhancement Is a Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 2016; 68(15): 1707-1708.
16. OSTER ME, et al. Myocarditis Cases Reported After mRNA-Based COVID-19 Vaccination in the US From December 2020 to August 2021. *JAMA*, 2022; 327(4): 331-340.
17. PATRIKI D, et al. A Prospective Pilot Study to Identify a Myocarditis Cohort who may Safely Resume Sports Activities 3 Months after Diagnosis. *J Cardiovasc Transl Res.*, 2021; 14(4): 670-673.
18. POLLACK A, et al. Viral myocarditis--diagnosis, treatment options, and current controversies. *Nat Rev Cardiol*, 2015;12(11):670-80.
19. POLLARD CA, et al. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics*, 2020; 52(11): 549–557.
20. SAGAR S, et al. Myocarditis. *Lancet*, 2012; 379(9817): 738–747.
21. SALAH HM e MEHTA JL. COVID-19 Vaccine and Myocarditis. *Am J Cardiol.*, 2021; 157: 146–148.
22. TSCHÖPE C, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol*, 2021;18(3):169-193.
23. WITBERG G, et al. Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization. *N Engl J Med*, 2021; 385:2132–2139.