



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria Inês Pereira Gil

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Myocarditis and its Importance in the Context of COVID-19 Infection and following mRNA Vaccination” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Patrícia David, da Dra. Catarina Madanêlo e do Professor Doutor Diogo André Afonso da Fonseca apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria Inês Pereira Gil

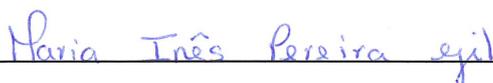
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Myocarditis and its Importance in the Context of COVID-19 Infection and following mRNA Vaccination” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Ana Patrícia David, da Dra. Catarina Madanêlo e do Professor Doutor Diogo André Afonso da Fonseca apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Eu, Maria Inês Pereira Gil, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017263342, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Myocarditis and its Importance in the Context of COVID-19 Infection and following mRNA Vaccination” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 1 de setembro 2022.



(Maria Inês Pereira Gil)

Agradecimentos

À minha família, especialmente aos meus pais e ao meu irmão, por estarem sempre presentes e por serem o meu apoio incondicional. Nunca vou conseguir agradecer-vos o suficiente por tudo o que me deram, por tudo o que sacrificaram por mim e por todos os valores que me transmitiram. Vocês são o meu maior exemplo de persistência e de nunca desistir de lutar pelos meus sonhos e objetivos.

Aos meus amigos, em particular à Diana, à Filipa, à Maria e à Marta, por terem sido a minha família em Coimbra e por terem crescido comigo durante estes cinco anos. Independentemente do futuro, estaremos sempre juntas, guardo para sempre as nossas longas conversas, o vosso carinho, companheirismo e ensinamentos de vida.

Ao Professor Doutor Diogo Fonseca, por toda a ajuda, disponibilidade e amabilidade durante a elaboração da minha Monografia.

À equipa da Farmácia Nazareth, pela paciência, partilha de conhecimentos e por me demonstrarem o verdadeiro significado desta nobre profissão que é ser farmacêutico.

À Bluepharma, principalmente à equipa dos Assuntos Regulamentares, pela excelente oportunidade, pelo espírito de equipa e por todas as ferramentas e ensinamentos que me transmitiram.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, à minha primeira e eterna escolha, pelas experiências e ensinamentos que me fizeram crescer como pessoa e futura profissional.

A ti, Coimbra, por teres sido a melhor escolha da minha vida. O teu sol, o teu fado e os teus estudantes, fazem de ti a mais bela das cidades. A ti, agradeço-te a mulher que me tornaste, por me teres feito aprender, lutar e crescer. É um orgulho ter feito parte da tua história, vais ser sempre a saudade que nunca esquecerei.

O meu mais sincero agradecimento a todos os que contribuíram para estes maravilhosos e inesquecíveis cinco anos.

Índice

PARTE I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	8
1. Introdução.....	9
2. Farmácia Nazareth	10
3. Análise SWOT	10
3.1 <i>Strengths</i> – Pontos Fortes.....	11
3.1.1 Integração na equipa.....	11
3.1.2 Estagiária única.....	11
3.1.3 Aprendizagem gradual.....	11
3.1.4 Fichas dos Utentes.....	12
3.1.5 Contacto com diferentes tipos de receitas	13
3.2 <i>Weaknesses</i> – Pontos Fracos.....	13
3.2.1 Dificuldade em associar o Nome Comercial ao Princípio Ativo	13
3.2.2 <i>Stocks</i> reduzidos	14
3.2.3 Inexistência de preparação de medicamentos manipulados.....	14
3.2.4 Tipologia dos Utentes.....	15
3.3 <i>Opportunities</i> – Oportunidades.....	15
3.3.1 Formações constantes	15
3.3.2 Novo Módulo de Atendimento do Sifarma®	16
3.3.3 Dispensa de Medicação Hospitalar em Farmácia Comunitária.....	16
3.4 <i>Threats</i> – Ameaças.....	17
3.4.1 Medicamentos Esgotados	17
3.4.2 Pandemia SARS-CoV-2.....	17
3.4.3 Locais de Venda de MNSRM e de Dermocosmética.....	18
4. Casos Práticos.....	18
5. Considerações Finais	18
6. Bibliografia.....	20
Anexos	22

PARTE II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas	26
1. Introdução.....	27
2. Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A.....	27
3. Departamento de Assuntos Regulamentares.....	28
4. Análise SWOT	29
4.1 <i>Strengths</i> – Pontos Fortes.....	29
4.1.1 Acolhimento e Integração.....	29
4.1.2 Equipa dos AR.....	29
4.1.3 Cedência de um computador portátil pessoal	30
4.1.4 Metodologia Kaizen.....	30
4.1.5 Contacto com documentação oficial.....	31

4.1.6	Subsídio de Alimentação	31
4.2	Weaknesses – Pontos Fracos.....	32
4.2.1	Ausência de visita às instalações.....	32
4.3	Opportunities – Oportunidades.....	32
4.3.1	Processo de seleção dos estagiários.....	32
4.3.2	Contacto com guidelines de requisitos regulamentares de vários países.....	33
4.3.3	Formação contínua	33
4.4	Threats – Ameaças.....	34
4.4.1	Duração do estágio	34
4.4.2	Estágio maioritariamente remoto	34
4.4.3	Estágio em Indústria Farmacêutica não creditado	35
5.	Considerações finais	35
6.	Bibliografia.....	37

PARTE III - Myocarditis and its Importance in the Context of COVID-19 Infection and following mRNA Vaccination

List of Abbreviations	39
Abstract	41
Resumo	42
1. Introduction.....	43
2. Myocarditis.....	44
2.1 Historical Context and Definition of Myocarditis	44
2.2 Types of Myocarditis	45
2.3 Epidemiology and Aetiology	46
2.4 Pathogenesis.....	48
2.5 Diagnosis.....	49
2.5.1 Clinical Presentation.....	49
2.5.2 Biomarkers	49
2.5.3 Electrocardiogram (ECG)	50
2.5.4 Echocardiography.....	50
2.5.5 Cardiac Magnetic Resonance Imaging.....	50
2.5.6 Endomyocardial Biopsy.....	50
2.6 Treatment.....	51
2.6.1 Pathogen Inhibition	51
2.6.2 Immune Modulation - Intravenous immunoglobulin (IVIG).....	52
2.6.3 Treatment of symptoms and complications of myocarditis	53
2.6.3.1 Heart Failure Treatment.....	53
2.6.3.2 Treatment of Arrhythmias	53
3. Myocarditis after infection with COVID-19.....	53
3.1 Incidence of myocarditis in COVID-19 patients.....	54
3.2 Pathophysiology of Covid-19- related myocarditis	55
3.3 Diagnosis of COVID-19–related myocarditis.....	56
3.4 Treatment of COVID-19 related myocarditis.....	57

4. Myocarditis following COVID-19 vaccination	59
4.1 Incidence of myocarditis following COVID-19 vaccination.....	60
4.2 Pathological mechanism of myocarditis following COVID-19 vaccination	63
4.3 Diagnosis of myocarditis following COVID-19 vaccination	64
4.4 Management strategies of myocarditis following COVID-19 vaccination.....	64
5. Future prospects	65
6. Conclusion	66
7. References.....	67

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Nazareth



Sob a orientação da Dra. Ana Patrícia David

Lista de Abreviaturas

ANF - Associação Nacional das Farmácias

ARSC - Administração Regional de Saúde do Centro, I.P.

COVID-19 – Doença do Coronavírus 2019

DCI - Denominação Comum Internacional

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM - Medicamento Sujeito a Receita Médica

PVP - Preço de Venda ao Público

SARS-CoV-2 - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SNS - Serviço Nacional de Saúde

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TRAg - Teste Rápido de Antígeno

I. Introdução

Para obtenção do título de farmacêutico é necessário que, no final de cinco anos de formação teórica e prática, seja realizado um estágio em Farmácia Comunitária. Desta forma, surge a unidade curricular “Estágio Curricular”, incluída no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), com o objetivo de aplicar, em contexto prático e real os conhecimentos adquiridos.

A Farmácia Comunitária, para além de ser um local onde se dispensam medicamentos, é um local dedicado à prestação de cuidados de saúde, de modo a prevenir a doença. Assim, tendo em conta o estado atual do Serviço Nacional de Saúde (SNS), cada vez mais, a Farmácia Comunitária é a porta de entrada para a integração numa rede de cuidados de saúde primários, e por esta razão, o farmacêutico, enquanto profissional especialista do medicamento, assume um papel fundamental e primordial na sociedade.

Entre as funções de um farmacêutico comunitário pode destacar-se a dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) associada a um correto e completo aconselhamento farmacêutico, a gestão da terapêutica, a administração de medicamentos, a determinação de parâmetros bioquímicos e a deteção de interações medicamentosas. Inclui-se também nas funções de um farmacêutico a estratificação e identificação de doentes de risco, a identificação de efeitos adversos a medicamentos, como também a promoção de estilos de vida mais saudáveis.

Este papel que o farmacêutico desempenha tem-se revelado cada vez mais reconhecido na sociedade, o que torna fundamental a adaptação do farmacêutico a novas circunstâncias e oportunidades neste setor, como o aconselhamento de Produtos de Saúde e Bem-Estar e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), fazendo um aconselhamento diferenciado de modo a fazer frente à progressiva competitividade do mercado e garantir a sustentabilidade das farmácias.

O presente relatório, tem como objetivo a realização de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) relativa ao estágio que realizei na Farmácia Nazareth, em Coimbra, no período de 10 de janeiro a 22 de abril de 2022, sob a orientação da Dra. Ana Patrícia David.

2. Farmácia Nazareth

A Farmácia Nazareth é uma das farmácias mais antigas e com mais história da cidade de Coimbra. Localizada atualmente na Avenida D. Afonso Henriques, foi sediada durante vários anos no coração da baixa Coimbrã, sendo muitos dos seus utentes fidelizados desde essa altura. No que concerne à localização atual da farmácia, esta prima pela proximidade ao Centro de Saúde de Celas e a um conjunto de consultórios médicos que existem nesta zona, assim como a alguns aglomerados residenciais, o que permite um acompanhamento contínuo dos seus utentes.

A Farmácia Nazareth possui um horário de funcionamento fixo de segunda a sexta-feira das 9h às 19:30h e ao sábado das 9h à 13h, cumprindo adicionalmente o serviço estabelecido pela Administração Regional de Saúde do Centro, I.P. (ARSC). Adicionalmente, pertence à rede de Farmácias Portuguesas da Associação Nacional das Farmácias (ANF), operando com o Novo Módulo de Atendimento do Sifarma® e com o Sifarma 2000®, este maioritariamente para tarefas de *backoffice*, como a receção de encomendas.

Os fornecedores da Farmácia Nazareth são preferencialmente a Plural+Udifar e a Alliance Healthcare, este último apenas em situações excecionais em que o fornecedor primário não tenha em stock certos produtos que sejam necessários. No caso de produtos de uma vertente mais particular, como medicamentos de uso veterinário e produtos de dermocosmética, as encomendas são feitas diretamente aos fornecedores das marcas.

Esta farmácia tem como Diretor Técnico, o Dr. Pedro Amaro e no que diz respeito à distribuição e organização atenta todas as condições definidas no Artigo 29º do Regime Jurídico das Farmácias Comunitárias, entre elas, uma sala de atendimento ao público, um gabinete de atendimento personalizado, zona de receção de encomendas, uma área de armazenamento de medicamentos, um laboratório, instalações sanitárias, um gabinete da Direção Técnica, uma copa e um local de arrumos¹.

3. Análise SWOT

A análise SWOT é uma técnica de estudo de uma certa atividade, que tem como objetivo avaliar componentes internos, em que são analisados os pontos fortes (*strengths*) e pontos fracos (*weaknesses*) e componentes a nível externo como oportunidades (*opportunities*) e ameaças (*threats*). Este relatório contempla uma análise SWOT do estágio curricular que realizei na Farmácia Nazareth.

3.1 Strengths – Pontos Fortes

3.1.1 Integração na equipa

A equipa que compõe o dia-a-dia da Farmácia Nazareth e que me acompanhou durante o período do meu estágio, era constituída por dois farmacêuticos e por um ajudante técnico de farmácia. Desde o meu primeiro dia, que todos demonstraram uma simpatia e boa-disposição contagiante, o que permitiu que a minha integração na equipa fosse bastante fácil e rápida. O facto de ser uma equipa pequena, permitiu que ganhasse confiança com todos eles, conseguindo partilhar diferentes perspetivas e opiniões e ter uma grande facilidade em esclarecer qualquer dúvida que surgisse.

Para além disso, toda a equipa depositou grande confiança em mim, permitindo-me liberdade e autonomia na realização de diversas tarefas, mas sempre estando presente para qualquer dúvida ou contratempo que surgisse, o que foi um ponto fulcral no meu desempenho enquanto estagiária. De realçar também, a boa-relação que existe entre a equipa e os seus utentes, o que facilitou a minha integração e a primeira fase do atendimento ao público.

3.1.2 Estagiária única

Durante a maior parte do período do estágio curricular tive a oportunidade de ser a única estagiária na Farmácia Nazareth. Se inicialmente, este aspecto poderia ser algo constrangedor, rapidamente se tornou num dos pontos mais fortes do meu estágio. Ao longo dos momentos de aprendizagem, a atenção era centrada na minha evolução e no ultrapassar das minhas dificuldades. Toda a equipa estava disponível para me ajudar e prestar auxílio quando necessitava, o que fez com que tivesse confiança nas decisões que tomava.

Para além disso, naturalmente, haviam momentos de menor atividade na farmácia, o que fazia com que as atividades que tinha de realizar não tivessem de ser divididas com outros estagiários e assim consegui experimentar um pouco de todas as dinâmicas e tarefas que são necessárias realizar na farmácia comunitária.

3.1.3 Aprendizagem gradual

O dia-a-dia de um farmacêutico comunitário vai muito mais além do atendimento ao público. Apesar desta ser uma parte fulcral, existem várias atividades que são realizadas para contribuir para o bom funcionamento e gestão de uma farmácia. Enquanto estagiária, tive a oportunidade de realizar uma grande diversidade de tarefas o que potenciou a minha aprendizagem e me fez ter uma visão abrangente do que é trabalhar em farmácia comunitária.

Numa fase inicial do estágio, estive essencialmente na gestão do *backoffice*, nomeadamente na receção e criação de encomendas, assim como no armazenamento dos produtos recebidos no local devido. Durante a receção das encomendas é necessário ter diversos aspetos em conta e verificar várias informações, entre elas o prazo de validade e o Preço de Venda ao Público (PVP), que se por um lado já vem marcado nos MSRM, nos MNSRM é necessário calcular tendo em atenção os descontos e a margem de lucro para a farmácia. Esta primeira etapa foi muito importante, pois fiquei a conhecer a diversidade de produtos que existia, bem como, o seu local de arrumação, o que foi uma mais valia, posteriormente no atendimento ao público pois já sabia onde se localizavam determinados produtos, demorando menos tempo durante o atendimento.

Numa fase inicial como também durante o período de estágio, tive oportunidade de realizar a verificação de prazos de validade, fazer devoluções de produtos aos fornecedores e ajudar na disposição *do frontoffice* da farmácia, de acordo com algumas promoções e campanhas que iam surgindo.

Relativamente ao contacto direto com os utentes, este foi introduzido gradualmente, primariamente comecei por observar a equipa durante os atendimentos, de forma a entender toda a logística associada e só numa fase posterior é que comecei a realizar atendimentos, sempre com o devido acompanhamento da minha orientadora ou de algum dos elementos da equipa. De realçar, que apenas comecei a fazer atendimentos, após uma explicação detalhada de todos os MNSRM e dos produtos das gamas de dermocosmética que estavam expostos na farmácia, sendo-me explicado a sua indicação terapêutica, possíveis efeitos secundários e interações medicamentosas. Considero que esta parte foi fundamental, pois permitiu consolidar conhecimentos adquiridos ao longo de MICEF, como também me possibilitou ter uma noção da oferta diversificada que estava presente na farmácia, de modo a conseguir fazer o melhor aconselhamento para o utente de acordo com as suas necessidades.

3.1.4 Fichas dos Utes

Grande parte dos utentes da Farmácia Nazareth, são utentes regulares o que permite que a farmácia tenha uma metodologia bem definida em relação à criação e manutenção das fichas dos utentes. Na minha opinião, isto é, uma mais valia, pelo menos para os estagiários que não conhecem os utentes e a sua terapêutica habitual pois as fichas têm o registo dos medicamentos que os utentes tomam habitualmente e quais foram os últimos produtos que adquiriram. Deste modo, facilita o momento do atendimento, quando os utentes não sabem qual o laboratório do medicamento que normalmente levam. Torna-se também uma vantagem

porque estas fichas têm associado o número de telemóvel do utente, o que é importante quando é necessário contactar o utente, como por exemplo para avisar quando chega algum medicamento que foi encomendado ou que estava esgotado.

3.1.5 Contacto com diferentes tipos de receitas

Atualmente, o tipo de receita mais utilizada é a receita eletrónica, podendo esta ser apresentada em formato papel, mensagem no telemóvel, via *email* ou através da aplicação do SNS. Contudo existem outros tipos de receitas com quais tive oportunidade de contactar.

Devido ao facto de vários utentes da farmácia serem prescritores, quase todos os dias chegavam à farmácia receitas manuais, o que exigiu uma grande concentração da minha parte durante o atendimento pois era necessário validar diversas informações, de modo a fazer a dispensa correta dos medicamentos. Para além disto, foi necessário lidar com diversos sistemas de comparticipação, pois vários utentes tinham um regime especial de receitas o que fez com que durante o atendimento redobrasse a minha atenção de modo a preencher todos os campos convenientemente.

Para além do contacto com este tipo de receitas durante os atendimentos, estive também responsável por fazer a sua verificação semanalmente, de modo a conferir que todas as receitas manuais que tinham sido dispensadas na farmácia estavam adequadamente preenchidas e assinadas, de modo a facilitar o fecho do receituário no final do mês.

Apesar das receitas eletrónicas serem uma mais valia, pois facilitam o atendimento e levam a uma diminuição do número de erros cometidos, as receitas manuais continuam a desempenhar um papel fulcral, uma vez que, durante o período do meu estágio houve pelo menos dois dias em que não havia sistema informático na farmácia devido a problemas externos e nestas ocasiões é fundamental que haja um plano alternativo, como as receitas manuais. Assim, acho que foi muito importante lidar constantemente com este tipo de receitas, tanto a fazer a sua verificação, como durante o atendimento.

3.2 Weaknesses – Pontos Fracos

3.2.1 Dificuldade em associar o Nome Comercial ao Princípio Ativo

Um dos aspetos onde senti mais dificuldade e que exigiu mais estudo da minha parte foi a interligação entre os nomes comerciais e os princípios ativos. Desde junho de 2012, que foi instituída a prescrição e dispensa de medicamentos por Denominação Internacional

Comum (DCI), o que permite ao doente ter liberdade de escolha entre medicamento genérico ou de marca².

Tendo em conta o paradigma sociocultural atual, muitos doentes já escolhem medicamentos genéricos, contudo maioria dos utentes ainda conhece os medicamentos de acordo com a sua denominação comercial.

Apesar de, em diversas unidades curriculares termos contactado com casos práticos onde estava presente o nome comercial dos medicamentos, ainda senti alguma dificuldade nesta associação, o que levou a alguns atrasos em atendimentos e há necessidade de pedir ajuda a um elemento da equipa. Contudo, considero que este aspeto pode ser ultrapassado com o tempo, pois no final do estágio já conseguia fazer a associação com muito mais facilidade.

3.2.2 Stocks reduzidos

Cada vez mais a gestão de *stocks* de uma farmácia é um ponto fulcral para o seu sucesso, principalmente nos dias de hoje, em que existe uma enorme variedade de moléculas, dosagens e laboratórios, o que faz com que seja impossível para uma farmácia ter todos os produtos.

Tendo em conta a rotatividade do produto, deve-se determinar o número mínimo e máximo de embalagens que devem existir na farmácia, garantindo que a sua oferta vai em conta à procura por parte dos utentes, de modo a satisfazer os seus pedidos e necessidades. Contudo, em certas situações, principalmente com os MSRM, houve falhas, impedindo a dispensa ao utente da medicação solicitada. Todavia, maior parte das vezes este problema foi ultrapassado, fazendo uma encomenda instantânea, garantindo que o medicamento estaria na farmácia num espaço temporal de alguma horas.

Apesar de muitos utentes já estarem alerta e habituados para este tipo de situações, que por vezes são difíceis de contornar, alguns não conseguiam entender, o que teve um carácter negativo no meu estágio, pois obrigava os utentes a deslocarem-se novamente à farmácia, o que acabava por causar alguns constrangimentos.

3.2.3 Inexistência de preparação de medicamentos manipulados

Um medicamento manipulado é definido como “qualquer forma magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”³. Com o decorrer dos anos, devido à constante evolução da Indústria Farmacêutica e há existência de inúmeras moléculas e formulações, a preparação de medicamentos manipulados tem vindo a diminuir significativamente. Contudo, quando há necessidade de personalização e

individualização de produtos farmacêuticos, para determinados doentes ou patologias, as farmácias estão dotadas de um laboratório onde se realiza esta atividade.

Apesar da Farmácia Nazareth ter um espaço destinado à preparação de manipulados, estes não eram realizados, uma vez que, o número de receitas e pedidos para a sua realização eram reduzidos, deste modo, não compensava comprar os princípios ativos e excipientes, pois estes acabavam por passar o prazo de validade, resultando em investimentos, sem retorno para a farmácia.

Apesar de compreender esta decisão, considero que este foi um ponto fraco, pois a preparação de manipulados é uma prática clássica do saber farmacêutico, apesar do seu desuso nos dias de hoje.

3.2.4 Tipologia dos Utentes

Dada a localização da Farmácia Nazareth ser numa zona onde habitam atuais e antigos profissionais de saúde, o nível de literacia em saúde é notável, estando grande parte dos utentes cientes de certos cuidados de saúde que necessitam de ter, o que fez com que muitas vezes os utentes viessem à farmácia já com uma ideia predefinida do que precisavam para uma certa patologia, fazendo com que o aconselhamento farmacêutico fosse mais desafiante.

Contudo, como grande parte dos utentes estão fidelizados à farmácia, há uma ligação próxima com a equipa, o que faz com que o atendimento seja ainda assim, personalizado e que haja uma abertura dos utentes para ouvirem e pedirem a opinião sobre determinados assuntos que não dominem ou que não seja da sua especialidade médica.

3.3 Opportunities – Oportunidades

3.3.1 Formações constantes

De forma a divulgar marcas, novas gamas e novidades no mercado em relação a novos medicamentos e produtos de dermocosmética, representantes das marcas deslocavam-se várias vezes à farmácia de modo a dar a conhecer os produtos que representavam e a fazer pequenas formações, onde exponham informações relevantes à cerca dos produtos. Para além destas formações nas instalações da farmácia, tive também oportunidade de assistir a formações em locais externos, dinamizadas por alguns laboratórios, como a Pharma Nord e a Gedeon Richter.

Considero, que isto foi uma oportunidade para adquirir mais conhecimento sobre diversos produtos e marcas, o que melhorou o meu aconselhamento farmacêutico. Estes conhecimentos foram certamente úteis no decorrer do meu estágio, bem como para o meu futuro profissional.

3.3.2 Novo Módulo de Atendimento do Sifarma®

Durante o meu estágio curricular tive a oportunidade de trabalhar, maior parte do tempo no Novo Módulo de Atendimento do Sifarma®, implementado pela Glintt. Este modelo ainda não está a ser utilizado em muitas farmácias, por isso ter a oportunidade de trabalhar com ele foi uma mais valia.

Apesar de algumas funcionalidades como a criação e receção de encomendas e gestão de devoluções ainda serem feitas no Sifarma 2000®, o atendimento dos utentes é realizado recorrendo ao Novo Módulo de Atendimento do Sifarma®, que considero que seja um sistema muito mais intuitivo, o que permite um atendimento mais rápido e centrado no doente e nas suas necessidades.

3.3.3 Dispensa de Medicação Hospitalar em Farmácia Comunitária

Devido à pandemia provocada pela Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) começou a ser possível a dispensa de medicação hospitalar em farmácia comunitária, com o objetivo de diminuir o número de pessoas que se deslocavam ao hospital, de forma a minimizar o risco de contágio do vírus.

O processo de registo e dispensa da medicação hospitalar é feito numa ferramenta do Sifarma®, designada Sifarma Clínico® e apenas pode ser executada por farmacêuticos. Assim, tive a oportunidade de acompanhar todo o processo inerente desde a receção da medicação até à dispensa ao utente.

Considerando que esta ainda é uma prática recente não muito comum na farmácia comunitária, foi uma grande oportunidade poder contactar com esta nova metodologia, permitindo alargar o meu leque de conhecimentos nesta área.

3.4 Threats – Ameaças

3.4.1 Medicamentos Esgotados

Uma das grandes ameaças que encontrei durante o meu estágio foi a existência de um elevado número de medicamentos rateados e esgotados, tornando impossível efetuar qualquer tipo de encomenda durante semanas ou então no caso dos medicamentos rateados só estava disponível a encomenda uma vez por semana, o que era bastante complicado quando havia vários utentes a fazer aquela medicação.

Sendo várias vezes medicação que os doentes já faziam há algum tempo ou medicação em que não havia alternativa terapêutica, os utentes, questionavam esta problemática, não entendendo por vezes a inimizabilidade da farmácia nestes casos.

Na Farmácia Nazareth tentava-se colmatar este problema, estando um elemento da equipa responsável por ver diariamente a disponibilidade dos medicamentos, contudo por vezes era impossível, pois os medicamentos estavam esgotados durante vários meses, o que fazia com que alguma vezes os utentes tivessem de pedir outra prescrição ao médico por incompatibilidades entre as receitas e os medicamentos disponíveis.

3.4.2 Pandemia SARS-CoV-2

Em dezembro de 2019 surgiu na China, um novo coronavírus, designado *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), que tem sido uma problemática e uma ameaça emergente à saúde mundial. A pandemia que se instalou devido a este vírus obrigou ao estabelecimento de um conjunto de medidas que influenciaram o dia-a-dia na farmácia e consequentemente o meu estágio.

Primariamente, apesar de ser uma medida preventiva e de proteção, a existência de acrílicos nos balcões de atendimento, dificultava bastante a comunicação com os doentes, diminuindo a proximidade entre os utentes e a equipa.

Para além disso, de acordo com o Decreto-Lei nº 54-A/2021, de 25 de junho, o Governo adotou medidas com o objetivo de prevenir, conter e mitigar a transmissão da COVID-19 entre elas a participação de testes rápidos de antígeno (TRAg) de uso profissional, realizados nas farmácias⁴. Apesar de considerar que esta medida foi um bem fundamental para o controlo da pandemia, levantou algumas questões na parte inicial do meu estágio, pois em janeiro houve um pico de casos positivos à COVID-19, o que levou a um aumento exponencial do número de testes que se realizavam na farmácia.

Tendo em conta o elevado número de testes e o reduzido número de elementos da equipa houve a necessidade de reportar alguns casos na plataforma do Sifarma[®], de modo a conseguir salvaguardar que os utentes tinham os resultados o mais breve possível de modo a tentar conter a propagação do vírus.

3.4.3 Locais de Venda de MNSRM e de Dermocosmética

Segundo o Decreto-Lei 134/2005 de 16 de agosto, é autorizada a venda de MNSRM fora de farmácias⁵. Isto constitui uma grande ameaça para o setor das farmácias, pois para além de ser uma ameaça económica, porque parafarmácias de grandes superfícies conseguem melhores acordos comerciais com as marcas, o que lhes permite vender os produtos com preços mais baixos, com os quais as farmácias não conseguem competir, é também uma ameaça de saúde pública, pois maior parte das vezes os produtos são dispensados sem qualquer tipo de aconselhamento, o que pode acarretar erros na sua utilização, não tendo o efeito terapêutico pretendido.

4. Casos Práticos

A oportunidade de fazer estágio é uma mais valia pois permite a consolidação de conhecimentos adquiridos ao longo de cinco anos de curso, permitindo um crescimento profissional e pessoal. Ao longo dos meses de estágio foram vários os casos onde foi possível fazer o aconselhamento farmacêutico. Em anexo estão alguns exemplos de casos práticos que ocorreram durante o meu estágio e a sua resolução.

5. Considerações Finais

As farmácias comunitárias são cada vez mais a primeira porta para cuidados de saúde, pois é onde os utentes recorrem à procura de uma resolução rápida e eficaz para os seus problemas de saúde. Após este estágio só tive mais certezas sobre a importância de um farmacêutico comunitário e o quão desafiante pode ser o seu dia-a-dia para garantir a satisfação e bem-estar dos seus utentes.

Este estágio permitiu-me consolidar conhecimentos adquiridos durante cinco anos intensos de curso, assumindo um papel essencial na minha formação académica, mas mais que isso, fez-me crescer enquanto pessoa, pelas experiências que vivenciei, contactos que estabeleci e desafios que superei.

Por fim, quero deixar um agradecimento a toda a equipa da Farmácia Nazareth, por todos os ensinamentos transmitidos, toda a compreensão que demonstraram para comigo e por terem sido companhia durante os quatro meses de duração do estágio. Endereçar um especial agradecimento à Dra. Ana Patrícia David, que me demonstrou o que é ser uma farmacêutica de excelência, irei sempre vê-la como exemplo de valores, postura e conhecimento.

6. Bibliografia

1. DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO - **Decreto-Lei 307/2007, 2007-08-31**. [Acedido a 23 de julho de 2022]. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/307-2007-641148>
2. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - **Lei n. o 11/2012, de 8 de março**. [Acedido a 24 de julho de 2022]. Disponível em: <https://dre.pt/application/conteudo/542271>
3. INFARMED - **Medicamentos Manipulados**. [Acedido a 24 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1909769/Medicamentos+Manipulados/aeef3f6e-5dcd-461f-b39f-f0a951a3c6e9>
4. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - **Portaria n° 138B/2021, de 30 de junho**. [Acedida a 25 de julho de 2022]. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/138-b-2021-166158054>
5. DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO - **Decreto-Lei n° 134/2005** [Acedido a 26 de julho de 2022]. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/134-2005-243692>
6. INFARMED, I. P. - **Strepfen Mel e Limão 8,75 mg pastilhas - Resumo das Características do Medicamento**. [Acedido a 2 de maio de 2022]. Disponível em: <https://1drv.ms/b/s!Aj-wEPlo-py5gYpw8QI31CYIkNIh4w?e=mghQvn>
7. INFARMED, I. P. - **Vibrocil Actilong, 1 mg/ml, solução para inalação por nebulização - Resumo das Características do Medicamento**. [Acedido a 2 de maio de 2022]. Disponível em: <https://1drv.ms/b/s!Aj-wEPlo-py5gYpvY-nQizCb30zOuw?e=qul0J0>
8. INFARMED, I. P. - **Candiset 3 dias, 20 mg/g creme vaginal - Resumo das Características do Medicamento**. [Acedido a 3 de junho de 2022]. Disponível em: <https://1drv.ms/b/s!Aj-wEPlo-py5gYpuJLy3SP3MEzVNwA?e=62NbVG>
9. INFARMED, I. P. - **Daflon 1000, 1000 mg comprimido revestido por película - Resumo das Características do Medicamento**. [Acedido a 3 de junho de 2022]. Disponível em: <https://1drv.ms/b/s!Aj-wEPlo-py5gYpsqqWJ27QpANeCsw?e=9Dhsjb>
10. INFARMED, I. P. - **Hemofissural, associação, pasta cutânea - Resumo das Características do Medicamento**. [Acedido a 3 de junho de 2022]. Disponível em: <https://1drv.ms/b/s!Aj-wEPlo-py5gYptAd4gZKhHqmFAqw?e=9e3Rj4>
11. INFARMED, I. P. - **Laevolac, 10 g/15 ml, xarope - Resumo das Características do Medicamento**. [Acedido a 3 de junho de 2022]. Disponível em: <https://1drv.ms/b/s!Aj-wEPlo-py5gYprb-EroNpqboL-Jw?e=8lcKEp>

- 12.** La Roche Posay - **Lipikar Óleo Lavante AP+** [Acedido a 3 de junho de 2022]. Disponível em <https://www.laroche-posay.pt/lipikar/lipikar-oleo-lavante-ap-plus>
- 13.** La Roche Posay - **Lipikar Baume AP+ M** [Acedido a 3 de junho de 2022]. Disponível em <https://www.laroche-posay.pt/lipikar/lipikar-baume-ap-plus-m>
- 14.** La Roche Posay - **Lipikar Stick AP+** [Acedido a 3 de junho de 2022]. Disponível em <https://www.laroche-posay.pt/lipikar/lipikar-stick-ap-plus>
- 15.** INFARMED, I. P. - **UL-250, 250 mg, cápsulas - Resumo das Características do Medicamento.** [Acedido a 16 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://ldrv.ms/b/s!Aj-wEPlo-py5gYpxnbMttlFlnLiHow?e=hFwGLZ>

Anexos

Casos Práticos

Caso 1

Uma utente chega à farmácia a queixar-se com dor de garganta, congestão nasal, afonia e dores no corpo. Relata que recebeu alta do isolamento por infeção SARS-CoV-2 há duas semanas e que os sintomas que apresenta começaram há três dias. Questionei se neste intervalo de tempo tomou algum medicamento para aliviar os sintomas a qual a resposta foi que apenas tinha tomado um comprimido de paracetamol 500mg no dia anterior para aliviar as dores de corpo.

Face aos sintomas relatados, aconselhei e dispensei uma caixa de pastilhas Strepfen® compostas por 8.75mg de flurbiprofeno, um anti-inflamatório não esteróide, com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias para reduzir a dor e a inflamação da garganta. Alertei que no máximo poderia tomar cinco pastilhas por dia⁶.

Para aliviar a congestão nasal recomendei o uso de um spray nasal Vibrocil ActiLong® 1 mg/ml solução para inalação por nebulização, composto por cloridrato de xilometazolina, um simpaticomimético, que vai atuar nos recetores α -adrenérgicos da mucosa nasal, provocando um efeito vasoconstritor, descongestionando a mucosa nasal. Escolhi este produto devido à sua composição incluir excipientes hidratantes, de modo a prevenir a irritação e a secura da mucosa nasal. Aquando da cedência deste produto recomendei usar no máximo três vezes por dia e por um período máximo de 10 dias, pois o uso prolongado ou excessivo pode causar o efeito de congestão *rebound*⁷. Alertei que poderia continuar a tomar paracetamol 500mg de 8/8horas em caso de febre ou de dores no corpo.

Caso 2

Uma rapariga com cerca de 20 anos dirige-se à farmácia com queixas de ardor e prurido intenso na zona vulvar e secreção esbranquiçada. Questionei a utente se as secreções apresentavam odor, ao que me respondeu que não. Tendo em conta a situação e excluindo a partida uma vaginose bacteriana devido à ausência de odor e às secreções serem esbranquiçadas, considerei que fosse uma candidíase vulvovaginal, aconselhando desta forma, Candiset® 3 dias 20mg/g creme vaginal, que é composto por clotrimazol, um antifúngico. Optei por aconselhar um tratamento de três dias para garantir que a doente aderisse e cumprisse a terapêutica, pois outras alternativas terapêuticas têm normalmente a duração de sete dias.

Expliquei à utente como utilizar o aplicador vaginal e indiquei que teria de colocar uma vez por dia, estando deitada de costas e com as pernas ligeiramente fletidas, à noite antes de dormir⁸. Fiz um aconselhamento cruzado com um gel de higiene íntimo para manter a área genital limpa e seca.

Como medidas não farmacológicas aconselhei o uso de preservativo para evitar a disseminação da infeção e a utilização de roupa de algodão, assim como evitar o uso de roupas justas. Posteriormente recomendei à utente que se os sintomas persistissem após finalização do tratamento ou em caso de recorrência, deveria consultar um médico.

Caso 3

Um senhor com cerca de 50 anos desloca-se à farmácia e relata sintomas de prolapso, dor e prurido anal, solicitando algo que alivie a crise hemorroidária. Após conversar com o utente e perceber que se tratava de uma situação de hemorroidas externas e que o doente já tinha recorrência destas situações, recomendei medidas não farmacológicas como a ingestão de fibras, a redução da quantidade de hidratos de carbono, evitar alimentos muito condimentados, como o caso do álcool e do café. Recomendei também a limpeza da zona anal de forma suave, fazendo a sua higienização 2 a 3 vezes por dia com água tépida durante 10 a 15 minutos.

Como medidas farmacológicas, aconselhei a toma de Daflon[®] 1000 mg, seguindo a posologia específica para este tipo de situações agudas: 1 comprimido 3 vezes ao dia nos primeiros 4 dias, 1 comprimido 2 vezes ao dia nos 3 dias seguintes e, uma vez que o doente se queixa que estas crises são recorrentes, deveria tomar continuamente 1 comprimido por dia para evitar recidivas. O Daflon[®] 1000 mg é composto por bioflavonoides que são compostos venotrópicos que permitem reduzir a estase e a distensibilidade venosa⁹. Para além deste medicamento, recomendei a aplicação de uma pasta cutânea, Hemofissural[®] diretamente sobre a região afetada 1 ou 2 vezes por dia. Esta pasta é composta por óxido de zinco, dióxido de titânio e cloridrato de tetracaína, tendo uma ação antisséptica, absorvente, adstringente, lubrificante, vasoconstritora e anestésica local, características fundamentais para a terapêutica local das hemorroidas¹⁰.

Para finalizar o aconselhamento, tentei perceber se o utente sofria de obstipação ou fezes duras, o que podia provocar agravamento da situação de hemorroidas, aconselhando neste caso, um laxante osmótico, como a lactulose, presente no Laevolac[®] xarope, que podia ajudar a melhorar o quadro clínico¹¹.

Caso 4

Dirigiu-se à farmácia uma senhora com cerca de 40 anos, à procura de aconselhamento dermocosmético para a dermatite atópica, uma vez que, os produtos que usava já não estavam a fazer o efeito pretendido e a senhora apresentava surtos de eczema, resultado da pele muito seca, o que causava irritação e prurido, principalmente na zona das pregas.

Inicialmente, referi à senhora medidas não farmacológicas que devia adotar como: manter a temperatura e a humidade do quarto baixas, para evitar a transpiração, usar roupas macias, principalmente de algodão, tomar duchas curtas, em vez de banhos, a temperaturas moderadas (<32°C) e evitar alimentos alergizantes e álcool.

Em relação aos produtos de dermocosmética, tive como base a gama da La Roche Posay®. Para limpeza da pele recomendei o LIPIKAR® Óleo Lavante AP+, pois este produto é composto por agentes hidratantes e agentes de limpeza suaves, o que permite a higienização sem provocar deslipidação da pele, hidratando e limitando a proliferação de microrganismos, para além disto tem propriedades anti-irritação e anti-prurido¹².

Para complemento, recomendei o LIPIKAR® Baume AP+M, que tem função de hidratação, reequilibrando o microbioma da pele, reduzindo o prurido e apaziguando a pele¹³. Tendo em conta que a utente se queixava principalmente de irritação nas pregas, também aconselhei o LIPIKAR® Stick AP+, que alivia de forma imediata o impulso de coçar na zona irritada. Este produto tem como vantagem pode ser usado em qualquer altura e em qualquer lugar, o que a utente considerou uma mais valia tendo em conta as crises que tem tido¹⁴.

Caso 5

Uma senhora dirige-se à farmácia, com uma receita de azitromicina, contudo afirma que está com dúvidas se vai aderir à terapêutica, pois a última vez que necessitou de tomar antibiótico, sentiu um grande desconforto abdominal e teve dois dias com diarreia. Ao perceber a reticência e dúvidas da senhora em aderir à terapêutica, expliquei-lhe que só com o antibiótico é que iria ver a infeção resolvida e aconselhei a toma de UL-250® cápsulas que contém 250 mg de células liofilizadas de *Saccharomyces boulardii*.

Este suplemento ajuda na normalização da flora intestinal que pode ser alterada com a toma do antibiótico e funciona como um antidiarreico microorgânico o que poderá reduzir o número de dejeções. Recomendei à utente tomar 1 cápsula 3 vezes por dia até ao final da embalagem. Como aconselhamento não farmacológico recomendei ingerir bastante água e alimentos ricos em amido e fibras e a evitar alimentos gordurosos e doces¹⁵.

PARTE II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A



Departamento de Assuntos Regulamentares

Sob a orientação da Dra. Catarina Madanêlo

Lista de Abreviaturas

AIM - Autorização de Introdução ao Mercado

AR - Assuntos Regulamentares

BLGN - Bluepharma Genéricos - Comércio de Medicamentos, S.A.

BLPH - Bluepharma - Indústria Farmacêutica, S.A.

COVID-19 - Doença do Coronavírus 2019

CTD - *Common Technical Document*

CV - *Curriculum Vitae*

EMA - *European Medicine Agency*

FDA - *Food and Drug Administration*

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

1. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é composto por um plano de estudos multidisciplinar, que abrange diversas áreas relacionadas com o setor e o ato farmacêutico. Ao fim de cinco anos de curso, um estudante de MICF é considerado um profissional de saúde e um especialista do medicamento. Deste modo, tem capacidades para desempenhar funções relacionadas com todo o ciclo de vida do medicamento, podendo virar por diversas áreas, entre elas Farmácia Comunitária, Análises Clínicas e Indústria Farmacêutica.

No último semestre do curso, a unidade curricular “Estágio Curricular” dá oportunidade aos estudantes para escolherem estagiar noutra área de interesse, para além de Farmácia Comunitária, que é obrigatória, de modo a que os estudantes possam consolidar conhecimentos e adquirir prática profissional.

Deste modo, decidi escolher um estágio em Indústria Farmacêutica, mais precisamente na área de Assuntos Regulamentares (AR). Esta escolha deveu-se ao facto de o medicamento assumir, cada vez mais, um papel fundamental na prevenção e no tratamento de determinadas patologias, possibilitando um aumento da esperança média de vida, sendo, fundamental que apresente qualidade, eficácia e segurança. Para que haja este rigor e qualidade é imperativo que ocorra a regulamentação dos medicamentos, de modo a garantir as suas características e propósito a que se destina.

Assim, candidatei-me a um estágio curricular na Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A. e após entrevista consegui uma vaga no departamento de AR, de dia 2 de maio a 29 de julho, sob a orientação da Dra. Catarina Madanêlo. O seguinte relatório reflete a minha análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) e algumas observações pessoais, de um estágio que foi extremamente enriquecedor para a minha evolução e que me deu uma pequena amostra do mundo da Indústria Farmacêutica.

2. Bluepharma Indústria Farmacêutica S.A

A Bluepharma é uma Indústria Farmacêutica, sediada em São Martinho do Bispo, Coimbra, que iniciou a sua atividade no início do ano de 2001, contando já com cerca de 20 anos de história após ter sido adquirida à multinacional alemã Bayer¹.

O Grupo Bluepharma conta atualmente com vinte empresas, localizadas nas mais diversas áreas do globo. Esta indústria tem tido uma evolução notória ao longo destes últimos anos, tendo estabelecido delegações em vários países, como Espanha, Angola, Moçambique e

Estados Unidos da América. Atualmente emprega cerca de 700 colaboradores e a sua taxa de exportação, em 2019, foi cerca de 88% da sua produção para mais de quarenta países.

A atividade da Bluepharma desenvolve-se em três grandes áreas: produção de medicamentos próprios e para terceiros, investigação, desenvolvimento e registo de medicamentos e por último, comercialização de medicamentos genéricos².

3. Departamento de Assuntos Regulamentares

A nível mundial, o setor farmacêutico é uma das áreas mais regulamentadas pelas autoridades, devido à necessidade de responder aos mais exigentes padrões de segurança, qualidade e eficácia. Os farmacêuticos que trabalham na área de AR têm de ser conhecedores dos requisitos regulamentares de diversos países, sendo uma área que está em constante desenvolvimento e que requer um estudo constante.

Os profissionais desta área têm a responsabilidade de preparar os *dossiers* de desenvolvimento e registo para introdução no mercado de medicamentos, bem como fazer a sua monitorização após comercialização para fornecer informação detalhada de apoio aos profissionais de saúde sobre possíveis efeitos secundários ou problemas de *compliance*.

Na Bluepharma, o departamento de AR encontra-se dividido em duas equipas: Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A. (BLPH) e Bluepharma Genéricos Comércio de Medicamentos, S.A (BLGN). A equipa da BLPH está responsável pela preparação dos *dossiers* para posterior submissão, como também está encarregue de todos os processos inerentes à aprovação do medicamento a nível europeu e mundial. Esta equipa está em constante comunicação com os diferentes departamentos da Bluepharma, com os clientes e com as autoridades regulamentares para conseguir responder a todos os requisitos regulamentares, de modo, a contruir um *dossier* robusto e com o mínimo de falhas, para posterior facilidade em obter a autorização de introdução no mercado (AIM) do medicamento³.

Em relação à equipa da BLGN, as profissionais desta área estão responsáveis maioritariamente pelo mercado nacional e pelo mercado de Moçambique, Cabo Verde e Angola, e as suas funções baseiam-se no controlo de todo o ciclo do medicamento, desde o portefólio interno até ao externo proveniente de clientes.

4. Análise SWOT

A análise SWOT é uma técnica de estudo de uma certa atividade, que tem como objetivo avaliar componentes internos, em que são analisados os pontos fortes (*strengths*) e pontos fracos (*weaknesses*) e componentes a nível externo como oportunidades (*opportunities*) e ameaças (*threats*). Este relatório contempla uma análise SWOT do estágio curricular que realizei no departamento de AR da Bluepharma.

4.1 Strengths – Pontos Fortes

4.1.1 Acolhimento e Integração

No primeiro dia de estágio, todos os estagiários que iam iniciar funções foram recebidos nas instalações de São Martinho do Bispo por um responsável dos Recursos Humanos que dinamizou uma apresentação sobre a empresa, referindo os valores que representam e objetivos futuros, passando a mensagem que a Bluepharma procura profissionais de elevada qualidade e que prima pela aprendizagem constante.

Logo no início do estágio, a Dra. Catarina Madanêlo explicou-me como funcionava o departamento de AR, desde a sua divisão, funções principais até à parte mais funcional e prática relacionada com a organização das pastas com os documentos, com que iria ter de trabalhar no *SharePoint* da Bluepharma.

Fui recebida com uma enorme boa disposição por parte da equipa, o que fez com que me sentisse integrada. Para além disso, houve sempre uma grande disponibilidade por parte de todos os elementos para esclarecer qualquer dúvida que surgisse e para me transmitir os seus conhecimentos, o que se tornou fulcral para a minha progressão.

4.1.2 Equipa dos AR

A equipa com quem partilhei a minha experiência em AR foi dos pontos mais fortes deste estágio. Na equipa predomina o dinamismo, profissionalismo e companheirismo nas mais diversas tarefas, o que considero ser um ponto crucial para obter bons resultados. Embora maior parte dos dias estivéssemos a trabalhar remotamente, o espírito de equipa e a boa disposição eram uma constante.

Ao longo do tempo do mesmo estágio, foi visível a cumplicidade que todos os elementos da equipa tinham, quer em termos profissionais, quer num contexto de relações

peçoais, possibilitando-me desenvolver várias competências a nível do espírito crítico, responsabilidade, comunicação e interajuda.

Desta forma, considero que a maneira como a equipa me acolheu, ajudou bastante no meu desenvolvimento e na minha aprendizagem no decorrer do meu estágio.

4.1.3 Cedência de um computador portátil pessoal

Logo no primeiro dia de estágio, após a sessão de acolhimento, os novos estagiários foram encaminhados para a parte de Tecnologias de Informação, onde cada um recebeu um computador portátil. Tendo em conta que nos AR todo o trabalho é feito no computador, foi uma mais valia ter acesso a este equipamento, pois este já tinha instalado todos os programas e aplicações com que iria ter de trabalhar.

4.1.4 Metodologia Kaizen

A Bluepharma implementou em todos os processos que decorrem na empresa a metodologia *Kaizen*, que é um modelo de gestão de origem japonesa, que visa a mudança e a melhoria contínua. Uma das frases que define esta metodologia é “Hoje melhor do que ontem, amanhã melhor do que hoje”.

O termo “kai” significa mudança e “zen” para melhor e tem como objetivo a melhoria contínua, envolvendo toda a administração e colaboradores da empresa para conseguir o sucesso da mesma. A metodologia *Kaizen*, assenta em princípios como: aprender com a prática, eliminar atividades que não acrescentem valor, redução dos custos e aumento de produtividade. As melhorias resultantes deste processo devem ser divulgadas para transmitir conhecimento e devem envolver todos os colaboradores da empresa⁴.

No departamento de AR da Bluepharma havia uma reunião diária de cerca de quinze minutos, em que a equipa expunha lições aprendidas, comunicações importantes, projetos que estavam a realizar, atividades terminadas e o resultado dos diversos processos de submissão. Considero que estas reuniões foram muito importantes, porque permitiam que toda a equipa tivesse conhecimento do plano de trabalho que estava a ser desenvolvido e também era um local de discussão de ideias e opiniões e de partilha de conhecimento.

Para além disto, tendo em conta que maior parte do meu estágio foi de forma remota, era um bom momento para comunicar com a equipa e ter uma noção dos projetos que a equipa estava encarregue. Esta metodologia revelou-se num aspecto bastante positivo no meu desenvolvimento enquanto futura profissional e na minha integração na equipa.

4.1.5 Contacto com documentação oficial

Ao longo do meu estágio tive oportunidade de realizar várias atividades distintas, o que me permitiu contactar com vários projetos que estavam a ser realizados, maioritariamente pela equipa da BLPH.

Inicialmente contactei com questões que foram colocadas pelas autoridades regulamentares sobre secções dos *dossiers*, o que me permitiu perceber em que aspetos a autoridade regulamentar era mais incisiva e exigente. Tive também oportunidade de preparar e fazer a tradução de documentos, como o Folheto Informativo e o Resumo das Características do Medicamento, o que me possibilitou observar normas e requisitos específicos deste tipo de documentos. Outra tarefa que me foi proposta, consistiu em fazer a compilação de todas as secções de um *dossier*, o que permitiu que ficasse com uma noção real de todos os documentos e detalhes que são necessários ter em conta para a construção de um *dossier*.

Tudo isto permitiu que compreendesse melhor a dinâmica e o trabalho que se faz em AR, assim como perceber toda a organização do documento técnico comum (*Common Technical Document (CTD)*), bem como, todos os processos e etapas que têm de ser ultrapassadas para conseguir obter a AIM de um medicamento.

4.1.6 Subsídio de Alimentação

Durante os três meses de estágio curricular na Bluepharma, a empresa providenciou, tal como aos outros colaboradores, um cartão refeição com um certo valor mensal de subsídio de alimentação. Tendo em conta que o meu estágio decorreu maioritariamente em regime remoto e as instalações de Taveiro, onde é a sede dos AR, não possuem cantina, grande parte do valor ficou disponível no cartão, de forma a ser utilizado posteriormente para fins de alimentação.

Enquanto estagiária, considero que este foi um ponto bastante importante, porque numa altura em que vivenciamos um período de crise e que a realização do estágio acarreta despesas associadas de transporte, alojamento e alimentação, receber o subsídio de alimentação é sempre uma mais valia.

4.2 Weaknesses – Pontos Fracos

4.2.1 Ausência de visita às instalações

O departamento de AR da Bluepharma está sediado em Taveiro, ao contrário da maior parte dos outros departamentos, que se localizam em São Martinho do Bispo, o que levou a que não tivesse oportunidade de conhecer algumas zonas da empresa, como a área do fabrico e da produção.

Considero que este foi um ponto fraco, pois impediu que tivesse uma visão geral das instalações de uma indústria farmacêutica, não tendo ficado com uma noção do tipo e dimensões dos equipamentos utilizados, a forma como estão dispostos para aumentar a rentabilidade dos processos e qual tipo de procedimentos efetuados em cada área.

4.3 Opportunities – Oportunidades

4.3.1 Processo de seleção dos estagiários

Tal como dito anteriormente, no quinto ano de MICE, os alunos têm de realizar obrigatoriamente um estágio curricular e as vagas disponíveis são normalmente preenchidas de acordo com uma lista ordenada por média curricular. Contudo, para concorrer a uma vaga na Bluepharma, existe um processo de admissão divergente.

Inicialmente, os candidatos têm de enviar o seu *Curriculum Vitae* (CV), assim como indicar três áreas da indústria farmacêutica, existentes na Bluepharma, onde gostavam de estagiar. De seguida, os Recursos Humanos analisam as candidaturas e realizam uma entrevista, onde questionam sobre diversos assuntos, desde perguntas sobre a formação académica, até aspetos pessoais, como *hobbies* e perspetivas futuras. Posteriormente, os candidatos recebem uma chamada telefónica a comunicar o resultado, qual o departamento em que vão realizar estágio e em que dia começam funções na Bluepharma.

Do meu ponto de vista, este processo de candidatura é uma excelente oportunidade, pois a empresa não se foca apenas na média curricular, como também nas características individuais de cada estagiário, nas suas capacidades de comunicação, experiência em associativismo e atividades extracurriculares. Para além disso, é uma oportunidade de contacto com o mercado do trabalho, pois permite experienciar a realização de uma entrevista de emprego.

4.3.2 Contacto com *guidelines* de requisitos regulamentares de vários países

A Bluepharma prime por ter um leque diversificado de clientes, localizados um pouco por todo o mundo. Se por um lado, isto é visto como uma grande oportunidade, também é um grande desafio, uma vez que a equipa tem de ter um conhecimento aprofundado dos requisitos regulamentares de cada país.

De modo a responder prontamente a todas as questões levantadas pelos clientes e autoridades regulamentares, a Bluepharma adotou a metodologia de criar várias bases de dados e plataformas. Assim, durante o meu estágio, tive a oportunidade de pesquisar requisitos regulamentares de países como Singapura e Coreia do Sul para preencher uma plataforma designada *SalesForce*, com dados e documentos necessários para conseguir obter uma AIM para um medicamento nesses países.

Dentro das tarefas que me foram propostas, esta foi sem dúvida, uma das mais desafiantes, pois foi necessário ler diversas *guidelines* e encontrar pormenores muito específicos que eram requeridos pela autoridade regulamentar de cada país. Permitiu-me também ter uma noção do quão dinâmico é trabalhar nesta área do medicamento, pois é necessário possuir diversos conhecimentos e estar constantemente a estudar e a aprender.

4.3.3 Formação contínua

Um dos pontos que considero que foi mais fulcral neste estágio foi a existência de vários momentos de formação. À semelhança de todos os novos trabalhadores da Bluepharma, os estagiários têm de fazer um plano de formações obrigatório, de forma a ficarem a conhecer dinâmicas e ferramentas que a Bluepharma utiliza no dia-a-dia. Dentro deste conjunto de formações, destaca-se algumas como “Melhoria Contínua”, “Boas Práticas de Fabrico” e “Segurança e Saúde no Trabalho”. Após a observação de vídeos das formações, os colaboradores têm de realizar testes de avaliação para obterem aprovação, o que garante que os conhecimentos tenham sido consolidados.

Para além destas formações gerais, tive a oportunidade de assistir a algumas mais direcionadas para a parte de AR, desde apresentações internas, preparadas pela equipa sobre *guidelines* de requisitos regulamentares da *European Medicine Agency* (EMA) e da *Food and Drug Administration* (FDA), de modo a haver partilha de conhecimento sobre novas atualizações e exigências regulamentares.

Não obstante a formação interna, tive também a oportunidade única, de assistir a dois *workshops* ministradas por reguladores internacionais conceituados. A primeira formação foi

dada por um regulador europeu, que abordou todos os requisitos e aspetos relevantes de cada secção do CTD, para construir um *dossier* robusto. Esta formação teve um impacto muito positivo no mesmo estágio, pois foi-me transmitido conhecimento super importante para a realização de algumas tarefas que me foram propostas, como também para o meu futuro enquanto profissional desta área. O outro *workshop* foi conduzido por uma reguladora da FDA, que apresentou os pontos críticos que devem ser tidos em conta durante a preparação de uma submissão de um medicamento à agência regulamentar dos Estados Unidos da América.

Apesar deste tipo de formações serem bastante específicas e detalhadas em certos tópicos que ainda não dominava, foram uma ferramenta preciosa para obter mais conhecimentos através de profissionais que têm vários anos de experiência na área regulamentar.

4.4 Threats – Ameaças

4.4.1 Duração do estágio

No plano de estudos de MICF, os estágios curriculares em indústria farmacêutica são opcionais, sendo uma ferramenta e uma experiência para os alunos que queiram ingressar no mundo da indústria farmacêutica.

Não descartando todos os conhecimentos que adquiri ao longo destes três meses, acredito que se o estágio fosse de maior duração iria conseguir ter mais autonomia para a realização das tarefas, principalmente porque o mundo dos AR é muito abrangente e é necessário um conhecimento muito pormenorizado sobre as diversas dinâmicas e em três meses é difícil reter toda esta informação.

4.4.2 Estágio maioritariamente remoto

Apesar de o pico pandémico provocado pela Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) já ter sido ultrapassado, a equipa de AR da Bluepharma continua a trabalhar maioritariamente de forma remota, tendo definido ir às instalações de Taveiro apenas um dia por semana. Contudo, toda a equipa está ligada via plataforma *Teams* e é através de lá que se estabelecem todas as comunicações.

Inicialmente fiquei um pouco receosa de não ter o acompanhamento que iria necessitar por ser uma área completamente nova para mim, contudo toda a equipa demonstrou estar disponível e sempre que tinha alguma dúvida numa tarefa ou dinâmica, tinha abertura para mandar mensagem ou ligar via *Teams*.

Tendo em conta que, o teletrabalho ganhou uma grande relevância durante a pandemia e que gerou novos hábitos de trabalho, acho que foi importante passar por esta experiência e contactar com este tipo de sistema pois considero que vai ser uma realidade cada vez mais presente.

Provavelmente um estágio presencial teria sido uma experiência diferente, mas perante as condições e o cenário disponível, considero que foi um estágio igualmente proveitoso, em que aprendi bastante e em que me foram esclarecidas todas as dúvidas.

4.4.3 Estágio em Indústria Farmacêutica não creditado

Segundo a legislação em vigor, para obter o título de farmacêutico é necessário, pelo menos cinco anos de formação, que abrangem conteúdos teóricos e práticos específicos e que culminam na realização de um estágio por um período mínimo de seis meses, em Farmácia Comunitária e/ou Hospitalar. Tendo isto em consideração, o estágio em Indústria Farmacêutica não é contabilizado para o número mínimo de 810 horas, que são exigidas⁵.

Visto desta perspetiva é uma desvantagem, pois é requerido um maior esforço por parte dos estudantes que optam por esta modalidade de estágio e numa primeira fase pode até ser desencorajador. Contudo, na minha opinião é também um fator diferenciador, pois o contacto inicial com uma área da indústria farmacêutica, pode ser uma ótima oportunidade para os estudantes conseguirem ingressar e vingar nesta vertente.

5. Considerações finais

Findo o meu estágio na Bluepharma, estou certa que foi uma experiência enriquecedora para o meu percurso académico e que contribuiu para o meu futuro enquanto profissional, pois aprendi e desenvolvi valências muito importantes. Depois de três meses de estágio, levo uma nova visão do que é o mundo dos AR e o quão desafiante é trabalhar nesta área, devido à abrangência de conhecimento que é necessária.

Tendo em conta que a indústria farmacêutica é um setor de elevada competitividade, é uma grande mais valia ter a oportunidade de colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do percurso por MICF. Para além disso, considero que esta experiência não teria sido tão gratificante, sem a equipa dos AR, pois acompanharam-me sempre e demonstraram que amizade e trabalho em equipa é o segredo do sucesso profissional.

Em conclusão deste relatório, endereço o meu mais sincero agradecimento a toda a equipa da Bluepharma, principalmente à dos AR, que me ensinaram a ser uma profissional de excelência e que demonstraram que fiz uma excelente escolha como primeira experiência na indústria farmacêutica.

6. Bibliografia

1. BLUEPHARMA - **Quem somos**. [Acedido a 1 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
2. BLUEPHARMA - **Grupo Bluepharma**. [Acedido a 1 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>
3. BLUEPHARMA - **Assuntos Regulamentares**. [Acedido a 1 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/innovation/regulatoryaffairs.php>
4. KAIZEN INSTITUTE - **What is KAIZEN™**. [Acedido a 10 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.kaizen.com/what-is-kaizen.html>
5. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO - **Diretiva 2013/55/EU, de 20 de novembro**. [Acedido a 10 de junho de 2022]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0055&from=DA>

PARTE III

Myocarditis and its Importance in the Context of COVID-19 Infection and following mRNA Vaccination

Sob orientação do Professor Doutor Diogo Fonseca

List of Abbreviations

- ACE2** - Angiotensin-Converting Enzyme 2
- ACEi** - Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor
- ARB** - Angiotensin-II Receptor Blocker
- CDC** - Centers for Disease Control and Prevention
- cMRI** - Cardiac Magnetic Resonance Imaging
- COVID-19** - Coronavirus Disease 2019
- CPT** - Convalescent Plasma Transfusion
- DCM** - Dilated Cardiomyopathy
- ECG** - Electrocardiogram
- EMB** - Endomyocardial Biopsy
- FDA** - Food and Drug Administration
- FM** - Fulminant Myocarditis
- HHV6** - Human Herpes Virus 6
- ICD** - Implantable Cardiac Defibrillator
- ICU** - Intensive Care Unit
- IFN** – Interferon
- IL** - Interleukin
- IVIG** - Intravenous Immunoglobulin
- LV** - Left Ventricular
- LVEF** - Left Ventricular Ejection Fraction
- MCS** - Mechanical Circulatory Support
- MRI** - Magnetic Resonance Imaging
- mRNA** - messenger Ribonucleic Acid
- NSAID** - Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug
- NT- proBNP** - N-terminal pro–B-type Natriuretic Peptide
- NYHA** - New York Heart Association
- PCR** - Polymerase Chain Reaction
- PVB19** - Parvovirus B19
- RNA** - Ribonucleic Acid
- RT-PCR** - Real-Time Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction
- SARS** - Severe Acute Respiratory Syndrome

SARS-CoV-2 - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

TMPRSS2 - Transmembrane Protease Serine 2

TNF - Tumor Necrosis Factor

TnI - Troponin I

TnT - Troponin T

VAERS - Vaccine Adverse Event Reporting System

WHO - World Health Organization

Abstract

Myocarditis is a cardiovascular disease that has been closely study in the last few years. Characterization of this disease has been difficult due to its heterogeneous clinical presentations and diverse aetiologies. Proper methods of diagnosis and innovation therapeutical management are under investigation.

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2), has resulted in a global health and economic crisis. The manifestastions caused by this disease are widely variable and range from asymptomatic infection to multi-organ failure and death. There is also recognition about some risk factors for progression, dominated by comorbidities and age. Like other viral illnesses, COVID-19 contributes to cardiovascular complications, such as myocarditis.

Surprisingly, a few reports of myocarditis following vaccination against SARS-CoV-2, especially in young adults, brought doubts about the safety of the vaccines, what caused scepticism worldwide. Studies show that mRNA vaccines are more prone to cause myocardial damage but more investigation is needed to elucidate the underlying pathophysiology.

This work aims to summarize general characteristics of myocarditis and analyse the clinical presentation and outcomes of clinical cases of myocarditis, as a consequence of infection with SARS-CoV-2, and myocarditis following vaccination.

Keywords: COVID-19; Pathophysiology; Immunity; Myocarditis; mRNA vaccines.

Resumo

A miocardite é uma doença cardiovascular que tem sido bastante estudada nos últimos anos. A caracterização desta patologia é dificultada pelas apresentações clínicas heterogêneas e a diversidade de etiologias. Métodos adequados e inovadores de diagnóstico e gestão terapêutica estão sob investigação.

A Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19), causada pela *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) resultou numa crise de saúde e económica global. As apresentações clínicas desta doença são amplamente variáveis e vão desde infeção assintomática até falência de múltiplos órgãos e morte. Há também fatores de risco que contribuem para a progressão desta doença, como a existência de comorbilidades e a idade. Tal como outras infeções virais, a COVID-19 contribui para complicações a nível cardiovascular, como a miocardite.

Surpreendentemente, alguns relatos de miocardite após vacinação contra SARS-CoV-2, especialmente em jovens adultos, levantaram dúvidas sobre a segurança das vacinas, o que causou ceticismo mundialmente. Estudos demonstram que as vacinas de mRNA são mais propícias a causar danos no miocárdio, mas é necessária mais investigação para elucidar a fisiopatologia subjacente.

Este trabalho tem como objetivo resumir as características gerais da miocardite e analisar as apresentações clínicas e resultados de casos de miocardite, como consequência da infeção por SARS-CoV-2 e após vacinação.

Palavras-chave: COVID-19; Fisiopatologia; Imunidade; Miocardite; Vacinas de mRNA.

I. Introduction

According to the current World Health Organization (WHO) classification of cardiomyopathies, myocarditis is a cardiac disease responsible for the inflammation of the muscular walls of the heart, designated as myocardium. This muscle contains cardiac myocytes that enable the heart to contract¹.

The clinical manifestations of myocarditis are heterogeneous, ranging from asymptomatic phase with few signs or symptoms to severe myocardial damage. This disease can be triggered by a wide variety of toxic, auto-immune and infectious causes, among these, viral infection has been the most prevalent cause, especially in children².

The real epidemiological importance of myocarditis is being revealed, due to the intensified research efforts of the last decade, although it continues to be a challenge to determine the exact proportions of this disease³.

In the last two years, myocarditis gained a lot more attention due to the emergence of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) caused by a virus named *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), that affects mainly the respiratory system but could be accompanied by other serious complications, such as acute myocardial injury, with elevated cardiac troponin levels, that leads to myocarditis, risk of arrhythmia, fulminant heart failure and cardiogenic shock associated with mortality and morbidity^{4,5}. Studies showed that myocardial involvement occurs in 20-30% of hospitalized patients with COVID-19, even though the prevalence of myocarditis is unknown and the number of autopsies is limited⁵.

Vaccination against COVID-19 is playing a crucial role on protecting from adverse effects and life-threatening complications that can result from infection from this virus. However, there have been some reports of adverse reactions induced by the vaccines, that may lead to myocarditis or even lethal consequences, yet the causality and the underlying pathogenesis remain hypothetical⁶.

In this report, myocarditis is firstly, described in general, exposing different types of myocarditis, pathophysiology, methods of diagnosis and therapeutical management. Thereafter, there is a global perspective of myocarditis following infection with SARS-CoV-2 and myocarditis after COVID-19 vaccines. This paper was based in the most recent studies and reports and seeks to describe the latest evidence about pathophysiology of viral myocarditis, advanced diagnostic methods and the current state of treatment options, in order to provide a comprehensive picture of the condition⁷.

2. Myocarditis

2.1 Historical Context and Definition of Myocarditis

The difficulty in discerning the inflammation of the heart was first described in 1749 by a physician called Jean Baptiste Senac, in his work entitled *Treatise on Disease of the Heart*. In 1837, Joseph Friedrich Sobernheim came up with the term myocarditis, however this term included other cardiomyopathies that were not documented, like hypertensive heart disease and ischemic heart disease⁸.

Back then, the autopsy was the only moment to examine the myocardium, because the muscle biopsy was only viable at skeletal level and in 1962, Sakakibara and Konno presented the ground-breaking technique of transvenous endomyocardial biopsy (EMB). With all these innovation and findings, active myocarditis was possible to be detected *in vivo*. In 1986, The Society for Cardiovascular Pathology presented the diagnostic histologic criteria, based on microscopic observation, of inflammatory infiltrates associated with myocardial injury, which was in the origin of Dallas Criteria⁹.

The segregation of myocarditis from other cardiomyopathies was first attempted in 1995 in the joint report of WHO with the International Society and Federation of Cardiology Task Force. This was the starting point, but over time there were various definitions of myocarditis, although to date this disease is identified as an inflammation of the heart muscle cells and is pathologically identified by conventional histology, immunological and immunohistochemical methods as an infiltration of mononuclear cells to the myocardium⁸.

In the consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases, myocarditis is histologically defined by the presence of inflammatory infiltrates in the heart muscle associated with myocyte degeneration and necrosis without an ischemic cause, following the Dallas Criteria. Regarding to immunohistochemical criteria, this paper proposes that diagnosis should be made attending to the presence of at least fourteen leucocytes/mm² in the myocardium, including up to four monocytes/mm² and with detection of seven or more CD3-positive T lymphocytes¹⁰.

Myocarditis can be triggered by different non-ischemic stimulus and can be caused by infections, toxic substances or autoimmune processes. This disease can be classified as acute, fulminant, subacute, or chronic and may involve focal or diffuse parts of the myocardium. The inflammation and the subsequent myocardial injury can resolve spontaneously, most of the time, without clinically important residual damage, even though cardiac magnetic resonance

imaging (cMRI) may show degrees of fibrosis at follow-up. However, myocarditis can also have a dramatic presentation and require temporary or long-term mechanical circulatory support (MCS) and heart transplantation¹¹.

2.2 Types of Myocarditis

As said before, myocarditis can be acute, fulminant, subacute or chronic. Acute myocarditis describes, relatively recent or quick beginning of myocarditis, and is usually triggered by a viral infection. Fulminant myocarditis (FM) is a rapidly and severe inflammatory process that involves acute illness with hemodynamic dysfunction and ventricular arrhythmias, associated with cardiogenic shock¹².

Subacute myocarditis is identified by ongoing myocardial damage due to a recurrent stimulus for myocardial inflammation, however can also be defined as a healing myocarditis if there are signs of a previous active myocarditis. Chronic myocarditis is when it takes more time than usual to treat the disease or when symptoms reappear after suffering from the condition. This can happen as a result of additional general inflammatory conditions such as autoimmune disorders, in which the immune system attacks healthy cells and tissue in the body¹.

The development of new molecular techniques such as micro-ribonucleic acid (RNA) profiling, *in situ* hybridization and nested polymerase chain reaction (PCR) has improved precision of diagnosis and prognostic value of EMB samples significantly, allowing improved classifications of the various types of myocarditis⁸. For favourable outcomes, early recognition and aggressive management are fundamental, because recent studies and evidences revealed that patients with FM are more likely to require heart transplantation or to die than those with non-fulminant myocarditis¹².

Histopathologically, myocarditis can have three primary subtypes: giant cells, eosinophilic and lymphocytic. Giant-cell myocarditis is histologically characterized by a disorganized presentation of mixed inflammatory infiltrate with abundant multinucleated giant cells and myocyte necrosis. This myocarditis is particularly clinically misdiagnosed, difficult to treat and rapidly fatal, so it is fundamental to do an early myocardial biopsy to enable precise and fast treatment. Eosinophilic myocarditis is characterized by the infiltration of a great number of eosinophils, that are easily recognized by their bright red granules on haematoxylin and eosin staining. In numerous case reports, this form of myocarditis has been associated as

an acute fatal reaction to regular prescribed medication and is related to hypersensitivity myocarditis¹³.

Histologically, the most frequently seen form of myocarditis is lymphocytic, which is characterized by the presence of small lymphocytes that form aggregates inside the myocardium, due to an infiltrate of CD4 and/or CD8 T cells. This type of myocarditis is associated with both viral and auto-immune causes, including rare parasitic infections¹³.

2.3 Epidemiology and Aetiology

Myocarditis was considered a rare disease until deep research, in recent years, revealed its true epidemiological impact. While it remains a challenge to determine the true prevalence of myocarditis, studies are proceeding to obtain better approximations of the proportions of this disease. Nowadays, its prevalence has been stated from 10 to 20 per 100,000 individuals worldwide, and its annual incidence is estimated at about 1.8 million cases. This range of reported cases reflects the ambiguity surrounding the true prevalence and a probable underdiagnosis of this disease^{3,14}.

Up to now, there are no clinically available specific blood tests to confirm the diagnosis of myocarditis, and the fact that an EMB, the reference method for decisive diagnosis of myocarditis, is obtained only in a small percentage of suspected cases makes the epidemiology of myocarditis even more challenging¹⁵.

Even though myocarditis affects all age groups, ethnicities, and both sexes, it is mainly a disease of young and middle-aged adults, with the median age at diagnosis being 42 years old¹⁵. Most studies revealed that men are more likely to suffer from cardiovascular diseases and myocarditis is no exception. Immune responses to inflammation and pathogens are very different between male and female and these core differences along with speculated protective effect of natural sex hormones maybe the reason for the differences observed¹³.

Relatively to the aetiology of myocarditis, viral agents are described as the most common cause of myocarditis, but other sources must be considered, such as fungal, bacterial and parasitic infections, autoimmune diseases and hypersensitivity reactions, in Table I there are describe the most common aetiologies of myocarditis. Parvovirus B19 (PVB19) and Human herpes virus 6 (HHV6) are the most frequent viral genomes identified in patients with myocarditis. *In vitro* cell culture and murine model studies have already reported that cardiotropic viruses have cytotoxic abilities and the mechanism how certain viruses damage

myocardium is supposed to be a property intrinsic to the virus regardless of patient immune status¹³.

There are also many cases of bacterial myocarditis described in literature, mainly from sepsis and generally caused by bacteraemia. Fungal infections that lead to myocarditis are rare, but reports of opportunistic infections such as *Cryptococcus* and systemic infections in the immunocompromised patients have been documented. In Central and South America, protozoal infections such as *Trypanosoma cruzi* in the case of Chagas disease has been well known as a cause of myocarditis. Autoimmune diseases like Lupus and Rheumatoid Arthritis can lead to acute or chronic myocarditis, suggesting a T cell-mediated process. Side effects of certain medication, such as digoxin, sulfonamides, clozapine and recently immune checkpoint inhibitors can trigger myocarditis. Illicit substance abuse with cocaine and amphetamines are also typically related¹³(Table 1).

Table 1: Most common aetiologies of myocarditis. Adapted from [16].

Infectious aetiologies	Viral agents	<ul style="list-style-type: none"> • Adenoviruses • Enteroviruses • HHV6 • HIV Influenza A • PVB19
	Bacterial agents	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium</i> species • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • Streptococcal species
	Fungal agents	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Candida</i> species • <i>Cryptococcus</i>
	Protozoal agents	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Trypanosoma cruzi</i> (Chagas disease)
Non-infectious aetiologies	Toxins	<ul style="list-style-type: none"> • Amphetamines • Cocaine
	Autoimmune disease	<ul style="list-style-type: none"> • Crohn's disease • Lupus • Celiac disease • Rheumatoid arthritis
	Hypersensitivity	<ul style="list-style-type: none"> • Clozapine • Digoxin • Immune checkpoint inhibitors • Sulfonamides • Tricyclic antidepressants

HHV6, Human Herpes Virus; PVB19, Parvovirus B19.

2.4 Pathogenesis

As discussed above, myocarditis results from the interaction of an external environmental trigger with the host immune system. Over the past four decades, viral agents have been increasingly recognized as the most common cause of myocarditis, therefore the pathophysiology of this disease will be described as viral myocarditis. There are three phases: the first one involves direct viral invasion of cardiomyocytes, via receptor-mediated endocytosis of cardiotropic viruses leading to necrosis and activation of innate immunity. This stage is characterized by active viral replication, viral protease-induced apoptosis and expression of interleukin (IL)-1 and IL-2, interferon (IFN) gamma and tumor necrosis factor (TNF) as response to activation of innate immunity. This phase only lasts a few days. The second stage is characterized by stimulation of acquired immune responses by T lymphocytes, macrophages and natural killer cells, which may lead to cytokine-mediated inflammation, together with IL, IFN and TNF. The virus employs its pathogenic effects by activation of cytokines and induction of apoptosis, leading to endothelial dysfunction, which might compromise tissue perfusion, causing ischaemia and systolic dysfunction. The last phase, is related to the persistence of autoimmune processes causing dilated cardiomyopathy or resolution of the infection and recovery. A representative example of virus mediated myocarditis, in this case by coxsackievirus, is observed in Figure 1^{16,17}.

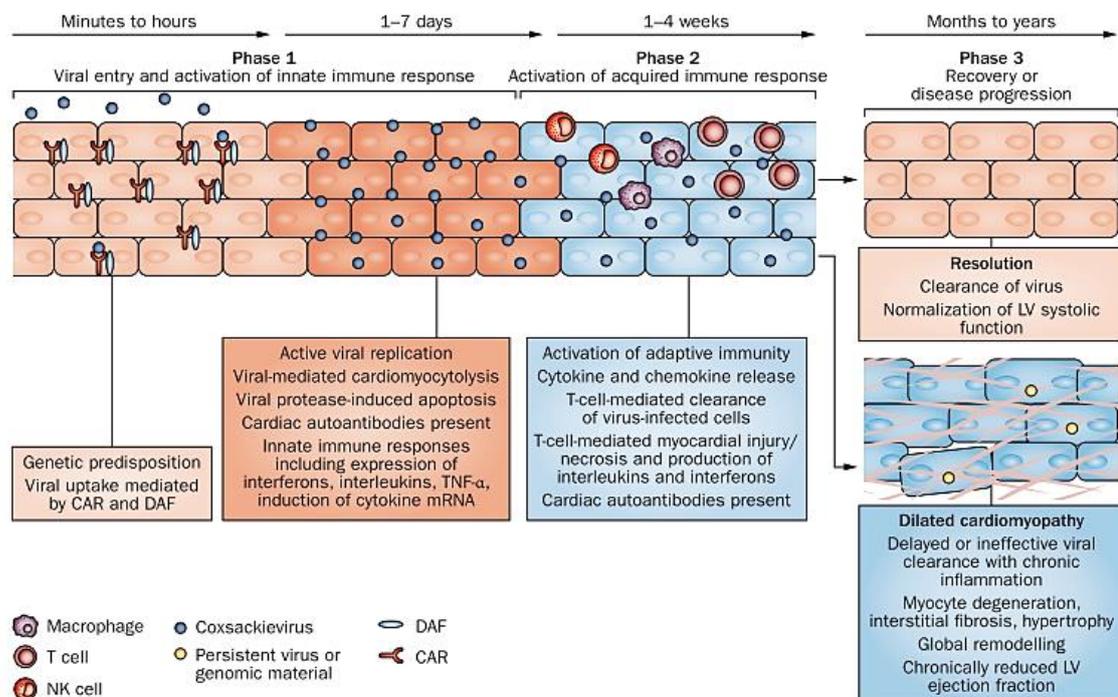


Figure 1: Pathophysiology of coxsackievirus-mediated myocarditis. Retrieved from [16]. CAR, Coxsackievirus and Adenovirus Receptor; DAF, Decay Accelerating Factor; LV, Left Ventricular; NK, Natural Killer; TNF, Tumour Necrosis Factor.

Regardless of the virus that causes myocarditis, systemic and local disease progression and clinical manifestation are highly divergent due to the variability in the direct infectious uptake by cardiomyocytes and host's inflammatory responses¹⁵. Although, it is necessary to understand the underlying molecular mechanisms to evaluate the prognosis of patients and come up with a specific and personalized therapeutic strategy⁷.

2.5 Diagnosis

The clinical suspicion of myocarditis is based on patient clinical manifestations, electrocardiogram (ECG), laboratory testing using specific biomarkers, echocardiography, cMRI and histology methods, such as EMB¹⁸. Table 2 summarizes the methods for the diagnosis of myocarditis.

2.5.1 Clinical Presentation

Clinical manifestations of myocarditis are strictly related to the underlying inflammatory conditions and could vary from subclinical or asymptomatic disease to fulminant disease and sudden death. Patients with myocarditis commonly exhibit nonspecific systemic symptoms, like myalgia, fatigue and fever. Cardiac presentations are variable, including chest pain, dyspnea, palpitations, decreased exercise tolerance or syncope¹⁹.

2.5.2 Biomarkers

Biomarkers play an important role in the diagnosis of myocarditis and also estimating the extent of the disease. Markedly elevated plasma concentrations of creatine kinase, cardiac troponins and white blood cells, along with signs of end-organ damage, such as elevations of liver transaminases, blood urea nitrogen, creatinine, are nonspecific, indirect markers of myocardial malfunction¹².

Troponins are regulatory proteins localized in the cytoplasm of cardiac myocytes that enable muscle contraction. Of the three subunits of the troponin complex, diagnostic laboratory tests measure the serum levels of troponin I (TnI) and troponin T (TnT), to establish the diagnosis of acute myocardial injury. Normally peak values were demonstrated to correlate strongly with myocardial damage²⁰. Despite, being reliable markers of myocardial injury, cardiac troponins are not specific for myocarditis, because a broad range of other potential pathologies were described for elevated serum troponin values¹².

2.5.3 Electrocardiogram (ECG)

Despite having low sensitivity, ECG is generally used as an initial screening method. Patients with confirmed myocarditis may exhibit nonspecific T waves and ST- segment alterations, including ST- segment elevation. Electrocardiograms are a convenient tool for initial screening and risk stratification but these findings have poor diagnostic value¹.

2.5.4 Echocardiography

Echocardiography is a valuable measurement tool in the diagnosis of suspected myocarditis and to exclude other causes of heart failure. This method investigates wall thicknesses, cardiac chamber sizes and systolic and diastolic functions and therefore does not provide direct confirmation of myocarditis. This method is useful for differential diagnosis, but its precision for the identification of acute myocarditis is limited. The most distinctive findings are increased thickness and echogenicity of the left ventricular walls¹¹.

2.5.5 Cardiac Magnetic Resonance Imaging

Cardiac MRI is recommended as the primary non-invasive method to study patients with suspected myocarditis, because it provides evidences of myocardial inflammation²¹. This method also plays a relevant role in the follow-up of patients with this disease. The main advantage of this technique is the evaluation of the entire heart, being able to detect oedema and fibrosis within the myocardium¹¹.

2.5.6 Endomyocardial Biopsy

EMB is the reference technique for the diagnosis of acute or chronic inflammatory heart diseases. Left and right ventricular EMB are accepted as standard procedures in the diagnostic of myocarditis, due to the fact that biopsies are frequently the only method that allows the identification of the underlying aetiology of cardiac inflammation. Normally, cardiac inflammation has an unequal distribution, so examination of at least five or six tissue samples is recommended to reduce the EMB sampling error. Additionally, it is also suggested two or three tissue samples for the detection of viral nucleic acids to prevent false-negative results, given the focal nature of many viral infections²².

Table 2. Methods for the diagnosis of myocarditis. Adapted from [15, 19].

		Findings	Differential Diagnosis
Troponin I and T		<ul style="list-style-type: none"> Elevated 	Blood tests are nonspecific because, they are also commonly elevated in acute coronary syndrome and inflammatory processes.
C-reactive Protein			
Creatine Kinase			
White Blood Cells			
Electrocardiogram		<ul style="list-style-type: none"> ST segment changes T wave inversions Q waves Ventricular arrhythmias 	It is unable to distinguish whether it is myocarditis or acute coronary syndrome.
Echocardiography		<ul style="list-style-type: none"> Ventricular dysfunction Thickened ventricular walls Abnormal ventricular filling Pericardial inflammation and effusion 	May help rule out valvular cause of heart failure; Wall motion abnormalities may be present in both myocarditis and acute coronary syndrome.
cMRI		<ul style="list-style-type: none"> Assess ventricular dysfunction and filling patterns Characterize myocardial tissue: areas of oedema and fibrosis 	Consistent patterns of contrast enhancement are useful to help rule in or out myocarditis versus ischemia.
Histology	EMB	<ul style="list-style-type: none"> Lymphocytic infiltrates in association with myocyte necrosis 	Sensitivity is increased with biventricular sampling and multiple samples.

cMRI, Cardiac Magnetic Resonance Imaging; EMB, Endomyocardial Biopsy.

2.6 Treatment

First of all, treatment of myocarditis should be individualized to each patient's presentation and therapeutic requirements. If a specific cause is identified, treatment should be directed at the underlying aetiological condition such as anti-infective agents in cases of treatable infection or corticosteroids and other immunosuppressants in cases of immune-mediated disease¹. Improvements in the treatment of myocarditis have come through many experimental trials, with immunosuppressive and immunomodulatory strategies, however supportive treatment, like management of heart failure and arrhythmia, remains as the staple of conventional myocarditis treatment¹³.

2.6.1 Pathogen Inhibition

In viral myocarditis, early use of antiviral agents is a potential therapeutic course to halt the development of the disease. A considerable number of antiviral agents have shown

favourable effects in clinical trials and are used in clinic practice. The most commonly used antiviral agents are IFNs, that have already been evaluated in several circumstances as a treatment for myocarditis. In experimental animal studies, IFN- α and IFN- β reduced myocardial viral replication and damage, with IFN- β being more effective than IFN- α at complete elimination of cardiac viral load. In addition, a pilot study that evaluated treatment with IFN- β during six months in 22 patients presenting persistent or progressive left ventricular (LV) dysfunction, demonstrated effectively cleared enterovirus and adenovirus from the hearts of all patients, with a consequential improvement in LV function in 68% of these patients. The clinical application of antiviral agents is restricted by the nonspecific targeting, unclear mechanisms and side effects¹⁶.

2.6.2 Immune Modulation - Intravenous immunoglobulin (IVIG)

Intense pathogen infection, myocyte necrosis and apoptosis are the main characteristics of the acute phase of myocarditis, which lasts only a few days. The further progress of myocarditis in the subacute phase is thought to be mainly a result of excessive autoimmune responses. This way, the use of immunosuppressive drugs that modulates the immune and inflammatory response by a variety of mechanisms, seems reasonable for the treatment of myocarditis. However, the role of IVIG in viral myocarditis remains largely investigational¹⁶.

In some studies, and in clinical trials, the administration of immunosuppressant drugs, such as azathioprine and prednisone improved the left ventricular ejection fraction (LVEF). Despite the positive results of immunosuppressants used in chronic myocarditis, most attempts to ease acute myocarditis with anti-inflammatory drugs or immunosuppressants have failed, with little positive or even adverse effects. The major advantage of IVIG is their multifactorial mechanism, due to the fact that, they show anti-viral properties, and also anti-inflammatory effects by suppressing inflammatory cytokines⁸.

Altogether, for nonviral myocarditis or for the subacute stage of viral myocarditis treatment with immunomodulatory drugs seems beneficial, although for the early stage of acute infectious myocarditis, this treatment will bring few benefits and possibly detrimental effects. Therefore, it is rather crucial to detect pathogen-induced myocarditis with highly sensitive methods and to treat as soon as possible to prevent a worse outcome⁸.

2.6.3 Treatment of symptoms and complications of myocarditis

2.6.3.1 Heart Failure Treatment

A standard heart failure protocol normally includes β -blockade and the use of diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin-II receptor blockers (ARB). In patients presenting signs and symptoms of heart failure, β -blockade has been proved to improve ventricular function, increase survival rate and reduce hospital admissions in patients with myocarditis. Diuretics decrease volume overload and their use has been shown to slow down the progression of myocarditis to dilated cardiomyopathy. For patients with symptoms of heart failure from New York Heart Association (NYHA) class II to IV, the use of aldosterone antagonists is recommended, since their used demonstrate to reduce hospital admissions and increase survival in patients¹⁵.

2.6.3.2 Treatment of Arrhythmias

Amiodarone is the drug used in the antiarrhythmic therapy and should be taken by patients with sustained ventricular tachycardia during the acute phase of myocarditis. An implantable cardiac defibrillator (ICD) or a permanent pacemaker should be well-thought-out in patients who progress to the chronic phase of myocarditis and continue to display cardiac rhythm disorders¹⁵.

3. Myocarditis after infection with COVID-19

A serious of pneumonia cases of unknown reason was found in Wuhan, China, in December 2019. Deep research and sequencing analysis from respiratory tract samples pointed out a new coronavirus²³. The virus was isolated and identified as Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and due to its fast dissemination was declared a pandemic by WHO in March 2020^{20, 24}.

Coronaviruses are non-segmented positive-sense, single stranded RNA viruses, with a glycoprotein envelope and a great number of polysaccharide-coated spike proteins covering its surface, that belong to Coronaviridae family and Nidovirales order. These kinds of viruses are wildly distributed in humans and other mammals and have great ability for fast mutations and recombination^{23, 25}.

The illness caused by the virus was named COVID-19 and the detection of the viral nucleic acid is sequenced by either real-time reverse-transcription polymerase chain reaction

(RT-PCR) or other molecular tools²⁶. Despite, several possible human-to-human transmission forms have been recognised, spreading through droplets, aerosol and direct contact are thought to be the most common²⁷.

The clinical features of this disease can be characterized in three different stages: the initial and mild phase, that ranges from asymptomatic periods through mild respiratory tract infections and influenza-like symptoms such as cough, dyspnea, fever and fatigue, which occurs normally in the first seven days after the infection. Most of the cases are resolved and limited. The second and moderate stage affects fewer patients and, from the 10th day, the signs and symptoms start to deteriorate with oxygen saturation decreasing and suggesting progression for lower respiratory tract infection. A residual number of patients develop to the third phase or severe pneumonia, with deteriorating respiratory conditions and hypoxemia that can lead to severe sickness with lung injury, multiorgan failure and death^{28, 29}.

Despite the key target of SARS-CoV-2 being the respiratory system, it is now documented that the infection and clinical manifestations are systemic and can also affect the hematologic, endocrine, neurologic and cardiovascular system²⁰. Acute myocardial injury, vasculitis, thrombosis, myocardial fibrosis, endothelial dysfunction and myocarditis are now known as some cardiac complications that can result from acute and long-term sequelae of infection from SARS-CoV-2³⁰.

3.1 Incidence of myocarditis in COVID-19 patients

The exact prevalence of myocarditis among COVID-19 patients is uncertain, partially because the initial reports frequently lacked the exact diagnostic modalities to assess myocarditis, since hospital services were overwhelmed and procedures were restricted to emergency cases to minimize staff exposure²⁰.

Data from existing reports are divergent, Huang *et al.* reported that 12% of patients with COVID-19 were diagnosed as having acute myocardial injury, associated with higher rate of morbidity and mortality²³. Although, different studies show different values of incidence and prevalence. A population-based retrospective study using data from fifty health care organizations across the United States, published in March 2022, showed an incidence of myocarditis 2 to 3 times higher among COVID-19 patients than non-COVID-19 controls, revealing an incidence of myocarditis of 12.5 per 10,000 individuals in their study³¹.

3.2 Pathophysiology of Covid-19- related myocarditis

The pathophysiology concerning myocardial injury caused by COVID-19 infection has not been completely clarified yet, although multiple possible pathways have been proposed: direct damage to cardiomyocytes by the virus, severe cytokine release due to a dysregulated immune response, resulting in cardiomyocyte hypoxia and apoptosis and overactivation of the autoimmune system³².

SARS-CoV-2 has been reported to be a highly tropic virus, with the potential of invading and replicating within numerous cell types. This virus enters into human cells by binding its spike protein to the cell-surface receptor, named angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Then, the spike protein needs to be cleaved at the S1/S2 mediated by a transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) and afterward at the S2' position, causing additional conformational changes in the spike protein that allow the fusion peptide to enter into the cellular membrane. After entering into the host cell's cytoplasm, the viral RNA replicates, translates into proteins, and virion particles are assembled³³.

ACE2 is mostly presented on type II pneumocytes, on the ciliated columnar epithelial cells of the respiratory tract and cardiomyocytes, which can be related to the high tissue tropism of SARS-CoV-2²⁶. Studies show that the down-regulation of ACE2, induced by viral invasion can be particularly detrimental in individuals with baseline ACE2 deficiency due, for example, to older age, hypertension, diabetes and heart diseases³⁴. ACE 2 is an important regulator of heart function, affecting myocardial contractility and blood pressure regulation. Due to the fact that, ACE2 is highly present in heart tissues, cardiac pathologies can be exacerbated after infection with this virus^{29, 35}.

Siripanthong *et al.* proposed that the pathophysiology of viral myocarditis is a mixture of direct cell injury and T-lymphocyte-mediated cytotoxicity, which can be amplified by the cytokine storm syndrome. IL- 6 appears to be the main mediator of cytokine storm, what leads to a proinflammatory response from immune cells, including the activation of T lymphocytes and the release of inflammatory cytokines, what stimulates more T lymphocytes, leading to a positive feedback loop of immune activation and myocardial damage²⁴.

So, the most probable mechanism is the direct myocardial damage by the linkage of the SARS-CoV-2 to ACE2, the indirect myocardial injury due to the overwhelming immune-inflammatory response and also due to the acute respiratory damage, severe hypoxia can lead to oxidative stress and increase the cardiometabolic demand and provoke myocardial injury, as demonstrated in Figure 2⁵.

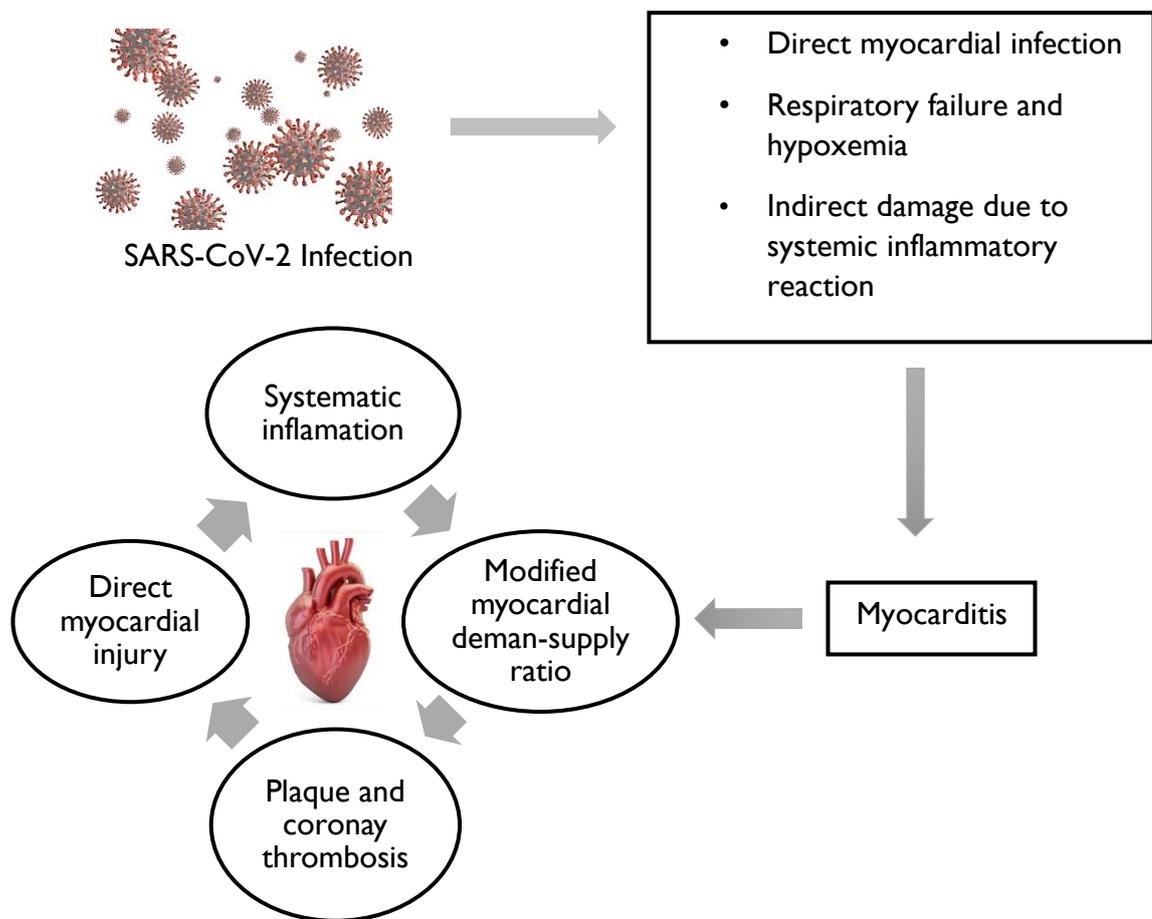


Figure 2: Some of the proposed mechanisms and pathologic processes of cardiac injury in COVID-19 infection. Adapted from [5].

3.3 Diagnosis of COVID-19-related myocarditis

Guidelines for the diagnosis of COVID-19-related myocarditis have not been established. However, the diagnosis and further clinical control of the disease during the hospitalization is based on clinical scenarios, laboratory testing and echocardiography³⁶. Results of the ECG are important to manage early stages of the disease, because it provides relatively quick, cost-effective, and non-invasive results. Although, changes are non-specific and highly variable³².

Depending on the cases, clinical presentations of COVID-19-related myocarditis differs, while some patients may present with relatively mild symptoms, such as dyspnea and fatigue, others can have chest pain or chest tightness. Various patients do decline, presenting symptoms of tachycardia and acute-on-set heart failure with cardiogenic shock. The most critical consequence of contracting this virus is FM, defined as ventricular dysfunction and heart failure within two to three weeks. The primary signs of FM typically resemble those of

sepsis: the patient usually presents febrile with low pulse pressure, cold extremities and tachycardia²⁴.

Myocarditis patients often exhibit increased levels of lactate and other inflammatory markers, including C-reactive protein, procalcitonin and erythrocyte sedimentation rate, which, typically are elevated in situation of infection. It is encouraged to test patients for baseline cardiac enzymes, such as N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), that is released into circulation in response to hemodynamic stress, and also test some troponins, like cardiac Tnl and cardiac TnT. The levels of these biomarkers are usually elevated in myocarditis due to acute myocardial injury and possible ventricular dilation. Raises of both troponins and NT-proBNP levels were reported in the COVID-19-related myocarditis cases and the typical range for high sensitivity TnT was 0.103–0.157 ng/mL (normal: <0.014 ng/mL), whereas for high sensitivity Tnl, it ranged from 1.34 to 2.54 ng/mL (normal: <0.04 ng/mL)^{20 24}. In hospitalized patients with COVID-19, the frequency of elevated high-sensitivity TnT is 20% to 30%³³.

Echocardiographic anomalies frequently reported in hospitalized patients with SARS-CoV-2 include right ventricular dysfunction (26.3%), LV wall motion abnormalities (23.7%), global LV dysfunction (18.4%), diastolic dysfunction (13.2%), and pericardial effusion (7.2%)³³.

Histopathological evidence by EMB is the gold standard method for understanding the pathophysiological mechanisms and diagnosis of myocarditis, although it is an invasive procedure, so it is not frequently executed especially in a COVID-19 positive patient due to a possible infection risk³⁷. Although, some results from post-mortem autopsy studies were very diverse, many reported the presence of inflammatory infiltrates in the myocardium, as well as SARS-CoV-2 RNA. However, the presence of viral particles was not always related with substantial inflammation. In contrast, other investigators failed to detect evidence for the viral presence in the cardiac tissue but identified an abundance of inflammatory cells. A study made by Lindner *et al.* reported that *in situ* hybridization revealed that the most likely localization of SARS-CoV-2 not to be in the cardiomyocytes but in interstitial cells or macrophages invading the myocardial tissue. Nevertheless, this has to be studied in more detail in upcoming studies³⁸.

3.4 Treatment of COVID-19 related myocarditis

Due to the newness of COVID-19 disease and the lack of randomized clinical trial data, procedures for treatment and management of COVID-19 myocarditis have not been

established³⁹. Previous experience treating viral and fulminant myocarditis, case reports and the understanding of the pathogenesis of this virus are being used as references to find the best treatment, however some strategies are still under investigation³².

Possible treatments to reduce the viral load of SARS-CoV-2, in order to decrease the possibility of direct damage to cardiomyocytes are under study, like convalescent plasma transfusion (CPT), immunosuppression with IVIG and antiviral agents, such as remdesivir, which is an inhibitor of RNA synthesis, that was initially developed to treat hepatitis C and Ebola virus disease^{39, 40}. In initial trials outcomes, remdesivir was found to be superior to placebo in shortening the time of recovery in patients hospitalized with COVID-19, what granted remdesivir an Emergency Use Authorization by Food and Drug Administration (FDA)^{32, 39}. To note that, for novel emerging infectious diseases, like COVID-19, might take a long time, before the development and approval for clinical use of a new and specific antiviral drug, therefore, drug repurposing by existing broad-spectrum antiviral drugs is the most viable approach in a pandemic^{41, 42}.

Although, recently has been approved an oral treatment for mild to moderate COVID-19, named Paxlovid, which is an antiviral combination developed by Pfizer. The treatment includes a newly developed drug, nirmatrelvir, a SARS-CoV-2 protease inhibitor, and ritonavir, an inhibitor of the cytochrome P450-3A4, in order to decrease the metabolism of nirmatrelvir and thereby increasing drug concentration and delaying clearance. Recent studies showed that Paxlovid decreased the risk of hospitalization and death by 89%^{43, 44}.

Immunosuppression with steroids, ciclosporin and azathioprine is quite often attempted, although some guidelines endorsed that these medicines should only be started, after ruling out active infections by PCR³⁷. Tocilizumab is an IL-6 receptor antagonist that is used normally in rheumatoid arthritis treatment, although it is also approved to be used for cytokine release syndrome based on multiple studies that demonstrated its efficacy, to the date there are some ongoing clinical trials assessing the efficacy of IL-6 antagonists in COVID-19 patients³².

In regards of CPT, this therapeutical management has a very extended and well documented history of use in the treatment of infectious disease, including severe acute respiratory syndrome (SARS) in 2003, pandemic 2009 Influenza A (H1N1) and Avian Influenza A (H5N1). Studies have already demonstrated that convalescent plasma antibodies collected from patients who recover from illness, can limit the reproduction of the virus in the acute phase of infection and help the immune system to eliminate the virus, which is a major

advantage to a rapid recovery. Clinical data from five independent studies suggest that CPT in combination with antiviral drugs, can be an effective therapeutic choice with evidences on safety, improvement of clinical outcomes, and reduced mortality⁴⁵.

In the particular case of COVID-19 myocarditis, since hyperinflammation and cytokine storm are a possible mechanism of myocardial damage, glucocorticoids, such as dexamethasone, have been frequently employed, due to their anti-inflammatory and immunosuppressive effects, decreasing the production of pro-inflammatory cytokines, such as IL-2, IL-6, and TNF- α , and suppressing the activation of macrophages, monocytes and T cells. They may help reduce the immune response in case of infection, although their use is controversial because of the lack of confirmed clinical efficacy. With this in mind, treatment of COVID-19 induced myocarditis is based on supportive therapy^{31, 40}.

In respect to heart failure and arrhythmias caused by myocarditis, European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases guidelines suggest that they should be managed using ACEi, diuretics, β -adrenergic blockade, anti-arrhythmics, provisional pacing and extracorporeal membrane oxygenation in accordance with the severity of the disease³⁷.

The International Society of Heart and Lung Transplantation COVID-19 task force released a list of recommendation to ponder advanced therapies for affected patients if needed. Patients with FM may continue to decompensate and progress to cardiogenic shock or malignant arrhythmias. Eventually, they may require the use of inotropes, or temporary MCS devices to stabilize their hemodynamics³⁹.

Patients should have individualized treatment, according to disease severity, comorbidities and reviewing possible drug toxicities before administering these types of medications³⁹. To conclude, more studies and research is needed to make definite guidelines for the management of COVID-19 related myocarditis⁴⁶.

4. Myocarditis following COVID-19 vaccination

Vaccination is considered the most effective public health intervention for preventing the spread of infectious diseases. Successful vaccination campaigns have already eradicated life-threatening diseases such as Smallpox and almost eradicated Polio⁴⁷. The emerge of a global pandemic, due to SARS-CoV-2, required the common effort of multidisciplinary teams to research and develop, as soon as possible, a vaccine to decreased the severe signs and symptoms of this disease⁴⁸.

To this day, there are two types of COVID-19 vaccines approved, viral vector vaccines like Ad26.COV2.S and ChAdOx1, developed by Janssen and Oxford/AstraZeneca, respectively, and messenger RNA (mRNA) vaccines, like mRNA-1273 (Moderna) and BNT162b2 (Pfizer–BioNTech)⁴⁹. In accordance to the principle, mRNA vaccines have more advantages than conventional vaccines, because mRNA does not integrate the genome of the host, preventing concerns about insertional mutagenesis⁴⁷.

Clinical trials and real-world data have shown more than 95% effectiveness of the mRNA vaccines, preventing 164,900 cases of COVID-19, 25,000 hospitalizations, and 3,628 deaths per million doses of mRNA vaccines administered only in the United States⁵⁰. Although, not surprisingly, the rapid development and innovation of the technologies used in these vaccines, brought highly publicised adverse events following immunisation, which have been of great alarm to the public and to health authorities worldwide, mostly when related with the death of individuals that were previously healthy³⁰.

There has been an increasing international list of reports of the rare incidence of myocarditis following administration of mRNA COVID-19 vaccines. Vaccine-associated myocarditis had already been described in literature after Smallpox, Tetanus and Influenza vaccines³⁷. However, phase III of clinical trials of COVID-19 vaccines were not powered enough to expose such rare events, consequently myocarditis was not described as an adverse effect of the vaccines in clinical trials⁴⁹.

Most cases reported have usually been mild, with patients' main complaint being chest pain⁵¹. Typically, the patients hospitalized with vaccination associated myocarditis have been discharged in stable conditions and reacted well to clinical management, resolving the illness in days²⁹.

4.1 Incidence of myocarditis following COVID-19 vaccination

The incidence of cardiac adverse events was affected by vaccine type, vaccine dose, sex, and age of the vaccinated person. In the end of May 2021, the European Medicines Agency, stated that approximately 160 million COVID-19 vaccine doses for Pfizer, 19 million doses for Moderna, 40 million for AstraZeneca and 2 million for Janssen had already been administrated. Adverse event data from EudraVigilance reported that for these dose exposures, the number of cases of myocarditis were: 122 cases following vaccination with Pfizer, 16 cases after Moderna and 38 following AstraZeneca³⁰.

A population-based study made by Li *et al.* investigated the incidence rate and the risk of myocarditis/pericarditis after immunization with COVID-19 vaccines in the United States according to age and vaccine type. Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) was the main data source of this study, which results showed that adverse effects after vaccination were rare, with an incidence of 5.98 cases per million doses administered. In terms of incidence in different age groups, the rate was higher in adolescents between 12 to 17 years, representing 20.94 cases per million, whereas it declines to 5.92 cases per million in adults aged 18 to 64 years and to 1.92 per million in older adults aged 65 years and over⁴⁹.

To reinforce the information above, a report made by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Advisory Committee on Immunization Practices, described that after 300 million COVID-19 mRNA vaccine administered through 11 June 2021, there were 1,226 case reports of possible myocarditis/pericarditis, 67% of which after administration of the second dose. 79% of these reports were in males, with the majority in individuals above 30 years old, with a median age of 24 years. The beginning of symptoms of myocarditis was a median of 3 days, with the highest percentage at day 2 following vaccination⁵².

Another study made by Hajjo *et al.* showed that in 1,579 myocarditis events, the prevalence of myocarditis was predominant in young adults 18-29 years old followed by children between the ages of 6-17 years old, with the majority of cases being after administration of Pfizer–BioNTech vaccine, as seen in the Figure 3 below⁴⁸.

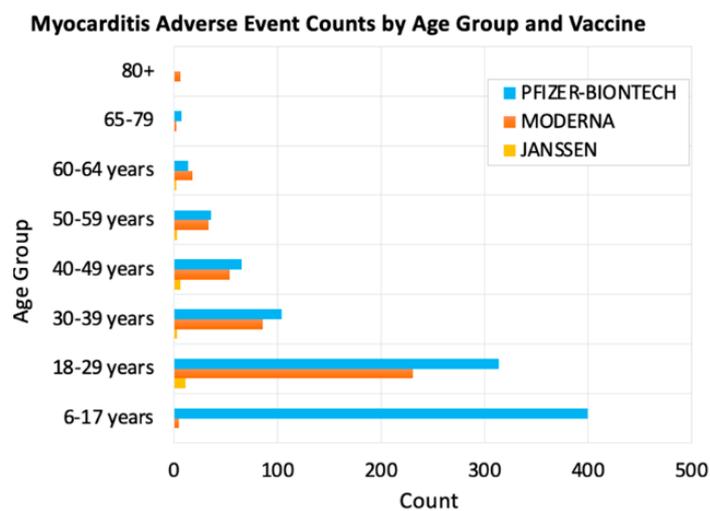


Figure 3: Reported cases of myocarditis after COVID-19 vaccine by age group and vaccine type. The x-axis displays the number of myocarditis following COVID-19 vaccine. The y-axis shows the age groups of vaccine recipients. The bars were coloured according to the vaccine that the patient took. Retrieved from [48].

Results from the same study, also exhibited large sex differences in the prevalence of myocarditis and pericarditis following COVID-19 vaccines and that these adverse effects were more common after the second doses of mRNA vaccines in comparison with viral vector vaccines, as demonstrated in Figure 4 and 5⁴⁸.

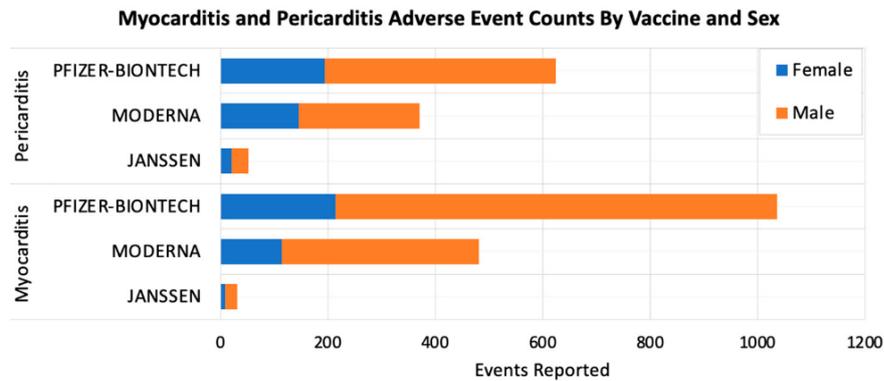


Figure 4. Number of cases of myocarditis and pericarditis after COVID-19 vaccine by sex and the administered vaccine. The x-axes show the number of adverse event reports for each COVID-19 vaccine shown on the y-axes. Retrieved from [48].

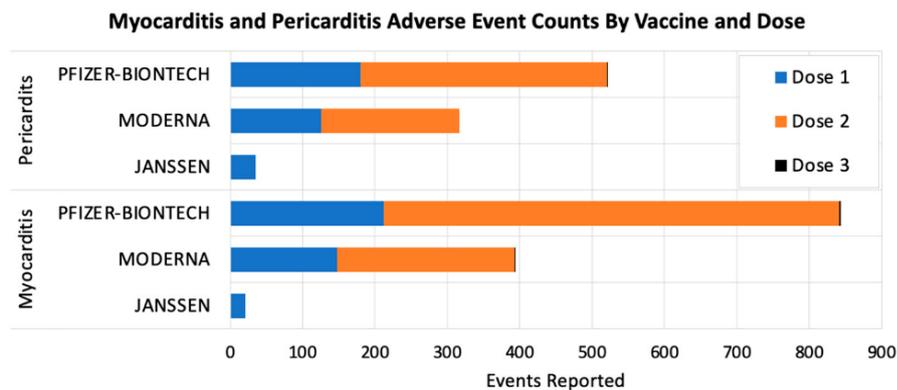


Figure 5. Number of cases of myocarditis and pericarditis after COVID-19 vaccine by Vaccine and Dose. The x-axes show the adverse event counts for each COVID-19 vaccine shown on the y-axes. Retrieved from [48].

In literature, gender and age differences have been described in many immunological factors, like IFN- γ and TNF- α . Levels of these proinflammatory cytokines, increase at puberty and then decrease later in life suggesting hormonal effects. This goes in agreement with the findings about the prevalence of post-vaccine myocarditis in the age group of adolescents and young adults⁴⁸. With respect to gender differences, previous reports showed that testosterone plays a role, by a combined mechanism of suppressing anti-inflammatory cells, whereas oestrogen has repressing effects on pro-inflammatory T cells, resulting in a reduction in cell-mediated immune responses⁵³.

The most recent CDC report, dated March 2022, showed an incidence of 4.8 cases of myocarditis per one million post-COVID-19 mRNA vaccines, this incidence was higher after the second dose, especially in adolescent and young adult males, which confirms the reports above. This report also revealed that patients infected with COVID-19 had 15.7 times the risk of myocarditis compared to noninfected patients. In another study from Israel, the risk ratio of myocarditis associated with mRNA vaccination and COVID-19 infection were compared 3.24 vs 18.28, respectively, demonstrating that the risk of myocarditis is higher with infection from this virus than vaccination⁵⁴.

Deepest analyses of these data and their discussion by European and North American health agencies at this stage concluded that the benefits of COVID-19 vaccination outweigh the risks in all populations, including the rare risk of myocarditis, for all recommended age groups³⁰.

4.2 Pathological mechanism of myocarditis following COVID-19 vaccination

Myocarditis has not been frequently observed among patients who received adenoviral vector vaccines so the pathogenesis of myocarditis will be focused on myocarditis after mRNA-vaccines⁵⁵. It is uncertain if there is an only and definitive mechanism in which the mRNA vaccines cause myocarditis but studies have already shown some pathways that can provoke myocardial damage⁴⁹.

Vaccines of mRNA have an encoded viral surface spike protein that is encapsulated in lipid nanoparticles that serve as delivery vehicles to transport mRNA into the cells. Inside the host cells, mRNA vaccines stimulate the cells to produce the spike protein that activates an adaptive immune response, which leads to the production of spike protein IgG antibodies, that are responsible to prevent attachment of SARS-COV-2 to its host cell via spike protein binding to the ACE2 receptor, and thereby neutralizing the virus⁵².

The interaction between the encoded spike protein present in the mRNA-vaccine and ACE2 receptors, increases the possibility of inflammatory reaction or cardiac sensitivity. Despite the fact that nucleoside changes of mRNA have been ground-breaking, demonstrating reduction of innate immunogenicity, and less activation of cytokines, paving the path for mRNA vaccine development, a probable mechanism for vaccine-associated myocarditis may be a nonspecific innate inflammatory immune response by exogenous particles found in the mRNA vaccines⁵².

Myocarditis following vaccination can also be caused by molecular mimicry, which is known as a phenomenon where peptide sequences are shared between the immunogens present in the vaccine and those that naturally exist in human cells⁵⁷. There is a possibility that the surface spike protein of SARS-CoV-2 encoded by the mRNA vaccine, may induce immune cross-reactivity by molecular mimicry between the viral spike protein and various self-antigens, like cardiac protein (e.g., α -myosin)⁵⁶. This provokes cross-activation of adaptive immune responses, leading to dysregulated immune pathways in predisposed individuals, leading to polyclonal B-cell development, immune complex formation, and inflammatory response targeting cardiac proteins²⁰. The compromise of the host inflammatory response, when cells are not able to differentiate between foreign and self-peptides, leads to dysregulated pro-inflammatory cytokine reaction, inducing immune damage^{29, 58}.

The fact that symptoms of myocarditis appeared within days of receiving the vaccine suggests an immune mediated reaction in the host. Genetic factors, that vary across ethnic groups, may increase the individual risk of developing the cytokine storm, which triggers auto-reactive cell activity and increases susceptibility to aggravated cardiovascular symptoms, after exposure to the mRNA vaccine²⁹.

4.3 Diagnosis of myocarditis following COVID-19 vaccination

Firstly, it is important to rule out acute COVID-19 infection, via PCR of respiratory tract sample and past disease, through SARS-CoV-2 nucleocapsid and spike protein antibodies. As well as other types and aetiologies, the diagnosis of myocarditis after vaccination is based on symptoms like chest pain, laboratory testing, that normally show elevation in troponins and C-reactive protein levels, that are suggestive of myocardial inflammation. In addition, the ECG is abnormal, demonstrating ST-segment elevation. For suspected cases, cardiology consultation and evaluation with other methods such as echocardiography and cMRI should be considered⁵⁶.

4.4 Management strategies of myocarditis following COVID-19 vaccination

Despite the reported cases of myocarditis following vaccination being rare, clinicians must be aware of the risk, which should be well-thought-out in patients presenting chest pain within a week after vaccination, particularly in the younger population. Depending on the patient's age, clinical manifestations, comorbidities and clinical course, the evaluation and management may differ⁵².

In case studies already published, management of myocarditis remains mainly supportive and is based on restoring hemodynamic stability. Additionally, steroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), intravenous immunoglobulin and colchicine were used for clinical management. Woo *et al.* reported that most patients who received anti-inflammatory agents such the ones described above recovered without further medical treatment, with a hospital stay lasting 3-6 days⁵³.

Some patients were treated with aspirin and some were initiated on β -blockers, ACEi and diuretics because of LV systolic dysfunction as a cardioprotective therapy⁵⁴. The clinical course of this disease tends to be mild, but some patients are hospitalized, however most of them responds well to medical treatment⁵⁰.

Even though there is no clear evidence on risk associated with subsequent vaccination, CDC suggests that further doses of mRNA COVID-19 vaccines should be delayed among individuals who experienced myocarditis within 6 weeks of receiving a previous dose of an mRNA COVID-19 vaccine⁵⁹.

5. Future prospects

Myocarditis remains a significant public health issue from perinatal to adult timeframes but particularly in young adults. As seen in this report, viruses play an important role in causing myocarditis, although their exact contributions to this disease are masked by varied clinical presentations and progression. There are also, notorious differences between age groups and genders in development of myocarditis, so more investigation about predisposing factors, such as genetic factors, comorbidities, immunity or autoimmunity profile is needed. In addition, more research is required to characterize histopathology and functional variations of the myocardium in case of myocardial injury and their correlation with cardiac biomarker findings and cardiac imaging^{3, 52}.

Due to the acuteness of COVID-19 pandemic, the scientific world currently lacks randomized controlled trials in order to fully elucidate the mechanism of myocardial injury, therapeutic measures, post recovery care and follow-up. While current paradigms for treatment appropriately focus on acute recovery, it is unknown whether the treatment given during the acute illness may affect future cardiovascular abnormalities^{5, 60}.

Future studies are essential to confirm the true relationship and strength of association between the COVID-19 mRNA vaccines and the development of myocarditis⁵⁴. This adverse

effect of vaccination demands careful clinical vigilance and investigation, especially in younger male population, particularly after the second dose of mRNA vaccines^{29, 30}.

6. Conclusion

To sum up, myocarditis is a disease that typically results from infection by a cardiotropic virus followed by an active inflammatory response that leads to the destruction of the myocardium. The heterogeneous clinical presentations and various aetiologies are the main reason for the limited knowledge about myocarditis. The treatment of this disease remains largely supportive, but immunosuppressive and immunomodulatory therapy is being largely investigated.

The COVID-19 pandemic has motivated an explosion of new investigations and clinical trials, which have provided more details about the pathogenesis of the disease and therapeutical management, what lead to the discovery of Paxlovid, which is associated with reduction of severe COVID-19 and mortality, especially in older patients. Despite SARS-CoV-2 primarily affects the respiratory system, it also has implications in multiple organs, particularly in the cardiovascular system. Reports show the association between infection with this virus and the development of myocarditis, especially in male population, in elderly people and people with comorbidities such as hypertension and diabetes.

The scale of mass global vaccination and enhanced surveillance might account for the increased reporting of myocarditis following COVID-19 vaccination. This adverse effect is very rare, and most cases have been mild and self-limiting, therefore, the benefit-risk assessment for COVID-19 vaccination, given the potential risk of complications with SARS-CoV-2 infection, including hospitalization and death, shows a favourable balance towards vaccines for all age and sex groups. Vaccines are still the main source of prevention of this pandemic and health care facilities should encourage patients to take the vaccine. All adverse effects should be identified and reported, in order to monitor and manage them properly.

Even after COVID-19 has become a distant memory, the lessons learned during this uncertain time will be a tremendous source of information about assessment and therapeutics of other syndromes of hyperinflammation affecting the heart and vasculature.

7. References

1. LAMPEJO, Temi *et al.* - Acute myocarditis: Aetiology, diagnosis and management. **Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London**. ISSN 14734893. 21:5 (2021) E505–E510. doi: 10.7861/clinmed.2021-0121.
2. BEJLIQI, Ramush *et al.* - The diagnostic and clinical approach to pediatric myocarditis: A review of the current literature. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**. ISSN 18579655. 7:1 (2019) 162–173. doi: 10.3889/oamjms.2019.010.)
3. GOLPOUR, Ainoosh *et al.* - Epidemiological impact of myocarditis. **Journal of Clinical Medicine**. ISSN 20770383. 10:4 (2021) 1–15. doi: 10.3390/jcm10040603.
4. FARSHIDFAR, Farnaz; KOLEINI, Navid; ARDEHALI, Hossein - Cardiovascular complications of COVID-19. 2:14 (2021) 1–15.
5. HARYALCHI, Katayoun *et al.* - The importance of myocarditis in Covid-19. **Health Science Reports**. ISSN 23988835. 5:1 (2022) 1–5. doi: 10.1002/hsr2.488.
6. D'ANGELO, Tommaso *et al.* - Myocarditis After SARS-CoV-2 Vaccination: A Vaccine-Induced Reaction? **Canadian Journal of Cardiology**. ISSN 0828282X. 37:10 (2021) 1665–1667. doi: 10.1016/j.cjca.2021.05.010.
7. SCHULTHEISS, Heinz Peter *et al.* - Viral myocarditis—from pathophysiology to treatment. **Journal of Clinical Medicine**. ISSN 20770383. 10:22 (2021) 1–25. doi: 10.3390/jcm10225240.
8. FUNG, Gabriel *et al.* - Myocarditis. **Circulation Research**. ISSN 15244571. 118:3 (2016) 496–514. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306573.
9. ZANATTA, Alberto *et al.* - Story telling of myocarditis. **International Journal of Cardiology**. ISSN 18741754. 294:2019) 61–64. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.046.
10. DOMINGUEZ, Fernando *et al.* - Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy. **Revista Espanola de Cardiologia**. ISSN 15792242. 69:2 (2016) 178–187. doi: 10.1016/j.recesp.2015.10.018.
11. AMMIRATI, Enrico *et al.* - Acute and Fulminant Myocarditis: A Pragmatic Clinical Approach to Diagnosis and Treatment. **Current Cardiology Reports**. ISSN 15343170. 20:11 (2018). doi: 10.1007/s11886-018-1054-z.
12. SHARMA, Ajay Nair *et al.* - Fulminant Myocarditis: Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. **American Journal of Cardiology**. ISSN 18791913. 124:12 (2019) 1954–1960. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.09.017.

13. RAZZANO, Dana; FALLON, John T. - Myocarditis: somethings old and something new. **Cardiovascular Pathology**. ISSN 18791336. 44:2020). doi: 10.1016/j.carpath.2019.107155.
14. AMMIRATI, Enrico *et al.* - Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. **Circulation: Heart Failure**. ISSN 19413297. November (2020) 663–687. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.
15. OLEJNICZAK, Megan *et al.* - Viral Myocarditis—Incidence, Diagnosis and Management. **Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia**. ISSN 15328422. 34:6 (2020) 1591–1601. doi: 10.1053/j.jvca.2019.12.052.
16. POLLACK, Ari *et al.* - Viral myocarditis-diagnosis, treatment options, and current controversies. **Nature Reviews Cardiology**. ISSN 17595010. 12:11 (2015) 670–680. doi: 10.1038/nrcardio.2015.108.
17. LIGUORI, Carlo *et al.* - Myocarditis: imaging up to date. **Radiologia Medica**. ISSN 18266983. 125:11 (2020) 1124–1134. doi: 10.1007/s11547-020-01279-8.
18. MELE, Donato *et al.* - Myocarditis in COVID-19 patients: current problems. **Internal and Emergency Medicine**. ISSN 19709366. 16:5 (2021) 1123–1129. doi: 10.1007/s11739-021-02635-w.
19. PICCIRILLO, Francesco; WATANABE, Mikiko; SCIASCIO, Germano DI - Diagnosis, treatment and predictors of prognosis of myocarditis. A narrative review. **Cardiovascular Pathology**. ISSN 18791336. 54:2021) 107362. doi: 10.1016/j.carpath.2021.107362.
20. FRASER, Meg *et al.* - COVID-19-Associated Myocarditis: An Evolving Concern in Cardiology and Beyond. **Biology**. ISSN 20797737. 11:4 (2022) 1–16. doi: 10.3390/biology11040520.
21. HURWITZ, Benjamin; ISSA, Omar - Management and Treatment of Myocarditis in Athletes. **Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine**. ISSN 15343189. 22:12 (2020) 1–7. doi: 10.1007/s11936-020-00875-1.
22. TSCHÖPE, Carsten *et al.* - Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. **Nature Reviews Cardiology**. ISSN 17595010. 18:3 (2021) 169–193. doi: 10.1038/s41569-020-00435-x.
23. HUANG, Chaolin *et al.* - Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**. ISSN 1474547X. 395:10223 (2020) 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

24. SIRIPANTHONG, Bhurint *et al.* - Recognizing COVID-19–related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. **Heart Rhythm**. ISSN 15563871. 17:9 (2020) 1463–1471. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
25. AZEVEDO, Rafael Bellotti *et al.* - Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. **Journal of Human Hypertension**. ISSN 14765527. 35:1 (2021) 4–11. doi: 10.1038/s41371-020-0387-4.
26. WANG, Chengdi *et al.* - COVID-19 in early 2021: current status and looking forward. **Signal Transduction and Targeted Therapy**. ISSN 20593635. 6:1 (2021). doi: 10.1038/s41392-021-00527-1.
27. RAHMAN, Heshu Sulaiman *et al.* - The transmission modes and sources of COVID-19: A systematic review. **International Journal of Surgery Open**. ISSN 24058572. 26:2020) 125–136. doi: 10.1016/j.ijso.2020.08.017.
28. O'LEARY, Valerie Bríd; OVSEPIAN, Saak Victor - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). **Trends in Genetics**. ISSN 13624555. 36:11 (2020) 892–893. doi: 10.1016/j.tig.2020.08.014.
29. SWITZER, Charlotte; LOEB, Mark - Evaluating the relationship between myocarditis and mRNA vaccination. **Expert Review of Vaccines**. ISSN 17448395. 21:1 (2022) 83–89. doi: 10.1080/14760584.2022.2002690.
30. COUPER K, TAYLOR-PHILLIPS S, GROVE A, FREEMAN K, OSOKOGU O, COURT R, Et Al. - free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- European Resuscitation Council COVID-19 guidelines. **Resuscitation**. 151: January (2020) 59–66.
31. PRIYADARSHNI, Shivani *et al.* - COVID-19 Infection and Incident of Myocarditis: A Multi-Site Population-Based Propensity Score-Matched Analysis. **Cureus**. 2:2 (2022) 1–9. doi: 10.7759/cureus.21879.
32. SAWALHA, Khalid *et al.* - Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome. **Cardiovascular Revascularization Medicine**. ISSN 18780938. 23:2021) 107–113. doi: 10.1016/j.carrev.2020.08.028.
33. CHUNG, Mina K. *et al.* - COVID-19 and Cardiovascular Disease. **Circulation Research**. ISSN 15244571. 128:8 (2021) 1214–1236. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997
34. VERDECCHIA, Paolo *et al.* - The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. **European Journal of Internal Medicine**. ISSN 18790828. 76: April (2020) 14–20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037.

35. GUO, Tao *et al.* - Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA Cardiology**. ISSN 23806591. 5:7 (2020) 811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
36. DENG, Qing *et al.* - Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. **International Journal of Cardiology**. ISSN 18741754. 311:(2020) 116–121. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.087.
37. HO, Jamie SY *et al.* - Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. **Heart and Lung**. ISSN 15273288. 49:6 (2020) 681–685. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.08.013.
38. LINDNER, Diana *et al.* - Association of Cardiac Infection with SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. **JAMA Cardiology**. ISSN 23806591. 5:11 (2020) 1281–1285. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3551.
39. AGDAMAG, Arianne Clare C. *et al.* - Update on COVID-19 Myocarditis. 2020) 1–10.
40. VALLIANOU, Natalia G. *et al.* - Anti-viral treatment for SARS-CoV-2 infection: A race against time amidst the ongoing pandemic. **Metabolism Open**. ISSN 25899368. 10: May (2021) 100096. doi: 10.1016/j.metop.2021.100096.
41. HUNG, Ivan Fan Ngai *et al.* - Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. **The Lancet**. ISSN 1474547X. 395:10238 (2020) 1695–1704. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4.
42. AKHMEROV, Akbarshakh; MARBÁN, Eduardo - COVID-19 and the Heart. **Circulation Research**. ISSN 15244571. 2020) 1443–1455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055.
43. EXTANCE, Andy - Covid-19: What is the evidence for the antiviral molnupiravir? **The BMJ**. ISSN 17561833. July 2020 (2022) 2020–2022. doi: 10.1136/bmj.o926.
44. WEN, Wen *et al.* - Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 : a meta-analysis. **Annals of Medicine**. ISSN 13652060. 54:1 (2022) 516–523. doi: 10.1080/07853890.2022.2034936.
45. Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol*. 2020;92: 1475–1483. <https://doi.org/10.1002/jmv.25961>
46. HAUSSNER, William *et al.* - COVID-19 associated myocarditis: A systematic review. **American Journal of Emergency Medicine**. ISSN 15328171. 51:(2022) 150–155. doi: 10.1016/j.ajem.2021.10.001.

47. CHAUDHARY, Namit; WEISSMAN, Drew; WHITEHEAD, Kathryn A. - mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. **Nature Reviews Drug Discovery**. ISSN 14741784. 20:11 (2021) 817–838. doi: 10.1038/s41573-021-00283-5.
48. HAJJO, Rima *et al.* - Shedding the light on post-vaccine myocarditis and pericarditis in covid-19 and non-covid-19 vaccine recipients. **Vaccines**. ISSN 2076393X. 9:10 (2021) 1–15. doi: 10.3390/VACCINES9101186.
49. LI, Minghui *et al.* - Myocarditis and pericarditis following COVID-19 vaccination: Inequalities in age and vaccine types. **Journal of Personalized Medicine**. ISSN 20754426. 11:11 (2021). doi: 10.3390/jpm11111106.
50. PEREZ, Yalile *et al.* - Myocarditis Following Coronavirus Disease 2019 mRNA Vaccine: A Case Series and Incidence Rate Determination. **Clinical Infectious Diseases**. ISSN 1058-4838. 55905: November (2021) 1–6. doi: 10.1093/cid/ciab926.
51. LARSON, Kathryn F. *et al.* - Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccination. **Circulation**. ISSN 15244539. 144:6 (2021) 506–508. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055913.
52. BOZKURT, Biykem; KAMAT, Ishan; HOTEZ, Peter J. - Myocarditis with COVID-19 mRNA Vaccines. **Circulation** ISSN 15244539. 2019:2021) 471–484. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135.
53. AHMED, Sirwan Khalid *et al.* - Global reports of myocarditis following COVID-19 vaccination: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**. ISSN 18714021. 16:6 (2022) 102513. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102513.
54. ALMAS, Talal *et al.* - Epidemiology, clinical ramifications, and cellular pathogenesis of COVID-19 mRNA-vaccination-induced adverse cardiovascular outcomes: A state-of-the-heart review. **Biomedicine and Pharmacotherapy**. ISSN 19506007. 149:2022) 112843. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112843.
55. TSILINGIRIS, Dimitrios *et al.* - Potential implications of lipid nanoparticles in the pathogenesis of myocarditis associated with the use of mRNA vaccines against SARS-CoV-2. **Metabolism Open**. ISSN 25899368. 13:2022) 100159. doi: 10.1016/j.metop.2021.100159.
56. FRAGKOU, Paraskevi C.; DIMOPOULOU, Dimitra - Serious complications of COVID-19 vaccines: A mini-review. **Metabolism Open**. ISSN 25899368. 12:2021) 100145. doi: 10.1016/j.metop.2021.100145.

57. SEGAL, Yahel; SHOENFELD, Yehuda - Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. **Cellular and Molecular Immunology**. ISSN 16727681. 15:6 (2018) 586–594. doi: 10.1038/cmi.2017.151
58. TAILOR, Prashant D. *et al.* - Case report: Acute myocarditis following the second dose of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. **European Heart Journal - Case Reports**. ISSN 25142119. 5:8 (2021) 1–6. doi: 10.1093/ehjcr/ytab319.
59. MARSCHNER, Constantin A. *et al.* - Myocarditis Following COVID-19 Vaccination. **Cardiology Clinics**. ISSN 07338651. 40:3 (2022) 375–388. doi: 10.1016/j.ccl.2022.05.002.
60. MITRANI, Raul D.; DABAS, Nitika; GOLDBERGER, Jeffrey J. - COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. **Heart Rhythm**. ISSN 15563871. 17:11 (2020) 1984–1990. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026.