

## RESPOSTA HISTOLÓGICA DO MIOCÁRDIO A DIFERENTES ESQUEMAS IMUNOSSUPRESSORES EM PACIENTES COM CARDIOMIOPATIA DILATADA E DIAGNÓSTICO DE MIOCARDITE À BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA

MARIA DE LOURDES HIGUCHI, PAULO ROBERTO CAMARGO, VERA DEMARCCHI AIELLO, RICARDO MAZZIERI, RACHEL SNITCOWSKY, ALFREDO FIORELLI, MUNIR EBAID, FULVIO PILEGGI  
São Paulo, SP

**Objetivo** — Verificar a evolução histológica do miocárdio em crianças portadoras de miocardite ativa submetidas ou não à imunossupressão, através de biópsias antes e depois de tratamento.

**Pacientes e Métodos** — Quatro grupos submetidos a diferentes esquemas de imunossupressão e um grupo controle que recebeu somente drogas anticongestivas: grupo I—controle (4 pacientes), grupo II — prednisona (5 pacientes), grupo III — prednisona e azatioprina (9 pacientes), grupo IV—prednisona e ciclosporina (5 pacientes).

**Resultados** — Nenhum paciente do grupo I apresentou melhora histológica em período médio de 9 meses, enquanto que a melhora histológica ocorreu em 20% dos pacientes do grupo II, 67% do grupo III e 80% do grupo IV. Apenas pacientes do grupo III e IV apresentaram aspecto de miocardite em resolução, após tratamento.

**Conclusão** — A terapêutica imunossupressora com azatioprina ou ciclosporina, associada à prednisona, propiciou diminuição da atividade da miocardite em maior proporção de casos do que o verificado nos tratados só com corticóide ou ainda sem imunossupressão.

**Palavras-chave:** cardiomiopatia dilatada, imunossupressores, biópsia endomiocárdica.

### HISTOLOGICAL RESPONSE OF THE MYOCARDIUM TO DIFFERENT IMMUNOSUPPRESSOR THERAPIES IN PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY AND DIAGNOSES OF MYOCARDITIS AT ENDOMYOCARDIAL BIOPSY

**Purpose**—To analyse the histological evolution of endomyocardial biopsies from children with active myocarditis, submitted or not to immunosuppressive therapy.

**Patients and Methods**—Four groups of patients were compared, clinically treated as follows: group I—anticongestive drugs (4 patients); group II—prednisone (5 patients); group III —prednisone plus azathioprine (9 patients); group IV—prednisone and cyclosporine (5 patients).

**Results**—No patient from group I presented any histological improvement during a mean period of 9 months, while evident histological improvement occurred in 25% of patients from group I, 67% from group III and 80% from group IV. The microscopical aspect of resolving myocarditis was only observed in patients from groups III and IV, after treatment.

**Conclusion** — The immunosuppressive therapy with azathioprine or cyclosporine plus prednisone leads to decrease of active myocarditis intensity in a higher proportion of cases than the treatment with only prednisone or no immunosuppressive drugs.

**Key words:** dilated cardiomyopathy, immunosuppressive therapy, endomyocardial biopsy.

Arq. Bras. Cardiol. 54/5: 319-322—Maio 1990

Pacientes com diagnóstico clínico de Cardiomiopatia Dilatada (CMD) e quadro de miocardite à biópsia endomiocárdica têm sido tratados em alguns centros com esquemas imunossupressores, sendo os resultados muito variáveis. Alguns autores observaram que a imunossupressão pode melhorar a insuficiência

cardíaca<sup>1-3</sup> enquanto outros não<sup>4,5</sup>. Por outro lado, alguns poucos estudos tentando correlacionar a evolução histológica com a melhora clínica revelaram falta de paralelismo entre resposta clínica e histológica<sup>3,4,6</sup>.

No Instituto do Coração, a experiência obtida no período de 1983 a 1988 em crianças com diagnóstico de miocardite submetidas a diferentes esquemas imunossupressores tem revelado significativo melhor resultado clínico com o uso de ciclosporina

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas—FMUSP  
Correspondência: Maria de Lourdes Higuchi—Instituto do Coração  
Av. Dr. Enéas Aguiar, 44—CEP 05403—São Paulo, SP.

ou azatioprina associada a corticóide do que com o tratamento convencional sem drogas imunossupressoras ou só com corticóide<sup>7</sup>. Algumas dessas crianças foram submetidas à biópsia de controle após algum tempo de tratamento.

O presente trabalho analisa o comportamento histológico da miocardite, antes e após o uso de diferentes esquemas imunossupressores, bem como de grupo controle, onde não se administraram drogas imunossupressoras.

### MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados 23 espécimes de biópsias endomiocárdicas (BEM) provenientes de crianças entre 9 meses e 13 anos de idade, pertencentes: a) grupo I—(Controle) 4 pacientes que não receberam tratamento imunossupressor, tendo sido tratados somente com digital, diuréticos e vasodilatadores, durante tempo médio de 9 (13 a 18) meses; grupo II—5 pacientes que receberam em média 2,0 mg/kg/dia de prednisona durante tempo médio de 7 (3 a 13) meses; grupo III —9 pacientes que receberam cerca de 1,5 mg/kg/dia de azatioprina e 2,0 mg/kg/dia de prednisona, durante período médio de 11 (6 a 20) meses; grupo IV—5 pacientes que receberam ao redor de 10 mg/kg/dia de ciclosporina e 1,0 mg/kg/dia de prednisona durante período médio de 11(7 a 17) meses.

Os grupos II, III e IV receberam medicação anticongestiva além do tratamento imunossupressor.

Todas as crianças tiveram diagnóstico inicial de miocardite à BEM. As respectivas laminas pré e pós-tratamento foram revisadas, sem conhecimento do grupo terapêutico a que pertenciam, e classificadas segundo o grau de atividade da miocardite, a partir de critérios previamente estabelecidos; miocardite, com discreta, moderada ou intensa atividade, conforme a presença de pequeno, moderado ou grande número de focos de infiltrado inflamatório mononuclear agredindo fibras cardíacas (fig. 1-3). As biópsias que após tratamento não apresentavam focos de agressão miocárdica pelas células inflamatórias foram diagnosticadas descritivamente como apresentando reatividade histiocitária intersticial (fig. 4).

Considerou-se como melhora histológica ou a diminuição do grau de atividade da miocardite ou a resolução do processo na biópsia seqüencial após tratamento.

### RESULTADOS

O comportamento histológico dos 23 casos está listado na tabela I. O mesmo paciente é encontrado ocasionalmente em mais de um grupo porque durante a evolução, por ausência de melhora clínica e hemodinâmica, optou-se por mudança do esquema

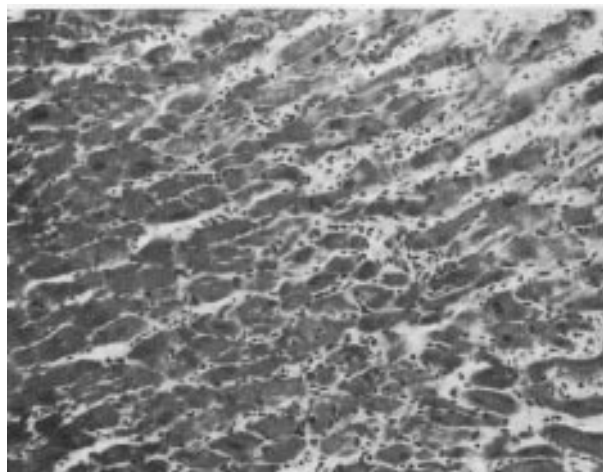


Fig. 1 — Miocardite com intensa atividade. Infiltrado inflamatório mononuclear agredindo difusamente fibras cardíacas. H&E—160x.

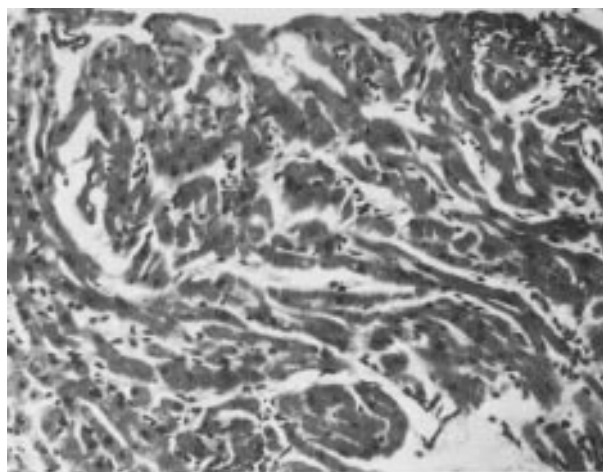


Fig. 2 — Miocardite com moderada atividade. Moderado número de células inflamatória mononucleares, envolvendo fibras cardíacas. H&E—160x.

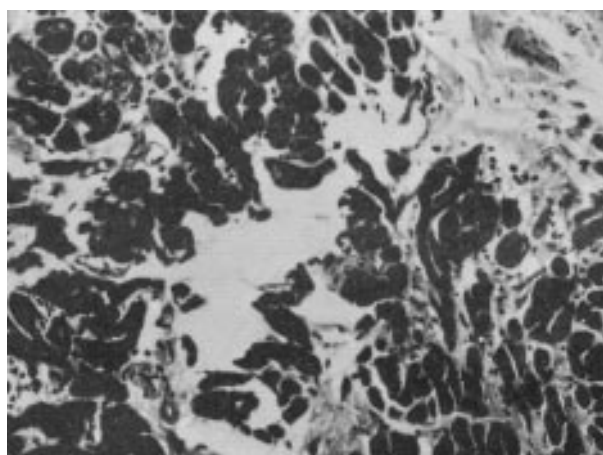


Fig. 3 — Miocardite com discreta atividade. Discreto infiltrado inflamatório mononuclear agredindo fibras cardíacas. Necrose de miócitos. H&E—160x.

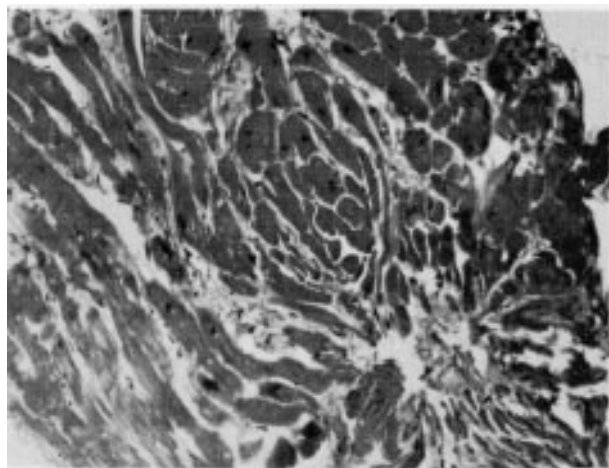


Fig. 4—Miocardite resolvida. Fibrose e hipertrofia miocárdica. H&E 160x.

imunossupressor, incluindo-se aqui apenas os que tiveram BEM de controle na época da mudança.

O grupo I, controle, não apresentou caso com melhora histológica (0%), em tempo médio de 9 (3 a 18) meses; o grupo II (prednisona) apresentou 1 (25%) caso com melhora, que evoluiu de miocardite com moderada para discreta atividade, sendo que os demais ou permaneceram inalterados ou pioraram histologicamente; no grupo III (prednisona + azatioprina) houve 6 (67%) casos de melhora; no grupo IV (prednisona + ciclosporina) a melhora ocorreu em 4 (80%) dos 5 casos.

Somente nos grupos III e IV houve resolução do quadro de miocardite (44% e 40% respectivamente), persistindo aspecto de reatividade histiocitária inespecífica.

## DISCUSSÃO

Os estudos sobre tratamento de miocardite, em pacientes com CMD, são geralmente na população adulta ou mista. Em nossa experiência, o quadro de miocardite presente à BEM de crianças com CMD tende a ser mais exuberante quanto à quantidade de células inflamatórias, com pouca hipertrofia e ausência de fibrose, diferente do quadro da miocardite do adulto. Neste, há em geral hipertrofia, fibrose e menos células. Isto pode ser a representação do fato de que a BEM é indicada mais precocemente nas crianças do que no adulto, once o quadro clínico tende a ser mais insidioso e prolongado.

Assim sendo, achamos oportuno separar o comportamento da evolução histológica no grupo pediátrico.

Os resultados mostram que há boa resposta do ponto de vista histológico em maior proporção de casos tratados com associação de prednisona + ciclosporina ou azatioprina do que no grupo I e II e que somente nos grupos III e IV houve desaparecimento histológico da agressão miocárdica pelas células inflamatórias.

TABELA I — Resposta histológica ao tratamento imunossupressor em pacientes com miocardite a biópsia endomiocárdica

	Caso	Sexo	Idade	Tempo de tratamento	Diag. inicial	Diag.-pós tratamento	Evolução histológica
Controle grupo I	1)	F	2a	5 meses	MMA	MMA	—
	2)	F	13a	11/2m	MDA	MMA	—
	3)	M	1a	1 ano	MDA	MAS	—
	4)	F	5a	3 meses	MDA	MMA	—
Prednisona grupo II	1)	F	2a	5m	MDA	MMA	—
	2)	F	3a e 8m	3m	MMA	MDA	+
	3)	F	11a	10m	MDA	MDA	—
	4)	M	1 a	6m	MDA	MMA	—
	5)	F	14a	13m	MDA	MDA	—
Azatioprina Corticóide grupo III	1)	F	2a e 5m	1a e 3m	MMA	RH	+
	2)	F	8m	9m	MMA	MMA	—
	3)	M	2a	8m	MMA	RH	+
	4)	M	5a	1a e 8m	MDA	RH	+
	5)	F	6a	1a e 6m	MMA	MDA	+
	6)	F	10m	11m	MSA	MMA	+
	7)	F	4a	6m	MDA		—
	8)	M	9m	9m	MDA	RH	+
	9)	M	1a	11m	MDA		—
Ciclosporina + corticóide grupo IV	1)	M	2a	1a	MBA	MDA	+
	2)	F	2a	8m	MMA	MDA	+
	3)	F	1a e 3m	1a e 5m	MDA	MMA	—
	4)	M	2a	7m	MMA	RH	+
	5)	F	2a e 6m	1a	MDA	RH	+

F = feminino; M = masculino a = anos m = meses Diag = diagnóstico; MMA = miocardite de moderada atividade; MDA = miocardite de discreta atividade; MBA = miocardite de severa atividade; RH = resolução histológica.

Por outro lado, existem casos mesmo nos grupos III e IV em que houve piora histológica. Outro aspecto a ser analisado seria o da correlação entre o comportamento clínico e a evolução histológica mas que não foi feito por ser a casuística muito pequena. Entretanto, sabemos que houve casos de melhora histológica não acompanhada de melhora clínica e viceversa. Acreditamos que vários fatores possam estar interferindo nesses resultados: 1) nem sempre uma melhora histológica deve corresponder a melhora clínica, principalmente porque outros fatores como fibrose miocárdica e grau de disfunção da fibra por vezes tornam impossível a recuperação funcional do coração; 2) o método diagnóstico de miocardite bem como seu grau de atividade merece ser aprimorado. Nesse sentido estamos desenvolvendo estudos envolvendo a caracterização das subpopulações de linfócitos presentes no miocárdio. Parece lógico admitir que a intervenção mais precoce deve trazer resultados mais profícuos. Corre-se o risco entretanto de, se o tratamento imunossupressor for instituído muito precocemente, haver partículas virais latentes que se disseminem, com agravamento do quadro. Pretendemos desenvolver técnicas mais sensíveis no sentido de se detectar vírus no tecido.

Essas são algumas das variáveis que podem estar interferindo na evolução desses quadros de miocardites e que necessitam maiores e mais profundos conhecimentos. Apesar da casuística ser pequena e de alguns resultados serem contraditórios,

acreditamos que o presente trabalho fornece dados animadores no sentido de se prosseguir formando grupos maiores e com seguimento mais longo, visando a obtenção de dados mais concretos e seguros para melhor padronização da terapêutica.

## REFERÊNCIAS

1. Mason JW, Billingham ME, Ricci DR—Treatment of acute inflammatory myocarditis assisted by endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol*, 1980; 29: 1037-44.
2. Vignola PA, Aonuma K, Swaye PS et al—Lymphocytic myocarditis presenting as unexplained ventricular arrhythmias: diagnosis with endomyocardial biopsy and response to immunosuppression. *J Am Coll Cardiol*, 1984; 29: 1037-44.
3. Williams GA, Schwarze MW, Kennedy HL, Palmer D, Tsai CC — Treatment of chronic active myocarditis with immunosuppressive therapy. *J Am Coll Cardiol*, 1984; 3: 521.
4. Dee GW, Palacios IF, Fallon JT, Mills J, Lee DC, Johnson RA—Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histologic correlates, and clinical outcome. *N Engl J Med*, 1985; 312: 885-90.
5. Hosenpud JD, McAnulty JH, Niles NR—Lack of objective improvement in ventricular systolic function in patients with myocarditis treated with azathioprine and prednisone. *J Am Coll Cardiol*, 1985; 6: 797-801.
6. Strain JE, Grose RM, Hirsch CL, Kramer DC, Cho S—Discordance of clinical and histological response to therapy in chronic myocarditis. *J Am Coll Cardiol*, 1984; 3: 520.
7. Mazzieri R, Camargo PR, Snitcowsky R et al—Miocardite ativa na criança. Avaliação terapêutica imunossupressora. Anais II Congresso de Cardiologia Pediátrica do Rio de Janeiro, 1988.
8. Higuchi ML, Morais CF, Pereira Barretto AC et al—The role of active myocarditis in the development of heart failure in chronic Chagas'disease: a study based on endomyocardial biopsies. *Clin Cardiol*, 1987; 10: 665-70.