

MIOCARDITE LINFOCITÁRIA. RESPOSTA AO TRATAMENTO COM DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS

EDMUNDO ARTEAGA-FERNÁNDEZ, ANTONIO CARLOS PEREIRA BARRETTO, CHALKS MADY, MARIA DE LOURDES HIGUCHI, ALFREDO INÁCIO FIORELEL GIOVANNT BELLOTTI, ADIB DOMINGOS JATENE, FULVIO PILEGGI
São Paulo, SP

Objetivo—Avaliar a terapêutica imunossupressora no tratamento das miocardites.

Casuística e Métodos—102 pacientes com diagnóstico de miocardiopatia dilatada idiopática, os quais realizaram biópsia endomiocárdica do ventrículo direito e, pelo achado histopatológico, foram divididos em dois grupos: I—com miocardite linfocitária —51 casos; II—sem miocardite—51 casos.

Dez pacientes do grupo I (Ib), com grau mais intenso de miocardite receberam, além da medicação convencional para insuficiência cardíaca congestiva (ICC), prednisona e azatioprina durante seis meses. A avaliação clínica e com exames complementares foi realizada antes e após o tratamento, sendo oito casos rebiopsiados (Ib).

Resultados—Dos 41 pacientes ao grupo Ia (miocardite com terapêutica convencional), 41% melhoraram, 22% pioraram e 12% faleceram; dos dez pacientes do grupo Ib 60% melhoraram, 100% pioraram e 30% faleceram; no grupo II 59% melhoraram, 17% pioraram e 10% faleceram. A função ventricular melhorou discretamente em todos os grupos, não havendo diferença estatisticamente significativa. Na biópsia de controle do grupo Ib, em 62% dos casos não se observou miocardite.

Conclusão—A imunossupressão parece não melhorar de forma significativa a qualidade de vida e nem a sobrevida destes pacientes, embora em mais da metade dos casos tratados se tenha conseguido controlar o processo inflamatório.

Palavras-chave: miocardite, imunossupressão, miocardiopatia dilatada.

ACTIVE LYMPHOCYTIC MYOCARDITIS. RESPONSE TO IMMUNOSUPPRESSIVE DRUGS.

Purpose—To evaluate immunosuppressive drugs on the treatment of myocarditis.

Patients and Methods—Right ventricular endomyocardial biopsy was performed in 102 patients with dilated cardiomyopathy. According to histopathologic aspect the patients were divided into two groups: I—with active lymphocytic myocarditis (ALM); II—without ALM—51 patients. Ten patients from group I (Ib), with moderate or intense myocarditis were treated with prednisone and azathioprine during six months.

Results—After six months of observation, in group Ia (41 patients): 41 improved, 22% worsened and 12% died; in group Ib (10 patients): 60% improved, 10% worsened and 30% died; 51 patients in group II: 59% improved, 17% worsened and 10% died. Control biopsy on group Ib showed decrease of myocarditis in 62%.

Conclusion—Immunosuppressive drugs do not always improve quality of life, or increase the survival, although in more than 50% of the cases it was possible to control inflammatory process.

Key-words: Myocarditis, immunosuppression, dilated cardiomyopathy.

Arq Bras Cardiol 55/3:161-165—Setembro 1990

A incidência de miocardiopatia dilatada idiopática na população tem sido estimada em três a cinco casos por

100.000 habitantes/ano¹, sendo o prognóstico reservado em perceptual significativo de seus portadores. Com a introdução da biópsia endomiocárdica como método propedêutico pode-se observar que seis a 63% dos pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática apresentavam

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas—FMUSP.
Correspondência: Edmundo Arteaga-Fernández—Instituto do Coração—Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 44—05403—São Paulo, SP.

miocardite linfocitária²⁻⁸.

A etiopatogenia da miocardiopatia dilatada idiopática não é de todo conhecida, mas com estes resultados, miocardite linfocitária deve ser lembrada como uma de suas possíveis etiologias.

Mecanismos imunológicos vêm sendo implicados na patogênese da miocardite linfocitária. Inicialmente ocorreria miocardite viral, resultando em defeito da função supressora do linfócito, que estaria associado à proliferação de linfócitos citotóxicos, e diminuição na função ou atividade dos linfócitos "natural killer", evoluindo assim para miocardiopatia dilatada^{2,9}. Foram descritas evidências de melhora clínica e citológica, observadas através da biópsia endomiocárdica em indivíduos submetidos a tratamento imunossupressor, sugerindo que este tipo de terapêutica poderia ser utilizado para mudar a história natural de seus portadores^{4,10-14}. Entretanto, estes resultados auspiciosos não são observados por todos^{5,8-15}.

Neste artigo procuramos apresentar nossa experiência em relação à incidência de miocardite linfocitária na miocardiopatia dilatada idiopática e avaliar a resposta ao tratamento com drogas imunossupressoras em grupo controle recebendo drogas convencionais e em outro grupo, com miocardiopatia dilatada idiopática sem miocardite, recebendo somente medicação convencional.

MATERIAL E MÉTODOS

De 1978 a 1988 foram realizadas no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INCOR) 1.197 biópsias endomiocárdicas do ventrículo direito. Entre os pacientes submetidos a biópsia neste período, foram selecionados 102 portadores de miocardiopatia dilatada, que compõem esta casuística.

Foram estudados 65 pacientes do sexo masculino e 37 do sexo feminino, com idades variando de 15 a 59 (média de 37 anos) (tab. I). O diagnóstico de miocardiopatia dilatada foi feito pela presença de quadro de insuficiência cardíaca congestiva sem causa detectável na grande maioria e em poucos casos pela presença de arritmia ventricular. Foram critérios de exclusão presença de doença arterial coronária, doença valvar, doença de Chagas, hipertensão arterial, cardiopatia congênita e outras doenças que pudessem afetar a função miocárdica.

Todos os pacientes foram internados e submetidos

a avaliação clínica e laboratorial. O quadro clínico foi classificado conforme os critérios da "New York Heart Association" (NYHA) para insuficiência cardíaca. O seguimento clínico foi realizado mensalmente (tab. I).

Na avaliação laboratorial foi realizado estudo eletrocardiográfico convencional de 12 derivações, estudo radiológico do tórax na posição pósterio-anterior para determinação do índice cárdio-torácico, estudo ecocardiográfico e estudo radioisotópico, também para avaliar a fração de ejeção. Todos os exames foram realizados seis meses após o tratamento em todos os pacientes, exceto o estudo radioisotópico, realizado apenas no grupo tratado com drogas imunossupressoras.

Todos os pacientes deste estudo foram submetidos à biópsia endomiocárdica do ventrículo direito, conforme técnica produzida no INCOR¹⁶. Os fragmentos assim obtidos foram analisados à microscopia óptica e a presença ou não de processo inflamatório no miocárdio permitiu separá-los em dois grupos: grupo I—51 pacientes com miocardite linfocitária e grupo II—51 pacientes sem miocardite linfocitária.

Apenas oito pacientes do grupo tratado com drogas imunossupressoras foram rebiopsiados após seis meses de tratamento.

Para o diagnóstico de miocardite adotaram-se os critérios de Dallas¹⁷, adaptados por Higuchi e col¹⁸: miocardite leve—focos esparsos de poucas células inflamatórias mononucleares agregadas a fibras miocárdicas (cerca de dois focos por campo microscópico de 200 aumentos); miocardite moderada—moderado número de focos de agressão miocárdica por moderado número de células inflamatórias mononucleares (cerca de três a cinco focos por campo microscópico de 200 aumentos); miocardite intensa—vários focos de agressão a células miocárdicas por intenso infiltrado inflamatório (mais de cinco focos por campo microscópico de 200 aumentos).

Todos os pacientes foram medicados utilizando-se a terapêutica convencional para insuficiência cardíaca com digital, diuréticos e drogas vasodilatadoras (incluindo inibidores da enzima de conversão).

Dez pacientes do grupo I, selecionados por apresentarem grau mais intenso de miocardite, além da terapêutica convencional, foram submetidos a tratamento imunossupressor com prednisona e azatioprina (grupo Ib). Utilizaram-se 1-2 mg/kg/peso de prednisona e 1-2 mg/kg/peso de azatioprina como dose inicial. A prednisona foi

TABELA I—Situação funcional inicial dos Grupos estudados, idade, sexo e tempo de seu tratamento.

Nº de casos	Idade	Sexo		Tempo de seguimento (meses)	Classe funcional (NYHA)			
		Masculino	Feminino		I	II	III	IV
Miocardite não tratada (Ia) 41	33,5 ± 11,3	25 61%	16 39%	42 01-83	02 5%	06 14%	16 39%	17 41%
Miocardite tratada (Ib) 10	26,2 ± 8,6	05 50%	05 50%	16 06-26	—	—	09 90%	01 10%
Miocardiopatia dilatada (II) 51	34,8 ± 10,3	35 68%	16 31%	52 01-108	01 2%	12 23%	27 53%	11 21%

reduzida progressivamente a partir do 2º mês e ambas foram descontinuadas com seis meses de terapêutica.

Os dados obtidos nos três subgrupos foram comparados entre si através de teste t não pareado, adotando-se nível de significância de 5%.

VEJA PÁGINA 213

RESULTADOS

Após seis meses de tratamento os pacientes com miocardite e tratados com terapêutica convencional (grupo Ia) mostraram melhora clínica em 41%, 36% permaneceram estáveis e 22% pioraram. No grupo com miocardite tratada com drogas imunossupressoras (grupo Ib) 60% melhoraram, 30% permaneceram estáveis e 10% pioraram. No grupo sem miocardite (grupo II), 59% melhoraram, 23% permaneceram estáveis e 17% pioraram. A mortalidade foi maior no grupo tratado com drogas imunossupressoras (30%) (tab. II).

Na tabela III e figura 1 são apresentados os resultados da avaliação funcional e laboratorial dos pacientes dos três subgrupos, antes e após o tratamento. Observou-se melhora muito discreta nos três grupos, mas muito semelhante entre si. A análise estatística não mostrou diferença significativa entre os valores pré e pós-tratamento dentro de cada subgrupo, nem entre os valores obtidos dos vários subgrupos, quando comparados entre si.

A figura 2 mostra a evolução dos dez pacientes tratados com drogas imunossupressoras, observando-se que a função ventricular melhorou significativamente em três, enquanto que nos outros melhorou pouco ou até piorou.

No quadro I encontram-se os resultados das biópsias dos pacientes submetidos à terapêutica imunossupressora. Nos oito pacientes que realizaram o controle após seis meses observa-se diminuição do processo inflamatório em todos, com 62% dos casos apresentando desaparecimento da miocardite.

COMENTÁRIOS

Cardiomiopatia dilatada é doença que freqüentemente evolui para insuficiência cardíaca e morte prematura. Sua etiologia, por definição é desconhecida, sendo sua terapêutica dirigida para o controle dos sintomas. Com a crescente utilização da biópsia endomiocárdica observou-se que percentual significativo de pacientes com

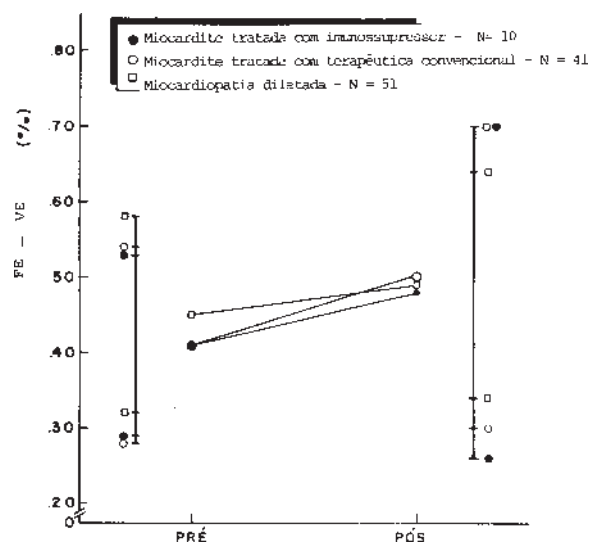


Fig 1—Fração de ejeção pré e pós-tratamento dos pacientes com e sem miocardite, através da ecocardiografia bidimensional.

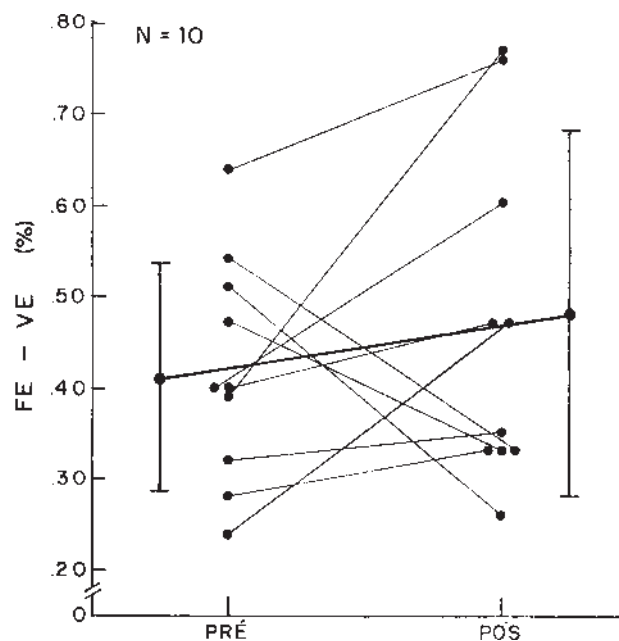


Fig. 2—Fração de ejeção e pré e pós-tratamento dos pacientes tratados com drogas imunossupressoras, através da ecocardiografia bidimensional.

miocardiopatia dilatada apresentava miocardite não diagnosticada clinicamente e que o processo inflamatório poderia ser controlado com terapêutica imunossupressora^{4,10-14}.

Apesar de mais de nove anos terem se passado desde o trabalho pioneiro de Mason e col¹⁰, sugerindo, que a terapêutica imunossupressora poderia mudar a história natural dos portadores de miocardite, não há ainda con-

QUADRO I—Achados histopatológicos antes e depois do tratamento com drogas imunossupressoras.

Pré-tratamento — 2 casos
Processo inflamatório moderado — 6 casos

Processo inflamatório intenso — 2 casos

Sem processo inflamatório — 2 casos
Sem processo inflamatório — 3 casos
Processo inflamatório discreto — 1 caso
Processo inflamatório discreto — 1 caso
Processo inflamatório moderado — 1 caso

senso a respeito do real valor deste tipo de terapêutica.

Em todos os trabalhos que abordaram o assunto nota-se que as populações não são homogêneas, os critérios utilizados no diagnóstico de miocardite não são uniformes, assim como os protocolos de drogas imunossupressoras utilizadas, além de, na maioria, não haver grupo controle. Trabalho recente de Lathan e col⁸ consegue controlar todas essas variáveis. Entretanto, sua limitação está em ter utilizado apenas uma droga (Prednisona), enquanto quase todos utilizam duas drogas no tratamento imunossupressor.

Os critérios diagnósticos de miocardite na biópsia são objeto de discussão entre anátomo-patologistas. Procura-se hoje, para diminuir as diferenças de opi-nião, utilizar os critérios definidos em reunião especial realizada em Dallas¹⁷, hoje conhecidos como “critérios de Dallas”.

Em nosso grupo de estudo a incidência de miocardite foi de 50% (51/102), o que está de acordo com os trabalhos de Dec e col⁵ e Zee-Cheng e col⁴, que observaram miocardite em 54% e 63% dos casos, respectivamente, porém são valores acima da média descrita na literatura, que é de 20%¹⁹. Em nosso estudo isto talvez se deva ao fato de nossa casuística ser previamente selecionada, por se tratar de hospital de referência.

Em relação a situação clínica pré-tratamento podemos observar que o subgrupo Ib encontra-se em classe funcional pior (tab. I). Entretanto, na situação pós-tratamento se apresenta melhor que os do subgrupo Ia, apesar de ter apresentado mortalidade maior (tab. II). Dos três óbitos ocorridos dois foram decorrentes de infecção grave e um de insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Os dez óbitos que ocorreram nos subgrupos que não utilizaram drogas imunos-supressoras (Ia e II) foram por ICC ou morte súbita.

Os três subgrupos (Ia, Ib e II) tiveram comportamento semelhante nos exames pré-tratamento. Os pacientes apresentaram comprometimento cardíaco semelhante, com cardiomegalia e função ventricular igualmente comprometida. A reavaliação após seis meses de evolução também mostrou não haver diferença significativa entre os grupos estudados, assim como entre os valores pré e pós-tratamento. A avaliação funcional é superponível (fig. 1, tab. III).

Biópsia de controle realizada em oito dos pacientes submetidos à terapêutica imunossupressora mostrou redução do processo inflamatório em todos os casos e

TABELA II—Avaliação da situação clínica dos pacientes após o tratamento.

Nº de casos Melhor	Evolução				
	Estável	Pior	Óbito		
Miocardite não tratada (Ia)	41	17	15	09	05
		41%	36%	22%	12%
Miocardite tratada (Ib)	10	06	03	01	03
		60%	30%	10%	30%
Miocardiopatia dilatada (II)	51	30	12	09	05
		59%	23%	17%	10%

desaparcimento de miocardite em 62% dos casos (quadro I).

Entretanto, nossos resultados não parecem demonstrar melhora significativa com a terapêutica imunossupressora. Mostraram também que nesta fase da doença em que os pacientes foram estudados a presença de miocardite não pareceu modificar o seu prognóstico. Contudo, a introdução de drogas imunossupressoras, embora pareça levar à melhora sintomatológica dos pacientes, não foi acompanhada de melhora da cardiomegalia ou da fração de ejeção e foi acompanhada de maior mortalidade.

Dois dos óbitos do grupo tratado com drogas imunossupressoras foram relacionados, provavelmente, à terapêutica, pois faleceram com infecção não controlável, apesar da internação. Deve-se ressaltar que os pacientes negligenciaram o seguimento, só procurando o hospital em fase adiantada de deterioração clínica, dando entrada no Pronto Socorro em choque toxêmico. Não procuraram a clínica, como recomendado, no início de qualquer manifestação.

Estes resultados não diferem daqueles publicados na literatura. Em recente revisão¹⁹ demonstrou-se que a terapêutica imunossupressora para miocardite continua sendo assunto controverso. Nove estudos (97 pacientes) em que a miocardite havia sido diagnosticada pela biópsia e os pacientes tratados, embora sem grupo controle, mostraram que 56% dos pacientes responderam ao tratamento. Por outra, em 33 pacientes não tratados, em três estudos houve melhora espontânea em 48% dos casos. Desta forma, podemos ver como o assunto ainda não está resolvido (tab. IV).

Encontra-se em andamento nos Estados Unidos estudo multicêntrico para se obter dados que permitam conclusão mais definitiva, procurando avaliar o real valor da terapêutica imunossupressora no controle das miocardites.

TABELA III—Valores pré e pós-tratamento do índice cardiotorácico (ICT), fração de ejeção (FEVE), obtidos através da ecocardiografia e estudo radioisotópico.

	Nº de casos	Rx de Tórax—ICT		Ecocardiografia—FEVE		Radiocardiografia—FEVE	
		Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Miocardite não tratada (Ia)	41	0,58 ± 0,09	0,61 ± 0,09	0,41 ± 0,13	0,50 ± 0,20	0,25 ± 0,14	
Miocardite tratada (Ib)	10	0,55 ± 0,06	0,55 ± 0,05	0,41 ± 0,12	0,48 ± 0,22	0,33 ± 0,09	0,34 ± 0,14
Miocardiopatia dilatada (II)	51	0,61 ± 0,05	0,58 ± 0,08	0,45 ± 0,13	0,49 ± 0,15	0,27 ± 0,99	

TABELA IV—Terapêutica imunossupressora na miocardite.

Autores	Droga	Nº de caves	Evolução favorável	Sem alteração	Evolução desfavorável	Obito
Mason et al. (1980)	P + A	10	5	4	1	2
Weiss et al (1982)	P + A	13	7	5	1	
Daly et al. (1984)	P + A	9	7	2		
Zee-Cheng et al. (1984)	P + A	11	5	1	2	3
Hosenpud etl al. (1985)	P + A	6	5	1		
Dec et al. (1985)	P + A	9	4	5		2
INCOR	P + A	10	6	3	1	3
		68	39	21	5	10
		100%	57%	31%	7%	14%

P—prednisona; A—azatioprina.

Ponto que merece análise é o momento em que se deve iniciar a terapêutica. É provável que nos adultos, no momento em que conseguimos fazer o diagnóstico da miocardite, a lesão miocárdica já seja de tal monta, que mesmo com o controle do processo inflamatório como o por nós obtido, não seja possível obter melhora funcional, em decorrência da magnitude das lesões miocárdicas já instaladas. Todos os pacientes referiam início dos sintomas há mais de seis meses, tendo a grande maioria mais de 12 meses de história.

Resultados opostos aos nossos têm sido obtidos pela Equipe de Cardiopatias Adquiridas da Infância do INCOR²⁰, que vêm demonstrando melhora de crianças portadoras de miocardite tratadas com terapêutica imunossupressora. A diferente resposta pode estar relacionada à maior labilidade das crianças que, provavelmente, se tornam sintomáticas precocemente, permitindo o diagnóstico antes que haja grande lesão miocárdica, situação em que a reversão do infiltrado inflamatório pode significar a cura do processo.

Observação mais detalhada dos nossos casos, entretanto, mostra que alguns pacientes (fig. 2) obtiveram melhora significativa com a terapêutica imunossupressora (três casos). É importante ressaltar que apenas com dados clínicos não foi possível identificar previamente, dentre os casos, quais os que melhoraram.

Desta forma concluímos que nos adultos, de forma geral, a terapêutica com drogas imunossupressoras não foi superior à terapêutica convencional no tratamento das miocardites. O uso destas drogas acarreta mais risco de complicações sérias, sendo indispensável seguimento intenso dos pacientes. Alguns parecem se beneficiar com a terapêutica imunossupressora, embora não saibamos ainda identificar aqueles que poderão obter esta melhora.

REFERÊNCIAS

1. Torp A—Incidence of congestive cardiomyopathy. *Postgrad Med J.* 1978;54: 436-42.
2. Kereiakes DI, Parmley WW—Myocarditis and cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1984; 108: 1318-26.
3. Edwards WD, Holmes Jr. DR, Reeder G.S—Diagnosis of active lymphocytic myocarditis by endocardial biopsy. *Mayo Clin Proc.*

- 1982 57: 419-25.
4. Zee-Cheng CS, Tsai CC, Palmer DC, Codd JE, Pennington D.G, Williams G.A—High incidence of myocarditis by endomyocardial biopsy in patients with idiopathic congestive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 1984; 3: 63-70.
5. Dec W, Palacios I, Fallon JT, Aretz T, Mills J, Lee DCS, 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.
6. Mady C, Pereira Barretto AC, Bellotti G, Stolf N, Higuchi ML, Ianni BM, Arteaga-Fernández E, Vianna CB, Lomelino SM, Pileggi F—Infiltração linfocitária ativa na miocardiopatia dilatada idiopática. *Arq Bras Cardiol.* 1986; 47: 243-6.
7. Pereira Barretto AC, Costa R, Higuchi ML, Moreira LFP, Mady C, Stolf N, Bellotti G, Jatene AD, Pileggi F—Biópsia endomiocárdica do ventrículo direito—9 anos (1978-1987). *Arq Bras Cardiol.* 1987;49: 147-9.
8. Lathan RD, Mulrow JP, Virmani R, Rabinowitz M, Moody JM—Recently diagnosed idiopathic dilated cardiomyopathy: incidence of myocarditis and efficacy of prednisone therapy. *Am Heart J.* 1989 117: 876-82.
9. Eckstein R, Menpel W, Bolt WD—Reduced suppressor cell activity in congestive cardiomyopathy and myocarditis. *Circulation.* 1982 65: 1224-9.
10. Mason JW, Billingham MB, Ricci DR—Treatment of acute inflammatory myocarditis assisted by endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol.* 1980;45: 1037-44.
11. O'Connell JB, Robinson JA, Henkin RE, Gunnar RM—Immunosuppressive therapy in patients with congestive cardiomyopathy and myocardial uptake of gallium⁶⁷. *Circulation.* 1981: 64: 780-6.
12. Weiss MB, Ursell PC, Escala E, Drusin R, Fenoglio Jr. JJ—Immunosuppression therapy in chronic forms of myocarditis. *Circulation.* 1982: 66(II): II-215.
13. Fenoglio Jr. JJ, Ursell PC, Kellog CF, Drusin RE, Weiss MB—Diagnosis and classification of myocarditis by endomyocardial biopsy. *N Engl J Med.* 1983: 308: 12-8.
14. Daly K, Richardson PJ, Olsen EGJ, Morgan-Kapner P, McSorley C, Jackson O, Jewitt DE—Acute myocarditis. Role of histological and serological examination in the diagnosis and assessment of immunosuppressive treatment. *BrHeartJ.* 1984 51: 30-5.
15. 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.
16. Stolf NAG, Armelin E, Pereira Barretto AC, Mady C, Ribeiro DGL, Macruz R, Pileggi F, Bitteneourt D, Zerbini EJ—Biópsia endomiocárdica do ventrículo direito. Técnicas e resultados preliminares. *Arq Bras Cardiol.* 1979; 32: 221-24.
17. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD et al—Myocarditis: A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol.* 1987;1: 3-13.
18. Higuchi ML, Morais F, Pereira Barretto AC, Lopes EA, Stolf N, Bellotti O, Pileggi F—The role of active myocarditis in the development of heart failure. *Chronie Chagas' disease: a study based on endomyocardial biopsies.* *Clin Cardiol.* 1987; 10: 665-70.
19. O'Connell JB—The role of myocarditis in end-stage dilated cardiomyopathy. *Texas Heart Inst J.* 1987: 14: 268-73.
20. Mazzieri R, Ebaid M, Camargo PR et al—Efeitos favoráveis da terapêutica imunossupressora em crianças com miocardite ativa. *Arq Bras Cardiol.* 1989; 53 (supl. 1): 195.