

DROGAS IMUNOSSUPRESSORAS NO TRATAMENTO DA MIOCARDITE ATIVA NA CRIANÇA. AVALIAÇÃO HEMODINÂMICA

PAULO ROBERTO CAMARGO, RICARDO MAZZIERI, RACHEL SNITCOWSKY, MIGUEL RATTI, ROBERTO COSTA, MARIA DE LOURDES HIGUCHI, ANGELA MARIA TENÓRIO ALBUQUERQUE, CLÁUDIO MENEGHETTI, MUNIR EBAID, FÚLVIO PILEGGI, São Paulo, SP

Objetivo— Analisar parâmetros hemodinâmicos (fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), índice cardíaco (IC), pressão média de capilar pulmonar (PCP) e diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DdVE) em um grupo de crianças portadoras de miocardite ativa (MA), diagnosticadas através de biópsia endomiocárdica, submetidas à terapêutica convencional e a diferentes drogas imunossupressoras (prednisona isolada ou prednisona associada à azatioprina ou ciclosporina).

Casística e Métodos — Quarenta e quatro crianças de um grupo de portadores de miocardiopatia dilatada de importante repercussão clínica. Vinte do sexo masculino e 22 do feminino, com idades entre 10 meses e 15 anos (mediana 1,3 anos). Foram submetidas a exames clínico e laboratoriais onde se obtiveram os parâmetros hemodinâmicos. Foram alocadas alternadamente em 4 grupos, de acordo com sua admissão no hospital e submetidos ao seguinte esquema terapêutico: grupo I (9 pacientes)—medicação convencional (MC); grupo II (12 pacientes)—MC + prednisona; grupo III (16 pacientes)—MC + prednisona + azatioprina; grupo IV (13 pacientes)—MC + prednisona + ciclosporina. Os parâmetros foram obtidos pré e pós-tratamento, nos 4 grupos em estudo.

Resultados— A FEVE não diferiu significativamente nas condições pré e pós-tratamento nos grupos I e II, enquanto seus valores foram significativamente maiores ($p < 0,05$) nos grupos III e IV; o mesmo acontecendo com IC. A PCP não diferiu estatisticamente nas condições pré e pós-tratamento nos grupos I e II, enquanto seus valores foram significativamente mais baixos nos grupos III e IV e o DdVE apresentou o mesmo comportamento da PCP.

Conclusão — A associação da azatioprina ou de ciclosporina à prednisona proporcionou melhora significativa dos parâmetros hemodinâmicos estudados, quando comparados com os grupos sem imunossupressão ou apenas com prednisona.

IMUNOSSUPPRESSIVE THERAPY IN THE TREATMENT OF ACTIVE MYOCARDITIS IN CHILDREN. HEMODYNAMIC EVALUATION

Purpose— To analyse hemodynamic parameters (left ventricles ejection fraction, cardiac index, mean pulmonary wedge pressure and left ventricle diastolic diameter, in a group of children with active myocarditis (diagnosed by endomyocardial biopsy) pre and post treatment with conventional therapy and immunosuppressive drugs (isolated prednisone or prednisone associated with azathioprine or cyclosporine).

Patients and Methods — Forty-four pediatric patients with active myocarditis were studied. Twenty males and 24 females from 10 months to 15 years old (median = 1.3 years). All patients were submitted to hemodynamic study and endomyocardial biopsy. The hemodynamic parameters mentioned above were analysed before and after the proposed therapy. The patients were distributed in group according to the admission in the protocol, group I (9 pts)—conventional therapy (CT); group II (12 pts)—CT plus prednisone; group III (16 pts)—CT plus prednisone plus azathioprine; group IV (13 pts)—CT plus prednisone plus cyclosporine.

Results — Forty-four patients were submitted to four different groups of therapeutic protocol. The hemodynamic parameters were analysed in each of them. Left ventricle ejection fraction were no significantly different in the pre and post therapeutic scheme in group I and II, they were significantly higher ($p < 0.05$) in group III and IV. The same happened with cardiac index. The mean pulmonary wedge pressure no presented statistical differences in group I and II before and after treatment but significantly lower values were observed in group III and IV. The same behavior were noted in the left ventricle end diastolic diameter.

Conclusion — The association of azathioprine or cyclosporine to prednisone presented better results

Palavras-chave: miocardite ativa, parâmetros hemodinâmicos, terapêutica imunossupressora.

in the left ventricle function, when compared with conventional drugs or isolated use of prednisone, based in the analysis of same hemodynamic parameters.

Key-words: active myocarditis, hemodynamic parameters, immunosuppressive therapy.

Arq Bras Cardiol 55/5: 295-299—Novembro 1990

A miocardite ativa (MA) incide em aproximadamente 70% das crianças portadoras de miocardiopatia dilatada de importante repercussão hemodinâmica¹. Embora sua evolução natural não seja totalmente conhecida, sabe-se que muitos deles falecem em decorrência das disfunções hemodinâmicas (insuficiência cardíaca congestiva e baixo débito cardíaco) ou das complicações por ela acarretadas (arritmias cardíacas, embolias sistêmica ou pulmonar).

Acredita-se, atualmente, que a MA de evolução prolongada seja, em geral, conseqüente a miocardite viral em pacientes com alterações no comportamento imunitário^{2,3}. Assim; inicialmente o vírus alcançaria o miocárdio, penetraria no miocito e nele se replicaria. Supõe-se que essa fase tenha duração entre quatro a oito dias, após a qual o vírus não mais seria encontrado no miocárdio. Em decorrência dessas alterações, o paciente pode vir a falecer (caso a destruição miocárdica seja muito intensa); poderia curar-se (caso seja discreta) ou evoluir para MA. Infere-se, portanto, que esta última eventualidade seja conseqüente a agressão imunitária ao miocárdio, mediada primordialmente por linfócitos T citotóxicos⁴. Os vírus ao penetrarem no miocárdio acarretariam alterações na membrana celular, que em alguns indivíduos geneticamente predispostos, funcionaria como elemento antigênico⁵. Concorrem para esta hipótese o fato de se detectar linfócitos T dentre as células que compõe a inflamação miocárdica, as evidências extraídas das miocardites reproduzidas em animais de laboratório, bem como a contribuição do estudo da rejeição nos transplantes cardíacos⁶⁻⁸.

Desta forma se preconizou o emprego de medicação imunossupressora nos pacientes com MA, no intuito de bloquear a agressão linfocitária e a inflamação miocárdica, permitindo assim a regressão das conseqüentes disfunções hemodinâmicas. Embora controverso, vários autores tem relatado melhora clínica e histológica em pacientes portadores de MA submetidos a imunossupressão^{9,10}.

Neste estudo propõe-se comparar, num grupo de crianças portadoras de MA, diversos parâmetros hemodinâmicos obtidos antes e após medicação convencional e diferentes drogas imunossupressoras.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Entre 1984 e 1988 estudou-se um grupo de 68 pacientes portadores de miocardiopatia dilatada de im-

portante repercussão clínica, sendo 44 portadores de MA, diagnosticada através da biópsia endomiocárdica.

Vinte do sexo masculino e 22 do feminino, com idades entre 10 meses e 15 anos (mediana de 1,3 anos), foram previamente submetidos ao exame clínico, laboratorial, eletro e vetocardiográfico, radiográfico de tórax, ecocardiográfico no módulo M, biplano e Doppler, radioisotópico (avaliação sincronizada das câmaras cardíacas—“Gated” e mapeamento miocárdico com gálio-67), estudo hemodinâmico e angiocardiográfico e biópsia endomiocárdica do ventrículo direito, conforme protocolo estabelecido na Divisão de Cardiologia Pediátrica do Instituto do Coração (In-Cor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo¹¹.

Os portadores de MA foram distribuídos alternadamente em quatro grupos, de acordo com a sua admissão no hospital e submetidos ao esquema terapêutico que se segue: grupo I—9 pacientes (controle) —medicação convencional (MC)—digital, diurético, vasodilatadores; grupo II—12 pacientes—MC + prednisona; grupo III—16 pacientes—MC + prednisona + azatioprina; grupo IV—13 pacientes—MC + prednisona + ciclosporina.

Para o grupo controle estabeleceu-se previamente prazo de seis meses para observação de eventual melhora; sendo que a ausência de modificações clínicas ou hemodinâmicas indicaria sua inclusão nos grupos III ou IV. Para os demais grupos o tempo de tratamento imunossupressor variou entre seis e 14 meses (média de 8,5 meses). A cada dois meses os pacientes eram submetidos ao exame clínico e aos não invasivos, considerando-se o término da imunossupressão quando da regressão dos sintomas e normalização ou melhora favorável da função ventricular: ocasião onde os pacientes foram também submetidos aos exames invasivos (estudo hemodinâmico e biópsia endomiocárdica).

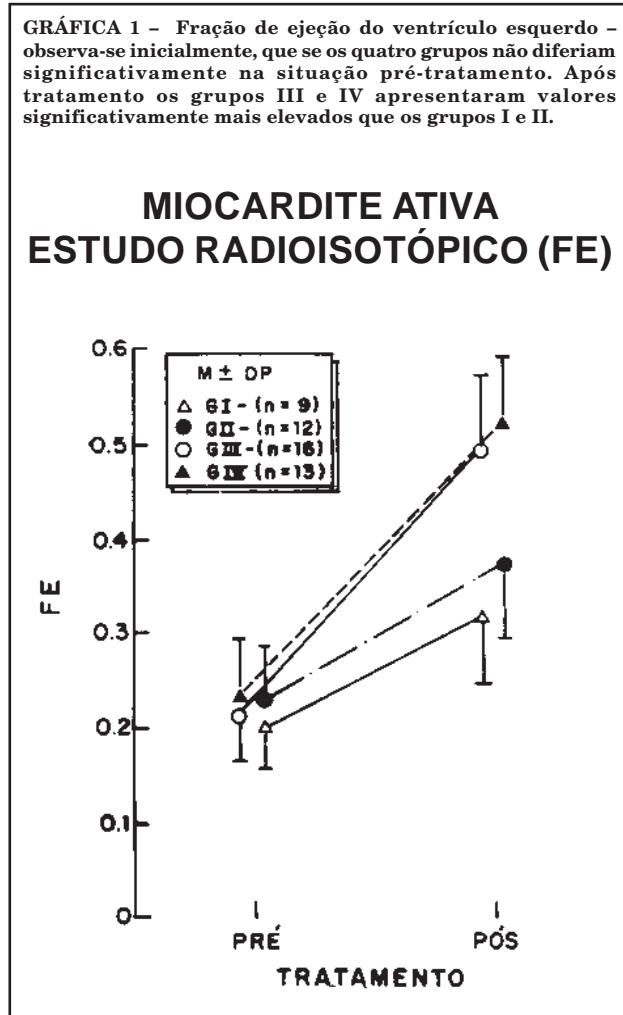
Os parâmetros estudados foram: 1) a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) obtida através do estudo radioisotópico (“Gated”); 2) índice cardíaco (IC) obtido através do estudo hemodinâmico; 3) pressão média do capilar pulmonar (PCP), obtida através do estudo hemodinâmico; 4) diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (DdVE), obtido através do estudo ecocardiográfico.

Todos os parâmetros foram obtidos pré e pós-tratamento, nos quatro grupos em estudo.

Os diversos parâmetros foram expressos em valores médios e desvios padrão. A comparação estatística entre os valores pré e pós-tratamento foi feita através do teste "t" de Student para amostras pareadas. O nível de significância estabelecido foi de 5%.

RESULTADOS

Os resultados obtidos constam da Tabela I e expressos nos gráficos 1, 2, 3 e 4.



A frequência cardíaca não diferiu estatisticamente quando comparadas as situações pré e pós-tratamento nos quatro grupos em estudo.

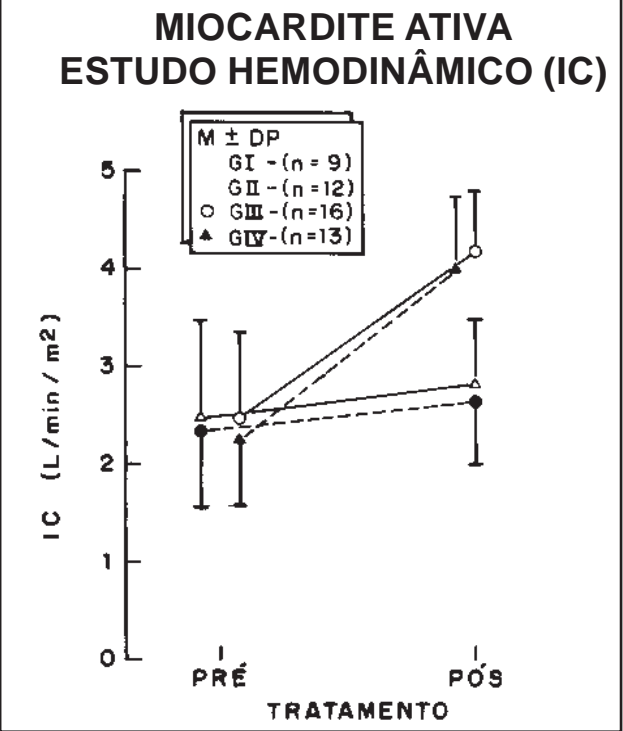
DISCUSSÃO

A miocardite ativa, embora seja uma entidade clínico-histológica atualmente bem caracterizada, sua incidência, patogenia e história natural permanecem ainda algo obscuro.

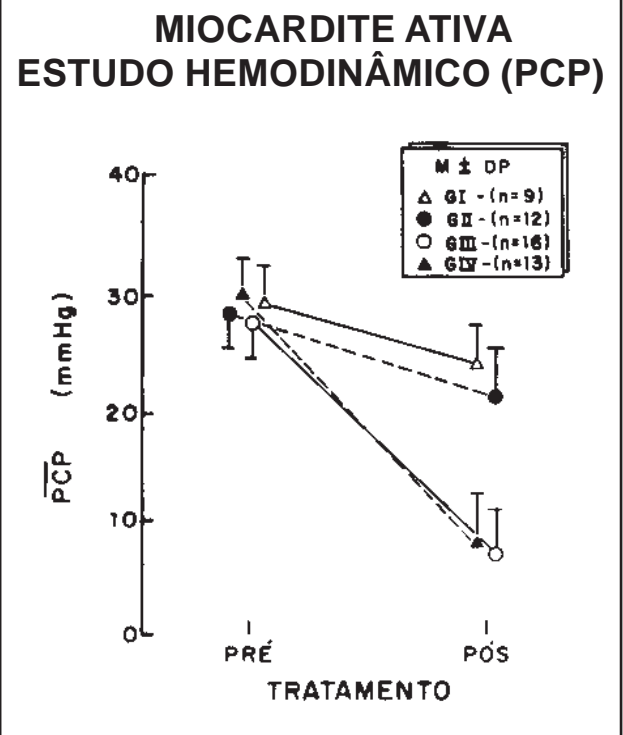
Com o advento da biópsia endomiocárdica e do mapeamento miocárdico com gálio-67, pode-se diagnosticar MA em pacientes que cursam com quadro

de miocardiopatia dilatada. Com os avanços no campo da virologia e imunologia, passou-se a estudar com

GRÁFICA 2 - Índice cardíaco - Os grupos III e IV apresentaram tendências a normalização deste parâmetro, diferindo significativamente dos grupos I e II

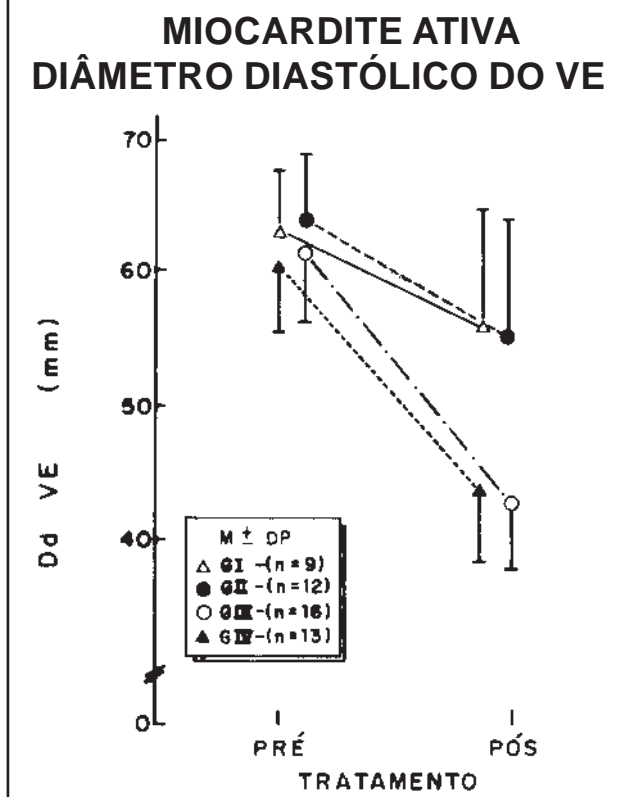


GRÁFICA 3 - Pressão média do capilar pulmonar - Observe-se diminuição estatisticamente significativa dos seus valores nos grupos III e IV após tratamento, fato não observado nos grupos I e II.



maior profundidade essa entidade nosológica e o emprego de drogas imunossupressoras abriu novas perspectivas no tratamento desta afecção.

GRÁFICA 4 - Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo - Observa-se que nos grupos III e IV os valores pós-tratamento diferiram significativamente da situação pré-tratamento. Nos grupos I e II os valores pré e pós-tratamento não diferiram na análise estatística.



As drogas imunossupressoras teriam por finalidade sustar a agressão imunitária ao miocárdio, reduzindo o processo inflamatório, conseqüentemente, melhorando a função ventricular. A contra-indicação refere-se durante as primeiras duas semanas do início da doença, onde a replicação viral estaria se processando no miocárdio. Contudo, sua indicação precípua

se faz nas crianças com miocardiopatia dilatada de evolução prolongada de importante repercussão clínica e hemodinâmica, onde a biópsia endomiocárdica e/ou mapeamento com gálio-67 evidenciam presença de inflamação.

Comparou-se, no presente estudo, parâmetros hemodinâmicos em quatro grupos de pacientes, pertencentes a uma população homogênea, para as finalidades propostas.

A escolha na utilização da droga imunossupressora ou sua associação baseou-se na ação da droga, frente aos mecanismos imunitários admitidos como envolvidos na patogenia da MA.

Os corticóides eram então as únicas drogas utilizadas no tratamento desta afecção, ainda que de maneira empírica. Atuam fundamentalmente como anti-inflamatórios, agindo também por linfólise, atingindo portanto, as células imunoativas, responsáveis pela agressão miocárdica.

A azatioprina é um análogo da purina, interferindo na síntese do DNA de células em proliferação, atinge predominantemente desta forma os linfócitos, que "desregulados" se multiplicam e agridem a célula cardíaca.

A ciclosporina é outro imunossupressor utilizado, cuja ação principal se faz pela inibição da ação da interleucina-2; sendo esta produzida por subpopulação de linfócitos T e responsável pela diferenciação de linfócitos T "helper" e citotóxicos, intimamente envolvidos na agressão e destruição de miócitos.

Desta forma, a associação da azatioprina ou ciclosporina com prednisona teria ação mais eficaz no bloqueio imunitário aos linfócitos T e conseqüente diminuição da agressão à célula miocárdica.

Observou-se que o grupo controle não diferiu do grupo tratado com prednisona, indicando pouca efetividade desta droga utilizada isoladamente, no tratamento. Por outro lado, a associação de azatioprina ou ciclosporina à prednisona, mostrou evidente melhora nos parâmetros hemodinâmicos estudados, quando comparados com a situação inicial. Esta melhora hemodinâmica pode ser atribuída a maior eficácia na associação das drogas em bloquear a agressão linfocitária e reduzir a inflamação miocárdica. Em-

TABELA I—Parâmetros hemodinâmicos obtidos antes e após tratamento, nos quatro grupos de pacientes estudados.

		FEVE	IC (L/min/m ²)	PCP (mmHg)	DdVE (mm)
Grupo I	pré	0,22 ± 0,09	2,70 ± 0,71	25,0 ± 7,4	52,0 ± 7,0
	pós	0,24 ± 0,09	2,90 ± 0,63	24,0 ± 6,8	50,0 ± 8,3
Grupo II	pré	0,21 ± 0,10	2,68 ± 0,68	23,0 ± 9,0	51,0 ± 9,0
	pós	0,27 ± 0,10	2,94 ± 0,50	23,0 ± 4,9	51,6 ± 6,4
Grupo III	Pré	0,21 ± 0,08	2,66 ± 0,70	23,0 ± 8,0	49,0 ± 10,0
	pós	0,55 ± 0,09*	4,20 ± 0,14*	9,0 ± 1,2*	29,0 ± 5,3*
Grupo IV	pré	0,21 ± 0,09	2,60 ± 0,70	25,0 ± 8,5	50,0 ± 9,1
	pós	0,53 ± 0,10*	4,00 ± 0,18*	8,2 ± 2,2*	31,0 ± 4,4*

* indicam que o parâmetro diferiu estatisticamente (p < 0,05) do parâmetro obtido no pré-tratamento.

bora nos grupos III e IV tenha-se observado sensível melhora nos parâmetros hemodinâmicos estudados, em alguns pacientes não se obteve normalização total. Pode-se explicar que embora a agressão linfocitária ao miócito e a inflamação pareçam ser os fatores mais importantes na gênese da disfunção ventricular haveriam outros, como a necrose celular e fibrose.

Conclui-se que a associação da azatioprina ou ciclosporina à prednisona proporcionou melhora significativa nos parâmetros hemodinâmicos estudados, quando comparados com os grupos de pacientes sem imunossupressor ou apenas com prednisona.

REFERÊNCIAS

1. Camargo PR, Mazzieri R, Snitcowsky R et al—Biópsia endomiocárdica e mapeamento miocárdico com gálio-67 no diagnóstico de miocardite ativa em crianças portadoras de miocardiopatia dilatada. *Arq Bras Cardiol*, 1990; 54: 27-31.
2. Huber SA, Job LP, Woodruff JF—Lysis of infected myofibers by coxsackie virus B-3 immune T-lymphocytes. *Am J Pathol*, 1980; 98: 681-94.
3. Ecksbin R, Mempez W, Bolte HD—Reduced suppressor cell activity in congestive cardiomyopathy and in myocarditis. *Circulation*, 1982; 65:1224-9.
4. Wong CY, Woodruff JJ, Woodruff JF—Generation of cytotoxic T-lymphocytes during Coxsackie B-3 infection. 2. Characterization of effector cell and demonstration of cytotoxicity against used infected myofibers. *J. Immunol.*, 1977; 118:1165-9.
5. Kereiakes DJ, Parmley WW—Myocarditis and cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1984; 108: 1318-26.
6. Fenoglio Jr JJ, Ursell PC, Kellog CF et al—Diagnosis and classification of myocarditis by endomyocardial biopsy. *N Engl J Med*. 1983; 308: 12-8.
7. Wilson FM, Miranda O, Chanson L et al—Residual pathologic changes following murine Coxsackie A and B myocarditis. *Am J Pathol*, 1969; 55: 253-65.
8. Mason JW, Billingham ME, Ricci DR—Treatment of acute inflammatory myocarditis assisted by endomyocardial biopsy. *Am J Cardiol*, 1980; 45: 1037-44.
9. Daly K, Richardson PJ, Olsen EGJ et al—Acute myocarditis. Role of histological and virological examination in the diagnosis and assessment of immunosuppressive treatment. *Br Heart J*. 1984; 51: 30-5.
10. Salvi A, Di Lenarda A, Dreas L et al—Immunosuppressive treatment in myocarditis. *Int J Cardiol*, 1989; 22: 329-38.
11. Camargo PR, Mazzieri R, Higuchi ML et al—Sistemática de investigação diagnóstica nas miocardiopatias congestivas no grupo pediátrico. *Arq Bras Cardiol*, 1985; 45 (supl. 1): 72.