

O Dilema do Tratamento das Miocardites

Edmundo Arteaga, Antonio Carlos Pereira Barretto, Charles Mady
São Paulo, SP

As miocardites, embora hoje bem caracterizadas do ponto de vista anatomopatológico, têm muito dos seus aspectos clínicos ainda não bem definidos. É doença que, atingindo pessoas saudáveis, pode levar rapidamente à deterioração da função cardíaca tornando-as cardiopatas graves. Torna-se freqüentemente para o clínico, um gerador de angústia, pois incide mais comumente em crianças e adultos jovens, pessoas com expectativa de futuro produtivo que, repentinamente, se tornam inválidas. Os quadros de miocardite, algumas vezes chegam a ser dramáticos, fazendo seus portadores passarem de esportistas a pacientes sintomáticos em repouso, em tempo curto, o que faz sua aceitação fato complexo. Por outro lado, além do aspecto de sintomatologia, a lesão miocárdica com deterioração da função cardíaca modifica significativamente o prognóstico da doença, deixando seus portadores sob risco de morte súbita ou por falência cardíaca.

O tratamento das miocardites, desde seu reconhecimento como uma entidade definida, vem sendo objeto de inúmeras controvérsias. Como doença com substrato inflamatório preponderante, a possibilidade de intervenção nesta inflamação vem sendo objeto das discussões terapêuticas atuais. Parece lógico que, sendo os quadros clínicos desencadeados pela agressão miocárdica por processo inflamatório, o controle desta inflamação modifique sua evolução.

Miocardite é diagnóstico diferencial em indivíduos com insuficiência cardíaca congestiva, arritmias ou precordialgia, especialmente nas de começo recente, na ausência de doença arterial coronária, valvopatia, hipertensão arterial ou doença sistêmica que possa comprometer a função miocárdica. Este diagnóstico pode ter implicações terapêuticas e prognósticas. A confirmação diagnóstica é baseada nos achados histológicos. A miocardite foi definida por Olsen ¹, em 1983 como "a presença de células inflamatórias no miocárdio com evidência de agressão às fibras, sem necrose seqüencial de fibras concomitantemente".

Existe grande discrepância entre a suspeita clínica de miocardite e sua confirmação histológica. Estudos que compararam os sintomas, sinais e a função ventricular

avaliada por vários métodos complementares com os achados histológicos em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, mostraram correlação de apenas 17 a 29% ^{2,3}. Por isso, o diagnóstico deve ser feito através da biópsia endomiocárdica do ventrículo direito. Temos utilizado para triagem, a cintilografia cardíaca com gálio⁶⁷. No entanto, encontramos concordância deste exame com o achado histológico em 1/3 dos pacientes, abaixo do encontrado por outros autores que é de 58% ⁴, mas, vale ressaltar que nos casos com miocardite mais acentuada (moderada ou intensa), a concordância é maior.

A incidência de miocardite é muito variável nos relatos da literatura. Em estudo necroscópico de rotina varia de 4 a 10% ^{5,6}. Em indivíduos jovens com morte súbita oscila entre 17 e 21% ^{3,6}. Através da biópsia endomiocárdica é observada em 6 a 63% ^{2,3,8,9} dos pacientes com cardiomiopatia dilatada e em 15 a 22% dos pacientes com arritmia ventricular sem sinais de cardiopatia ¹⁰. Recentemente Mason e col ^{apud 11}, em estudo multicêntrico, seguindo critérios rígidos de diagnóstico histológico (critérios de Dallas) observaram miocardite em apenas 9,4% de um total de 2.224 casos com quadro clínico de insuficiência cardíaca congestiva.

A causa mais comum de miocardite é a viral, sendo o *Coxsackie* tipo B o responsável em 41% de 228 casos com suspeita clínica confirmados por sorologia ^{12,13}. Outros estudos ^{3,13-16}, mostraram que, de 165 pacientes infectados pelo mesmo vírus, 13% desenvolveram cardiomiopatia dilatada a longo prazo. Provas experimentais realizadas em camundongos mostraram ^{3,15-18}: a) que as respostas imune, humoral e principalmente a celular estão alteradas. Haveria defeito na função supressora celular, que resulta em agressão linfocitária às fibras miocárdicas; b) déficit na função ou atividade dos linfócitos *natural killer*; c) o vírus no miocárdio estimula a formação de colágeno tipos I e III. A infecção pelo vírus *Coxsackie* B é mais freqüente em adolescentes e mulheres jovens, sendo que a gravidez e o estado pós-parto parecem predispor ao comprometimento do coração ¹⁹.

Outros fatores conhecidos que favorecem ou acentuam o grau do comprometimento cardíaco são o exercício, a desnutrição, a hipóxia e drogas como a prednisona, ciclofosfamida e a radiação ionizante.

Desta forma, há uma fase inicial de agressão viral direta ao miocárdio que dura no máximo 1 a 2 semanas. Após esta fase o indivíduo evolui geralmente para cura. No entanto, como resultado das alterações do sistema imunológico, o paciente pode evoluir para cardiomiopatia dilatada ou falecer em conseqüência da auto-agressão. Estes pacientes seriam candidatos a tratamento com dro-

gas imunossupressoras, numa tentativa de se controlar o processo auto-imune. O tratamento imunossupressor visa o bloqueio à proliferação dos linfócitos T citolíticos com interrupção do processo inflamatório e lise das fibras miocárdicas.

As drogas mais utilizadas são; 1) azatioprina, que é metabolizada no fígado, originando a 6-mercaptopurina, que age como falsa purina, interferindo na síntese de ácidos nucleicos (DNA e RNA), prevenindo a proliferação de células T e B; 2) corticóide, que tem ação anti-inflamatória, favorece a rápida lise do linfócito e diminui a secreção de interleucina I pelo macrófago, a qual participa estimulando os linfócitos *T Helper* e a produção de interleucina II; 3) ciclosporina - deprime a secreção de interleucina II pelo linfócito *T Helper*. Esta substância leva à estimulação do linfócito T citolítico e do próprio linfócito *T Helper*.

Existem relatos de casos a partir de 1953²⁰, em que medicação imunossupressora foi utilizada em crianças com quadro de insuficiência cardíaca congestiva, precedido de quadro infeccioso viral, com melhora clínica significativa. Em nenhum deles foi feita confirmação histológica de miocardite. Em 1980, Mason e col⁸ publicaram o 1º trabalho em que, 10 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e miocardite confirmada pela biópsia endomiocárdica, receberam azatioprina e prednisona, mostrando melhora clínica e histológica. Um paciente apresentou piora após suspensão da imunossupressão, foi rebiopsiado, tendo sido encontrado infiltrado inflamatório. Reintroduzida a medicação, houve melhora clínica e regressão do infiltrado inflamatório (tab. I).

Desde este trabalho pioneiro, vários outros²¹⁻²⁷ passaram a utilizar esquema imunossupressor para tratamento da miocardite, com resultados não homogêneos (tab. I). Por outro lado, outros pesquisadores²⁸ descreveram melhora espontânea em 48% dos casos com miocardite que não receberam tratamento imunossupressor.

Latham e col²⁹ publicaram, em 1989, o 1º trabalho randomizado com um grupo de 23 pacientes que receberam apenas prednisona durante 3 meses, tendo observado que houve regressão histológica em todos os pacien-

tes após 3 meses. A sobrevida foi melhor no grupo que não recebeu imunossupressão. Observaram também que os pacientes com função diastólica do ventrículo direito normal tiveram sobrevida de 95% em 24 meses contra 47% daqueles com a função diastólica deprimida.

A partir de 1985 iniciamos, no InCor, protocolo com o objetivo de avaliar se a associação de prednisona e azatioprina melhorava a função ventricular e se modificava a sobrevida de indivíduos com miocardite. Estudamos 102 pacientes com diagnóstico clínico de miocardiopatia dilatada, que foram submetidos a biópsia endomiocárdica do ventrículo direito, tendo sido observada miocardite em 51, dos quais 10 receberam prednisona (1mg/kg/dia) e azatioprina (1mg/kg/dia) durante 6 meses, além da medicação convencional de digital, diuréticos e inibidores da enzima de conversão. Além da avaliação clínica subjetiva, realizou-se análise quantitativa da função miocárdica pelo índice cardiotorácico obtido do estudo radiológico de tórax, da fração de ejeção do ventrículo esquerdo obtida através do ecocardiograma e estudo radioisotópico. Não se observou diferença clínica ou funcional entre o grupo tratado e o não tratado com drogas imunossupressoras, apesar de ter ocorrido regressão histológica em 63% dos casos. No entanto, a mortalidade foi maior no grupo que recebeu prednisona e azatioprina, devido às complicações delas decorrentes (tab. I).

Desde a publicação de nossa experiência em 1990³⁰, deixamos de utilizar rotineiramente a terapêutica imunossupressora nos casos de miocardite, assim como deixamos de indicar biópsia endomiocárdica, nos casos com suspeita de miocardite.

Em 1989, sob coordenação de Mason e col^{apud 11}, iniciou-se estudo multicêntrico em 24 centros dos Estados Unidos da América e, em um, do Canadá, para se averiguar se a imunossupressão melhora o prognóstico dos pacientes com miocardite. Os resultados preliminares foram apresentados na reunião do *American College of Cardiology*, realizada em Dallas, em abril de 1992.

O critério de inclusão foi insuficiência cardíaca congestiva sem causa aparente, com fração de ejeção menor que 45% e com história de menos que 2 anos de duração. Foram selecionados 2224 pacientes com diagnóstico clínico de miocardite. Destes, apenas 209 (9,4%) tiveram confirmação histológica e 111 foram randomizados e incluídos no protocolo, sendo que 64 receberam imunossupressão: 16 azatioprina e prednisona e 48 prednisona e ciclosporina. Os outros 47 receberam apenas a medicação convencional. O trabalho mostra que a incidência de miocardite, desde que utilizados critérios rígidos, é bem menor que a relatada até o momento e que não houve diferença significativa, clínica ou funcional, entre o grupo tratado e o não tratado. Muitos pacientes apresentaram regressão e melhora clínica espontânea.

Passada mais de uma década em que diversos estudos foram feitos, culminando com o estudo multicêntrico

Tabela I - Terapêutica imunossupressora na miocardite

| Autores | Droga | Nº | Melhora | Óbito |
|---------------------------------|-------|----|---------|-------|
| Mason e col (Stanford 1980) | P+A | 10 | 50% | 20% |
| Weiss e col (Columbia, NY 1982) | P+A | 13 | 54% | - |
| Daly e col (London 1984) | P+A | 9 | 77% | - |
| Vignola e col (Miami 1984) | P+A | 6 | 83% | - |
| Zee-Cheng e col (St.Louis 1984) | P+A | 11 | 45% | 27% |
| Dec e col (Boston 1984) | P+A | 9 | 44% | 33% |
| Hosenpud e col (Portland 1985) | P+A | 6 | 0% | - |
| Dec e col (Boston 1988) | P+A | 20 | 58% | 16% |
| INCOR (1990) | P+A | 10 | 60% | 30% |

P- prednisona; A- azatioprina

coordenado por Mason⁸, conclui-se que o emprego de medicação imunossupressora em portadores de miocardite não traz benefício clínico significativo, podendo, ainda, levar a complicações importantes. Por outro lado, a incidência de miocardite não é tão freqüente, especialmente quando se utilizam critérios rígidos no seu diagnóstico. Não podemos esquecer da possibilidade de regressão e melhora espontânea observada, na mesma proporção, entre pacientes tratados ou não¹¹. Esta regressão espontânea também tem sido observada em nossa experiência, algumas vezes após longo período de seguimento.

Desta forma, atualmente propomos tratamento clínico com as drogas convencionais para pacientes jovens com insuficiência cardíaca congestiva de início recente, em observando a resposta após 1 mês. Não havendo melhora ou estabilização do quadro, indicamos estudo cintiográfico com gálio⁶⁷, utilizando a captação como exame para identificar processos inflamatórios mais intensos. Nos casos positivos (moderado ou intenso) propomos a biópsia para caracterização da miocardite. Nos casos sem melhora clínica com a terapêutica convencional, propomos a terapêutica imunossupressora. Importante ressaltar que desde esta proposição, há 2 anos, não encontramos nenhum caso com estas características. A grande maioria não apresentou processo inflamatório que justificasse a piora clínica e indicasse a terapêutica imunossupressora.

Esta observação é diferente da descrita para crianças, quando a experiência de nossa instituição vem demonstrando benefício com a terapêutica imunossupressora nos casos com processo inflamatório ativo³¹. Assim, parece que a diferente forma de resposta em crianças (mais lábeis) e adultos, caracteriza dois quadros distintos. Em crianças encontramos mais freqüentemente a verdadeira miocardite, que deve ser tratada, e nos adultos, embora o quadro de início recente sugira o diagnóstico de miocardite, na maioria das vezes trata-se de descompensação cardíaca por outras causas e que, por sua relativa falta de história, nos faz pensar em processo agudo. Trata-se, na verdade, de quadro crônico, em geral não relacionado a processo inflamatório.

Os dados de nossa experiência parecem estar de acordo com os mais recentes dados sobre disfunção ventricular, que vêm demonstrando que comprometimento miocárdico assintomático é fato mais freqüente do que usualmente pensamos. Estes dados nos alertam para a possibilidade de que miocardite embora possa ser uma das causas da disfunção ventricular, é causa pouco freqüente e de conduta não definida.

Referências

1. Olsen EGJ - Myocarditis - a case of mistaken identity? Br Heart J 1983; 50: 303-11.
2. Nippoldt TB, Edwards W, Holmes DR et al - Right ventricular endomyocardial biopsy. Clinicopathologic correlates in 100 consecutive patients. Mayo Clin Proc 1982; 57: 407.
3. Kereiakes DJ, Parmley WW - Myocarditis and cardiomyopathy. Am Heart J 1984; 108: 1318-26.
4. Strain JE, Fine E, Grose RM et al - Comparison of myocardial biopsy and gallium-67 imaging for diagnostic myocarditis. Circulation 1983; 68(suppl 111): 208.
5. Saphir O - Myocarditis: A general review with an analysis of two hundred and forty cases. Arch Pathol 1942; 33: 88.
6. Stevens PJ, Underwood KE - Occurrence and significance of myocarditis in trauma. Aerospace Med 1970; 41: 776.
7. Kunkel B, Lapp H, Kober G et al - Lightmicroscopic evaluation of myocardial biopsies. In: Kaltenbach M, Loogen F, Olsen EGJ (ed) - Cardiomyopathy and Myocardial Biopsy. New York: Springer-Verlag 1978; 271.
8. Mason JW, Billingham MB, Ricci DR - Treatment of acute inflammatory myocarditis assisted by endomyocardial biopsy. Am J Cardiol 1980; 45: 1037-44.
9. Zee-Cheng CS, Tsai CC, Palmer DC et al - High incidence of myocarditis by endomyocardial biopsy in patients with idiopathic congestive cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1984; 3: 63-70.
10. Strain JE, Grose RM, Factor SM et al - Results of endomyocardial biopsy in patients with spontaneous ventricular tachycardia but without apparent structural heart disease. Circulation 1983; 68: 1171.
11. Davies MJ, Ward DE - How can myocarditis be diagnosed and should it be treated? Br Heart J 1992; 68: 346-7.
12. Daly K, Richardson PJ, Olsen EGJ et al - Acute myocarditis. Role of histological and serological examination in the diagnosis and assessment of immunosuppressive treatment. Br Heart J 1984; 51: 30-5.
13. Sainani G, Dekate M, Rao CP - Heart disease caused by coxsackie virus B infection. Br Heart J 1975; 37: 819.
14. Kitaura Y, Morita H - Secondary myocardial disease. Virus myocarditis and cardiomyopathy. Jpn Circ J 1979; 43: 1017.
15. Eckstein R, Menpel W, Bolt WD - Reduced suppressor cell activity in congestive cardiomyopathy and myocarditis. Circulation 1982; 65: 1224-9.
16. Wilson FM, Miranda Q, Chason J et al - Residual pathologic changes following murine coxsackie A and B myocarditis. Am J Pathol 1969; 55: 253.
17. Woodruff JF, Woodruff JJ - Involvement of T-lymphocytes in the pathogenesis of coxsackie virus B3 heart disease. J Immunol 1974; 113: 1726.
18. Fowles RE, Bieber CP, Stinson EB - Defective in vitro suppressor cell function in idiopathic congestive cardiomyopathy. Circulation 1979; 59: 483.
19. Melvin KR, Richardson PJ, Olsen EGJ et al - Peripartum cardiomyopathy due to myocarditis. N Engl J Med 1982; 307: 731.
20. Garrison RF, Swisher RC - Myocarditis of unknown etiology (Fielder's) treated with ACTH. Report of a case in 7-year-old with improvement. J Pediatr 1953; 42: 591-9.
21. Weiss MB, Ursell PC, Escala E et al - Immunosuppression therapy in chronic forms of myocarditis. Circulation 1982; 66(II): 215.
22. 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.
23. 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.
24. 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; 4: 812-9.
25. Dec W, Palacios I, Fallon JT et al - Active myocarditis in the spectrum of acute dilated cardiomyopathies. Clinical features, histological correlates and clinical outcome. N Engl J Med 1985; 312: 885-90.
26. Dec WG, Fallon JT, Southern JF et al - Relation between histological findings on early repeat right ventricular biopsy and ventricular function in patients with myocarditis. Br Heart J 1988; 60: 332-7.
27. 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.
28. O'Connell JB - The role of myocarditis in end-stage dilated cardiomyopathy. Texas Heart Inst J 1987; 14: 268-73.
29. 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.
30. Arteaga-Fernández E, Pereira-Barretto AC, Mady C et al - Miocardite linfocitária. Resposta ao tratamento com drogas imunossupressoras. Arq Bras Cardiol 1990; 55: 161-5.
31. 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.