

Artigos de Revisão

ATUALIZAÇÃO EM MIOCARDITES

MYOCARDITIDES UPDATE

ESTÉVÃO LANNA FIGUEIREDO* BRUNNO DE AMÉRIO NEY** FIDEL CASTRO ALVES DE MEIRA** HEIGLER VINÍCIUS FRANCO ZACARIAS LEITE** RAPHAEL CRUZ MOURÃO** TEÓFILO EDUARDO DE ABREU PIRES**

RESUMO

As miocardites (inflamações do músculo cardíaco, podendo envolver os miócitos, o interstício, estruturas vasculares e/ou o pericárdio) são importantes causas de morte súbita e inesperada em adultos com menos de 40 anos de idade e atletas jovens. Têm etiologia diversa, incluindo vírus, bactérias, protozoários, drogas e doenças sistêmicas. Sua fisiopatologia envolve a ativação prolongada das imunidades celular e humoral. Seu curso geralmente é assintomático ou insidioso, havendo considerável dificuldade no estabelecimento do diagnóstico, devido à inespecificidade de seu quadro clínico e à baixa sensibilidade dos exames complementares. O tratamento é basicamente suportivo e direcionado às possíveis complicações ou às causas de base. Possuem prognóstico variável, dependendo da causa-base, sendo pior nas doenças sistêmicas e na infecção pelo HIV.

Palavras-chave: Miocardite/epidemiologia; Miocardite/diagnóstico; Miocardite/quimioterapia.

EPIDEMIOLOGIA

As miocardites são definidas clinicamente como inflamações do músculo cardíaco, podendo envolver os miócitos, o interstício, estruturas vasculares e/ou o pericárdio^{1,2}.

A miocardite é doença insidiosa que, geralmente, é assintomática. Estudos *post mortem* sugerem que a miocardite é importante causa de morte súbita e inesperada, aproximadamente 20% dos casos, em adultos com menos de 40 anos de idade e atletas jovens, apesar de ser mais freqüente em crianças. Outros estudos têm identificado inflamações no miocárdio de 1% a 9% das necropsias.²

As estatísticas nem sempre são confiáveis, entre outros fatores pela dificuldade em se diagnosticar corretamente essa entidade. Para tentar uniformizar o diagnóstico foram criados os critérios histológicos de Dallas (Tabela 1), que provavelmente subestimam a real incidência das miocardites, já que o grau de variabilidade intra-observador é grande. Na verdade, menos de 10% dos pacientes nos quais há suspeita clínica de miocardites têm biópsias positivas por esta classificação histológica². Pelos critérios histológicos de Dallas existe miocardite, seguramente, quando são encontrados infiltrado linfocitário e miocitólise. O diagnóstico é duvidoso quando somente o infiltrado linfocitário está presente e a biópsia endomiocárdica é considerada negativa para miocardite se nenhuma dessas alterações for observada.

Embora, freqüentemente, muitos casos de miocardite permaneçam sem etiologia definida, vários agentes infecciosos (vírus, bactérias, protozoários e até larvas), doenças

sistêmicas, drogas e toxinas são causas conhecidas desta afecção (Quadro 1).

Quadro 1 - Etiologias da miocardite

Infecciosas	Imunológicas	Tóxicas
Coxsackievírus	Doença de Chagas	Antracíclicos
HIV	Sarcoidose	(doxorubicina)
Adenovírus	Esclerodermia	Etanol
Enterovírus	Lupus eritematoso sistêmico	Cocaína
<i>Trypanosoma cruzi</i>		
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>		

Fonte: SAME/PSM

Entre os agentes infecciosos destacam-se os vírus. Por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR), genomas virais são detectados em menos de 20% dos pacientes com quadro clínico de miocardite e de 10% a 34% daqueles com miocardiopatias dilatadas. Os vírus específicos mais comumente associados à patogênese das miocardites em adultos são os adenovírus, coxsackievírus e os enterovírus. O vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) causa miocardite em 46% a 52% dos pacientes com AIDS^{3,4}. Mais raramente, o citomegalovírus, o vírus da hepatite C e o vírus da dengue podem causar lesões miocárdicas.

Infeções bacterianas são menos freqüentemente associadas às miocardites em pacientes imunocompetentes. A miocardite mais comum em todo o mundo é a chagásica.

Várias drogas provocam inflamação no miocárdio, tanto por efeito tóxico direto no miócito quanto por mecanismos imunológicos. Uma das mais freqüentes é a produzida pelo agente antitumoral doxorubicina. A cocaína é uma droga que, cada vez mais, tem sido associada a disfunções agudas do coração, possivelmente por seus potentes efeitos vasoconstritores. Deve ser lembrado, ainda, o álcool, de grande consumo social e importante causador de miocardite².

*Especialista em Clínica Médica (Sociedade Brasileira Clínica Médica) e Cardiologia (Sociedade Brasileira Cardiologia), mestrando em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina / UFMG, cardiologista dos Hospitais Governador Israel Pinheiro (IPSEMG), Mater Dei e Felício Rocho

**Acadêmicos do curso de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Realizado na Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte/MG

Endereço para Correspondência

Rua Ceará, 195, sala 701, Bairro Santa Efigênia, CEP: 30150-

310, Belo Horizonte/MG.

E-mail: estevao@cardiol.br

Data de submissão: 23/10/03

Data de aprovação: 04/11/04

FISIOPATOLOGIA

Os conhecimentos sobre a fisiopatologia das miocardites advêm, em grande parte, de estudos com camundongos (Figura 1). Estes são infectados por vírus cardiotróficos, como os coxsakievírus. Esses microorganismos replicam-se no citoplasma dos miócitos, causando necrose, e são fagocitados por macrófagos, numa primeira fase, podendo levar à morte em quatro dias. Em alguns camundongos, a fase inicial não-inflamatória não é imediatamente letal e é seguida por miocardite significativa entre quatro e 14 dias de infecção. Essa segunda fase da infecção viral é caracterizada por infiltrado inflamatório, incluindo células *natural killer* e macrófagos, com a subsequente expressão de citocinas pró-inflamatórias².

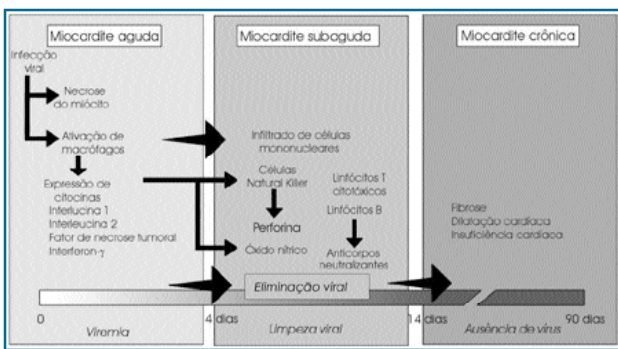


Figura 1 - Linha de tempo da miocardite viral experimental em ratos
 Fonte: Adaptado de Feldman & McNamara (2000).

A ativação dos macrófagos provavelmente resulta da liberação de partículas virais no interstício, e de interferon-g pelas células *natural killer*. As citocinas pró-inflamatórias têm importantes papéis no desenvolvimento de inflamação crônica. O fator de necrose tumoral ativa células endoteliais, recruta células inflamatórias e exerce significativo efeito inotrópico negativo. Mas, em contrapartida, é importante para a eliminação das partículas virais. Os interferons combatem a proliferação dos vírus, o que também é realizado por imunidade celular (infiltrados de células T antígeno-específicas, linfócitos *T-helper* CD4 e CD8, anticorpos antivirais)².

Apesar de as respostas imunes normalmente funcionarem para eliminar os vírus e permitirem a cicatrização, em muitos casos da infecção do miocárdio, elas provocam ainda mais lesões aos miócitos e ativação imunológica agressiva.

Estudos recentes identificaram vários achados em pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática que suportam a hipótese infecciosa-imune dos estudos animais. Há um desequilíbrio entre células *T-helper* e citotóxicas, uma superexpressão de complexos de histocompatibilidade e produção aumentada de auto-anticorpos no soro. Idade, exercício físico, desnutrição, gravidez, puerpério, alcoolis-

mo, uso de corticosteróides e hipoxemia são condições relacionadas à miocardite. Alguns autores sugerem que, além da exposição a estes vários fatores, é necessário que os pacientes tenham predisposição genética para desenvolverem miocardite e, subsequentemente, dilatação miocárdica².

DIAGNÓSTICO

O quadro clínico é bastante variado, incluindo pacientes assintomáticos com alterações eletrocardiográficas, pacientes com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e grave disfunção ventricular esquerda, com ou sem dilatação cardíaca. Os pacientes podem se apresentar com história de quadro gripal recente, acompanhado por febre, mal-estar e artralgia. Achados laboratoriais comuns são leucocitose, elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS), eosinofilia e aumento dos marcadores séricos de necrose miocárdica. O eletrocardiograma pode revelar arritmias ventriculares, bloqueios cardíacos e pode simular alterações do infarto agudo do miocárdio ou da pericardite^{1,2}.

A presença de taquicardia é usual, sendo às vezes desproporcional ao grau de elevação da temperatura corporal. A primeira bulha cardíaca freqüentemente é abafada e pode haver terceira bulha. Um sopro sistólico apical, transitório, pode aparecer, mas é rara a ocorrência de sopros diastólicos¹.

A biópsia endomiocárdica permanece como o padrão-ouro para o diagnóstico de miocardite, apesar de sua limitada especificidade e sensibilidade. Mas o diagnóstico não deve se basear no quadro histológico isoladamente, devendo-se pesquisar a presença de marcadores auto-imunes e estudos de histocompatibilidade^{1,2}.

A fração miocárdica da creatinofosfoquinase (CKMB) freqüentemente se eleva, assim como as troponinas T e I, como evidências de lesão miocárdica com alta sensibilidade, sendo úteis na investigação de casos suspeitos.

Pelo fato de os pacientes com doenças imunológicas sistêmicas (lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite e esclerodermia) poderem se apresentar com miocardite, deve-se dosar a VHS e testes reumatológicos em pacientes com insuficiência cardíaca inexplicável e sinais e sintomas de acometimento do tecido conjuntivo. Esses pacientes têm, tipicamente, um ventrículo hipofuncionante, mas de tamanho normal, além de dispnéia e hipóxia de esforço, que são desproporcionais ao grau de disfunção cardíaca^{1,2}.

Estudos recentes sugerem que a pesquisa de genomas virais pela PCR, em biópsias endomiocárdicas, pode fornecer informações importantes quanto ao diagnóstico e prognóstico das miocardites, além de poder diferenciar suas causas virais e auto-imunes. Por exemplo, a persistência de RNA de enterovírus em pacientes com miocardiopatia dilatada é forte fator de pior prognóstico³.

Várias abordagens não-invasivas são usadas para identificar pacientes com miocardite. Cintilografia antimiosina pode identificar inflamação miocárdica na ausência de

evidências histológicas, evidenciando especificidade superior, mas sensibilidade inferior às análises imuno-histológicas. A ressonância nuclear magnética e o ecocardiograma digital também podem localizar e estimar a extensão da inflamação em pacientes com quadro presumível de miocardite. O diagnóstico desta afecção é dependente, em grande parte, da suspeita clínica^{1,2}.

Estudos recentes descrevem pacientes com miocardite aguda mascarando quadro de infarto agudo do miocárdio. Geralmente são jovens e sem fatores de risco para doença coronariana, juntamente com sinais, sintomas e alterações eletrocardiográficas consistentes com isquemia miocárdica ou infarto. O diagnóstico correto, nestes casos, inclui o cateterismo cardíaco².

TRATAMENTO

Cuidados suportivos são as primeiras medidas a serem tomadas na terapêutica dos pacientes com miocardite. Aqueles pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca devem ser internados para receberem terapêutica farmacológica adequada, sob monitorização. A digoxina aumenta a expressão de citocinas pró-inflamatórias e a mortalidade em modelo animal de miocardite viral, devendo ser prescrita com muita cautela e somente em baixas doses².

Em pacientes com sintomas de descompensação cardíaca grave, pode ser necessário o emprego de drogas inotrópicas endovenosas ou de dispositivos de assistência ventricular, bem como o implante de desfibriladores, na presença de arritmias ventriculares graves. O repouso absoluto no leito deve ser encorajado na fase de viremia, e deve-se evitar, ao máximo, o uso de drogas pouco necessárias, para se reduzir as chances de miocardite alérgica^{1,2,5}.

Apesar de a fisiopatologia da miocardite envolver a ativação prolongada das imunidades celular e humoral, o uso de imunossupressores não é preconizado rotineiramente, exceto nos casos de doença auto-imune sistêmica. Tal medida se apóia no fato de a resolução histológica da inflamação miocárdica não se correlacionar com a melhora da função ventricular. Além disso, a incidência de melhora espontânea no desempenho funcional do ventrículo esquerdo é significativa².

A evolução dos pacientes com miocardite é bastante variável. Alguns estudos recentes têm sugerido que, paradoxalmente ao que poderia ser esperado, aqueles pacientes que se apresentam com quadro clínico de miocardite fulminante (mais sintomáticos e gravemente debilitados) e que são adequadamente tratados apresentam evolução mais favorável em relação àqueles que se apresentam com a forma aguda ou subaguda^{6,7}. O prognóstico é variável, dependendo da causa base, sendo pior nas doenças sistêmicas e na infecção pelo HIV⁶.

A freqüente associação de miocardites com infecção por vírus tem levantado a hipótese de que as terapias e

vacinas antivirais poderiam ser úteis no seu tratamento. Ainda não há conclusões definitivas a esse respeito^{2,6,7}.

CONCLUSÕES

Embora as miocardites sejam reconhecidas há dois séculos, seu curso insidioso, a baixa sensibilidade dos métodos diagnósticos e a complexidade da resposta imune dificultam o desenvolvimento de estratégias terapêuticas. Novas opções de tratamento compreendem os antivirais, vacinas e aparelhos de suporte hemodinâmico. A recente descoberta das bases genéticas da doença cardíaca imunológica pode fornecer pistas importantes para a compreensão e tratamento desta entidade.

ABSTRACT

Myocarditis are defined as inflammation of the cardiac muscle, which may involve the myocyte, the interstitium, the vascular structures and/or the pericardium. They are important causes of sudden and unexpected death in adults and in young athletes. There are many known etiologies for myocarditis, including virus, bacteria, protozoan, drugs and systemic diseases. Its pathophysiology involves the continuum activation of humoral and cellular immunity. The course of the disease usually is asymptomatic or insidious, clinical manifestations are quite non-specific and complementary exams show poor sensibility and specificity, making diagnosis difficult. Treatment is basically supportive and addressed to the possible complications or its causes. The prognosis is somewhat variable, depending on the underlying cause, being worse in systemic diseases and in HIV infections.

Key-words: Myocarditis/epidemiology, Myocarditis/diagnosis; Myocarditis/drug therapy.

REFERÊNCIAS

1. Wynne J, Braunwald E. The cardiomyopathies and myocarditis. In: Braunwald E, Editor. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p.1404-63.
2. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. N Engl J Med 2000; 343 (9):1388-96.
3. McCarthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, Baughman KL. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. N Engl J Med 2000; 342 (9): 690-5.
4. Karliner JS. Fulminant myocarditis. N Engl J Med 2000;342(9):734-5.
5. Barbaro G, Di Lorenzo G, Grisorio B, Barbarini G. Incidence of dilated cardiomyopathy and detection of HIV in myocardial cells of HIV-positive patients. N Engl J Med 1998; 339(16):1093-9.
6. Lipshultz SE. Dilated cardiomyopathy in HIV-infected patients. N Engl J Med 1998; 339(16):1153-4.
7. Liu PP, Mason JW. Advances in understanding of myocarditis. Circulation 2001;104:1076-82.