

ATUALIZAÇÃO DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA DA MIOCARDITE

Marcelo W. Montera

A miocardite se caracteriza pela presença de resposta inflamatória, freqüente em decorrência de uma agressão infecciosa. Em conjunto com a miocardite, o processo inflamatório pode vir a acometer outras estruturas do coração, ocasionando pericardite ou vasculite coronariana.

O agente agressor mais freqüente é o infeccioso, mas a miocardite pode também ser secundária a agressões pelo sistema imunológico, como na miocardite periparto, por radioterapia ou quimioterapia. Dentre os agentes infecciosos mais comuns estão os vírus, principalmente os enterovírus. Dentre estes, o coxsackie tipo B é o mais comum, sendo responsável por cerca de 50% dos casos.

A miocardite secundária à agressão viral tem bem definidas três fases distintas de agressão e resposta inflamatória. A primeira fase se caracteriza pela presença de viremia com infecção viral miocárdica. Nesta etapa temos a invasão dos cardiomiócitos pelo vírus, promovendo agressão direta e ativação do sistema local de defesa, mediada pelos macrófagos e linfócitos teciduais locais, os chamados T Killer. Esta ativação celular local promove aumento na expressão de RNA de citocinas, como fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), Interleucina – 1 (IL-1), e Interferon Gama (IFN-g).¹⁻⁵

Estas citocinas exercem efeitos benéficos em promover o clearance viral nos cardiomiócitos e deletérios, por ocasionarem depressão da contratatura do cardiomiócito. Associada a esta frente de defesa imunológica inicial contra a presença viral, temos aumento nos níveis de anticorpos neutralizantes e de macrófagos, entre o sétimo e o décimo quarto dia da infecção viral, que exercem importante papel na eliminação viral do miocárdio.⁶⁻⁷

Nesta fase inicial da miocardite, o uso de prednisona está associado com aumento do título viral e redução dos níveis de anticorpos⁶, o que demonstra a importância do seu reconhecimento na prática clínica. Outros mediadores, como as perfurinas, são liberados pelos linfócitos, com o objetivo de eliminar o vírus e acabam por agredir o cardiomiócito. O pico da fase 1 encontra-se entre o quinto e o sétimo dia de evolução da doença.^{6, 8, 1,9}

Na fase 2, temos a ativação da resposta imune celular em decorrência da exposição dos peptídeos virais na superfície do cardiomiócito, em complexos de histocompatibilidade, que serão reconhecidos pelos Linfócitos T (LFT).¹⁰

Os LFT apresentam importante desempenho na limitação da replicação viral no cancelamento dos cardiomiócitos infectados, o que está bem demonstrado em modelos animais.^{11,12}

Nesta fase, os linfócitos B representam cerca de 10 a 20% da celularidade, com posterior aumento progressivo ao fim de 3 meses. A agressão inflamatória pelos LFT é mediada pelas perfurinas, que agredem a membrana do cardiomiócito, e por citocinas que promovem alterações no cardiomiócito, tais como redução dos betareceptores adrenérgicos, disfunção dos canais de cálcio, desacoplamento da ativação da proteína G estimuladora e alterações na cadeia respiratória. Além de alterações funcionais, temos agressão estrutural, com miocitólise e ativação da cadeia enzimática da apoptose. A fase 2 tem o seu pico entre a segunda e a quarta semana após a infecção viral do miocárdio.

A etapa 3 tem capacidade de apresentar três modelos diferenciados de evolução. Podemos ter progresso da violência, em decorrência da manutenção de ataque do cardiomiócito, mediado por auto-anticorpos. Esta agressão auto-imune é mediada pela investida viral primitiva, ou com mais freqüência pela persistência do vírus no miocárdio, o que pode ocorrer em cerca de até 40% dos pacientes¹³. Esta agressão auto-imune permanente induz à perda funcional progressiva do miocárdio, com desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada com disfunção progressiva.¹⁴ Nesta forma crônica ativa de miocardite, temos aumento da expressão de HLADR tecidual miocárdico e de auto-anticorpos circulantes, com ausência de infiltrado

celular e de miocitólise. Outra forma de evolução é o desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada em decorrência de remodelagem ventricular, onde o grau de disfunção é estável. E, por fim, podemos ter a regressão do processo inflamatório com reconquista da função ventricular ou sustento de leve disfunção ventricular. A fase 3 é a que, de modo geral, nos chega ao ambulatório, podendo o paciente relatar história evolutiva de até dois anos.

Na prática clínica é de fundamental importância que o clínico venha a identificar em que fase evolutiva de miocardite se encontra seu paciente, pois isto determina o que se precisa esperar dos métodos diagnósticos, assim como define o estabelecimento da estratégia terapêutica.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se na presença de sinais e sintomas, além do alto grau de suspeita clínica e confirmação pelos métodos complementares.

Quadro Clínico

A exibição clínica é variável, podendo ser assintomática e apresentar arritmias freqüentes, morte súbita, disfunção ventricular assintomática, disfunção ventricular sintomática e forma fulminante de miocardite.

Dos pacientes com disfunção ventricular assintomática, 70% evoluem com retrocesso da disfunção. Nos sintomáticos, cerca de 25% regridem, 50% estabilizam e 25% evoluem de modo progressivo, com piora da função ventricular.

O clínico deve levantar a hipótese de miocardite quando estiver presente história de: 1) disfunção ventricular sistólica do ventrículo esquerdo ou de ambos os ventrículos, de início recente, com ou sem sintomas de insuficiência cardíaca; 2) quadro de disfunção ventricular progressiva sem fator determinante; 3) quadro de disfunção ventricular associada a síndromes infecciosas respiratórias ou doenças imunológicas; 4) melhora significativa espontânea de disfunção ou dilatação ventricular sem justificativa farmacológica; 5) presença de arritmias ventriculares freqüentes, na ausência de outro fator determinante que não o inflamatório; 6) morte súbita abortada em pacientes jovens.¹⁴⁻¹⁷

Alterações laboratoriais:

Exames laboratoriais indicam a presença de atividade inflamatória ou de agressão miocárdica, e podem indicar suspeita do agente etiológico. As alterações laboratoriais serão de acordo com a fase evolutiva da miocardite.

Na fase aguda, podemos ter aumento, em cerca de 60% dos pacientes, dos marcadores de inflamação, como do VHS ou da PTN C reativa, e 25% com leucocitose inespecífica. As enzimas de miocárdicas poderão estar elevadas na presença de necrose miocárdica detectável. Destas, as troponinas T e I são as que apresentam maior sensibilidade para detectar a agressão do miócito, estando elevadas em 32% dos pacientes, enquanto a CKMB encontra-se elevada em 12%. Os níveis séricos enzimáticos correspondem ao grau de agressão miocárdica, e apresentam comportamento diferente do infarto agudo do miocárdio, pois não seguem o padrão usual da curva enzimática, permanecendo com pico mais prolongado e queda mais lenta. A ausência de marcadores inflamatórios positivos ou de elevação enzimática não nos permite excluir o diagnóstico de miocardite.^{17,18}

Nas fases subaguda e crônica da miocardite, podemos não ter alterações nos marcadores de inflamação e necrose.

Outros exames estariam relacionados à tentativa de se identificar a presença do agente viral, como a pesquisa no sangue de e IGM e PCR para diversos vírus, como coxaquie, citomegalovírus, HIV e hepatite C, ou na avaliação de atividade de doenças do colágeno (esclerodermia, lúpus eritematoso sistêmico, polimiosite) e doença reumática.

Eletrocardiograma

O eletrocardiograma do paciente portador de miocardite apresenta-se de forma heterogênea, sendo descritos taquicardia sinusal, fibrilação atrial, sobrecarga ventricular esquerda, bloqueios atrioventriculares, alterações do segmento ST, alterações de repolarização e complexos de baixa voltagem. As alterações mais comuns são as do segmento ST, podendo apresentar-se como supra ou infra de ST e da onda T, com ondas apiculadas ou invertidas.¹⁹

De modo usual, as alterações se distribuem difusamente e são transitórias. Raro é existir a presença de onda Q. Arritmias atriais, taquicardia sinusal persistente, extrassístoles ventriculares ou taquicardias ventriculares não sustentadas também podem ser observadas.²⁰

Os distúrbios de condução atrio-ventricular são comuns, e, de modo comum, são transitórios. Cerca de 20% apresentam bloqueio do ramo esquerdo.²¹

Ecocardiograma

Manifestações ao ecocardiograma podem indicar a presença de disfunção sistólica ventricular esquerda ou biventricular, associada ou não com aumento dos diâmetros sistólico ou diastólico ventriculares. É possível apresentar hipocinesia difusa ou segmentar com ou sem áreas de acinesia ou discinesia. Em decorrência da dilatação ventricular, podemos ter associação de insuficiência mitral e tricúspide funcionais. Na fase aguda da miocardite, verificamos, de maneira usual, hipocinesia difusa com disfunção ventricular sem importante aumento dos diâmetros cavitários. Em decorrência da condição inflamatória e da disfunção ventricular, podem formar-se trombos murais, sobretudo associados a cardiomiopatia de origem auto-imune. As manifestações ao ecocardiograma são transitórias, podendo envolver ou progredir para cardiomiopatia dilatada.^{22,23}

Cintilografia Miocárdica

A medicina nuclear é um método não-invasivo que apresenta importante papel, tanto no diagnóstico como na evolução da miocardite. Vários radiofármacos têm sido utilizados no diagnóstico de inflamação, entre eles o gálio 67, cintilografia com leucócitos marcados com In-111 (*indium-111*) e estudo cintilográfico com anticorpo monoclonal antimiosina marcado com In-111 ou TC 99m.³

Na cintilografia cardíaca com gálio 67, as imagens são adquiridas 48 ou 72 horas após administração endovenosa do radiofármaco, na incidência anterior do tórax. A captação pode ser considerada discreta, moderada e severa, sendo a comparação feita entre a intensidade de captação cardíaca e a captação com arcos costais e externo.

A capacidade de a cintilografia detectar a presença de resposta inflamatória miocárdica está de modo direto relacionada com a fase evolutiva em que se encontra a doença. Existe capacidade de detecção de cerca de 80% na fase 1,²⁴ 40 a 60% na fase 2,²⁵ e de 8 a 12% na fase 3.²⁶ O outro método de avaliação de miocardite em atividade é por meio da detecção de miocitólise por cintilografia com anticorpo antimiosina Indium -111. A aplicação desta técnica tem demonstrado sensibilidade de 83% e especificidade de 53%, com valor preditivo positivo de 92%.²⁷ A capacidade de detecção de miocardite por intermédio do anticorpo está vinculada à agressão inflamatória com presença de miocitólise, portanto sua acurácia será maior nas fases evolutivas 1 e 2 da miocardite.

Ressonância Magnética

A RM com Gadolínio marca a presença de alteração intersticial por processo inflamatório ou por agressão isquêmica. Em literatura, existem somente dois estudos comparando os achados da biópsia

endomiocárdica em pacientes com suspeita de miocardite com a captação de Gadolínio; os demais estudos não^{28,29} apresentam comprovação histopatológica de miocardite. Mahrholdt et al. 30 demonstraram, em pacientes com função ventricular preservada e tempo evolutivo de até oito semanas, a presença de miocardite em 19 de 21 pacientes com Gadolínio positivo. A biópsia foi direcionada para as regiões onde ocorreu captação de Gadolínio, ocasião em que foi biopsiado o local do ventrículo esquerdo correspondente ao encontrado na RM. O direcionamento da biópsia para as regiões com Gadolínio positivo aumentou a capacidade de resultado positivo. Este estudo traz possibilidade de utilização da RM como guia para o local da biópsia endomiocárdica, com objetivo de aumentar a exatidão da pesquisa de miocardite.

Da mesma forma que na cintigrafia, a RM tem maior capacidade de diagnóstico nas fases iniciais da miocardite (Fases 1 e 2), sendo nas fases mais tardias as alterações, podendo estar relacionadas não à inflamação miocárdica, mas sim à presença de fibrose. A RM também pode ser utilizada no acompanhamento evolutivo da involução da miocardite.³¹

Biópsia endomiocárdica do ventrículo direito

A Miocardite tem definição histopatológica, de tal forma que seu diagnóstico final deverá ser feito com biópsia endomiocárdica do ventrículo direito.

Este procedimento, no contexto de suspeita clínica de miocardite, tem como objetivo não só estabelecer o diagnóstico, mas também o fito de tentar definir o agente etiológico, grau de agressão miocárdica (fibrose, rarefação miocítica) e, também, com biópsias subseqüentes, avaliar a evolução da ofensiva inflamatória. O critério utilizado mais usual e de maior consenso entre os patológicos foi definido por um grupo de especialistas em Dallas (Texas), em 1984, por intermédio da análise tecidual por hematoxilina eosina.³²

Os critérios de Dallas³² classificam a miocardite como ativa na presença de miocitólise e infiltrado linfocitário, moderado a intenso, como "borderline", na presença de infiltrado linfocitário sem miocitólise, e como ausência de miocardite. Recentemente tem sido proposta utilização da análise por imunohistoquímica para avaliação de HLADR tecidual, associada com os critérios de Dallas. O emprego da imunohistoquímica aumenta em até 40% a capacidade diagnóstica da biópsia endomiocárdica. Isto decorre das alterações histológicas das fases evolutivas das miocardites, quando, nas fases 1 e 2, teremos maior possibilidade de detectar infiltrado linfocitário e miocitólise.

(critérios de Dallas); já na fase três, o diagnóstico ficaria prejudicado se só utilizássemos os critérios de Dallas, uma vez que nessa etapa detectaremos HALDR tecidual aumentado e com pouca frequência miocitólise. Outro aspecto é que a agressão inflamatória, produzindo miocitólise e infiltrado linfocitário, é, de modo usual, focal dependente do foco de infecção; já o aumento do HLADR tecidual é difuso. Portanto, a avaliação histológica da miocardite deve ser sempre relacionada à fase evolutiva da doença.

Deteção Genoma viral - Técnicas de biologia molecular

Evidências sugerem que os vírus não somente contribuem na fase aguda da miocardite, mas também para evolução da doença cardíaca. Com as novas técnicas de biologia molecular, a persistência dos vírus e sua interação com o sistema imune permitem novas pistas na compreensão da miocardite e miocardiopatia dilatada. As técnicas de PCR para detecção de genoma viral aumentaram a capacidade de detecção pela biópsia endomiocárdica.³³

De modo usual, sugerimos pesquisa de enterovirus, adenovirus, parvovirus B19, coxaquie, citomegalovirus, herpes vírus, Hepatite C e HIV.

O numero de fragmentos retirados pela biópsia varia de 4 a 6. Com a adição de imunohistoquímica e pesquisa viral, passa para 8 a 10. A detecção viral muda de acordo com a fase de investigação, podendo ser de até 80% nas fases agudas, 40%, na fase 2 e de 15 a 30%, na fase 3.^{34,35}

Tratamento da Miocardite:

Vários fatores clínicos e etiopatogênicos influenciam na decisão quanto ao tipo de terapêutica a ser implementada, e no prognóstico

da resposta terapêutica. Entre eles temos idade, sexo, agente etiológico, grau de disfunção ventricular, fase fisiopatológica em que se encontra a agressão miocárdica, forma clínica de apresentação, presença de carga viral persistente no miocárdio e a presença de títulos elevados de auto-anticorpos para componentes do cardiomiócito.

O tratamento tem como objetivo a melhora da função ventricular e das condições clínicas do paciente, com conseqüente melhora da sobrevida. Os alvos são o controle da agressão imunológica e inflamatória, a esterilização viral miocárdica, o controle da insuficiência cardíaca descompensada e o tratamento da disfunção ventricular e remodelagem ventricular.

O benefício na utilização da terapia imunossupressora tem sido avaliada, em vários estudos clínicos, baseado no racional de o grau de agressão auto-imune e a ativação inflamatória serem os determinantes da gênese e evolução da miocardite. Este conceito foi enfatizado em modelos experimentais de murinos^{36, 37}, com a demonstração da importância do papel da agressão linfocitária na gênese do desenvolvimento da agressão miocárdica. Vários estudos não controlados, com uma grande variedade de terapias imunossupressoras, também demonstraram redução da atividade inflamatória, com melhora da função ventricular. Baseados neste conceito de auto-imunidade, diversos estudos clínicos têm sido conduzidos em humanos, com resultados diversos. Parrillo et al³⁸ demonstraram benefício na melhora da função ventricular com a utilização de prednisona versus placebo em pacientes com cardiomiopatia dilatada e com evidências de infiltrado inflamatório miocárdico. Mason et al.³⁹ avaliaram cento e dez pacientes com critério diagnóstico e Dallas positivo para miocardite, com até vinte e quatro meses de início da doença. Os pacientes foram randomizados para terapia imunossupressora com prednisona associada com azatioprina ou ciclosporina. O objetivo primário do estudo foi avaliar a melhora da função ventricular. Os resultados demonstraram ausência de benefício da imunossupressão na melhora da função ventricular e na redução da mortalidade em relação ao tratamento usual de insuficiência cardíaca.

Com o fim de analisar, Camargo (1995) avaliou os efeitos favoráveis da terapia imunossupressora em crianças com cardiomiopatia e miocardite ativa, observando melhora clínica e hemodinâmica no grupo de pacientes submetidos à terapia imunossupressora versus terapia convencional para insuficiência cardíaca.

O estudo MIT (The Myocarditis Treatment Trial)³⁹ demonstrou que os pacientes na fase aguda da apresentação da miocardite, que apresentavam elevados níveis séricos de IgG, evoluíam com melhora na função e diâmetros ventriculares, e com menor desenvolvimento de insuficiência cardíaca. Aqueles que apresentavam ativação auto-imune aumentada tardiamente na evolução da miocardite tinham pior prognóstico, com maior mortalidade e evolução para cardiomiopatia dilatada, enfatizando a importância da estratificação da fase evolutiva da miocardite e sua associação com o grau e tipo de ativação imunológica. Wojnicz⁴⁰, em estudo semelhante ao realizado por Mason, utilizou a técnica de Imunohistoquímica para antígenos de histocompatibilidade do tipo 2 (HLADR) para estabelecer o diagnóstico de miocardite, e não os critérios de Dallas. Ao fim de três meses de tratamento, demonstrou significativo aumento da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (95% CI, 4.20 to 13.12; $P=0.001$) associado à redução dos diâmetros cavitários em 71.8% dos pacientes que foram submetidos à terapia imunossupressora com prednisona e azatioprina versus 20.9% dos pacientes no grupo placebo ($P=0.001$). Estes benefícios se mantiveram até o fim de dois anos de seguimento ($P=0.001$). Os resultados deste estudo trazem a questão de que o diagnóstico de miocardite por intermédio dos critérios de Dallas pode representar somente uma parcela dos pacientes com miocardite. Isto seria em função de que a presença de infiltrado linfocitário com miocitólise é encontrada de forma significativa na fase inicial evolutiva da miocardite, sendo não significativa sua expressão em fases evolutivas mais tardias. Outra limitação é que a miocitólise é focal, em geral associada aos locais de infecção viral, o que limita sua detecção pela biópsia endomiocárdica. A expressão de HLADR, por sua vez, encontra-se aumentada em todas as fases evolutivas da miocardite, e sua localização é difusa, pois tal ativação decorre sobretudo da ação de citocinas. Estes aspectos nos indicam que o diagnóstico histológico de miocardite deve ser por meio da pesquisa dos critérios de Dallas e também por análise de imunohistoquímica na presença de ativação de HLADR tecidual, o que amplia a capacidade diagnóstica da biópsia endomiocárdica. Outros fatores, como o grau de ativação

auto-imune e presença de vírus no miocárdio^{41,42} também demonstraram serem determinantes no prognóstico evolutivo da miocardite e na definição do tipo de terapia a ser utilizada. Frustaci et al.⁴³ mostraram, em estudo retrospectivo, a presença de genoma viral no miocárdio de 85% dos pacientes que não responderam à terapia imunossupressora e em 14% daqueles que responderam ($P=0.001$). Ainda observaram a presença de auto-anticorpos para o miocárdio em 90% dos que responderam à terapia imunossupressora e em nenhum paciente que não apresentou resposta ($P=0.001$). A detecção de genoma viral implica a impossibilidade de realizarmos a terapia imunossupressora, e a necessidade de terapia específica antiviral. Kuhl et al⁴⁴, em um estudo fase 2 de pacientes com miocardite e disfunção ventricular e presença de PCR viral para Enterovirus ou Adenovirus no miocárdio, que foram submetidos a terapia com interferona beta subcutânea pelo período de seis meses, observaram esterilização viral em todos os pacientes, associada com significativa redução dos diâmetros cavitários e melhora da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. A interferona beta também apresenta papel de proteção contra a infecção por coxsakiavírus B3, como demonstrado por Deonarain, em modelo experimental⁴⁵. Esta terapia ainda se encontra em fase de avaliação, necessitando de estudo clínico placebo-controlado, para ser definido seu real papel no contexto da terapia da miocardite.

Terapia de Imunomodulação:

Outra linha de tratamento, além da imunossupressão, poderá ser a imunomodulatória, que inclui a modulação do desempenho e produção das citocinas e auto-anticorpos, com atuação antiviral. Nesta linha de tratamento, temos estudos clínicos com o emprego de imunoglobulinas em pacientes com cardiomiopatia de início recente secundária a miocardite. O mecanismo de ação da gamaglobulina parece ser a modulação da resposta imune, além do mecanismo antiviral, que resulta em declínio da inflamação miocárdica pela "dowregulation" de citocinas pró-inflamatórias, as quais possuem efeito inotrópico negativo direto.

Em 1994, Drucker et al.⁴⁶ publicaram estudo sobre 46 crianças com insuficiência cardíaca de início recente por miocardite. Após um ano, o grupo que recebeu gamaglobulina endovenosa na dose de duas g/kg mostrou melhora significativa da fração de ejeção, teve diminuída a cavidade ventricular esquerda e tendência a melhor sobrevida. O estudo IMAC (The Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy)⁴⁷ avaliou a processo das imunoglobulinas na função ventricular em pacientes com cardiomiopatia dilatada de recente começo ou miocardite. Ao fim de 12 meses de acompanhamento, não se encontrou diferença na melhora no segmento de ejeção ventrículo esquerdo entre os pacientes que receberam imunoglobulina (IVIG) em relação ao placebo. Gullestad⁴⁸ demonstrou que, com infusão mais prolongada de imunoglobulina (0.4 g/kg por cinco dias, mensalmente, por cinco meses infusão de 0.4 g/kg) em pacientes com cardiomiopatia dilatada, foi observada significativa melhora da função ventricular associada com aumento dos níveis séricos de citocinas antiinflamatórias e redução do peptídeo natriurético atrial. Portanto, a terapia imunomoduladora com imunoglobulina apresenta um benefício potencial nos pacientes com miocardite aguda com presença viral no miocárdio ou nas formas com altos níveis séricos de auto-anticorpos.

Fase de Cardiomiopatia dilatada crônica:

Nos pacientes em que se faz o diagnóstico tardiamente, com atividade inflamatória reduzida, a terapia de imunossupressão ou imunomodulação não tem benefício comprovado. Caso estes apresentem níveis séricos elevados de auto-anticorpos contra as estruturas do cardiomiócito, a possibilidade terapêutica que vem sendo investigada é a imunoadsorção. Esta se baseia na retirada dos auto-anticorpos por intermédio de uma filtração do plasma por meio de um filtro antigamaglobulina. Após sua retirada, a gamaglobulina pode ser tratada e devolvida ao paciente ou reposta com gamaglobulina humana, para evitar infecções. A imunoadsorção também depleta uma variedade de imunoglobulinas circulantes, incluindo, além dos auto-anticorpos, alo anticorpos e imunocomplexos circulantes. Estudos na literatura têm demonstrado, em pacientes com cardiomiopatia dilatada e presença de ativação inflamatória por HLADR com níveis elevados de auto-anticorpos, após uma única sessão de imunoadsorção, melhora da função ventricular e redução dos

diâmetros cavitários, com diminuição dos níveis sérios dos auto-anticorpos e da atividade inflamatória tecidual.⁴⁹⁻⁵¹

Estes benéficos se mantêm por longo prazo e com frequência mensal de novas sessões pelo período de seis meses. Esta nova forma de abordagem terapêutica apresenta, pelo seu custo, importante limite, mas em breve deverá ser de mais fácil acesso.

Em todos os pacientes com disfunção ventricular, a terapia usual para o tratamento de insuficiência cardíaca deve ser instituída, com o objetivo de reduzir o processo de remodelagem ventricular e propiciar melhora dos sintomas e sobrevida do paciente.

Apresentação Fulminante:

Nas formas fulminantes de miocardite, o diagnóstico é clínico e com métodos não invasivos. Não se realiza biópsia endomiocárdica nestes pacientes, em função do risco que se impõe e também por, nesta fase, não se realizar imunossupressão. O tratamento é voltado para o equilíbrio hemodinâmico com suporte mecânico e uso de medicamentos como dobutamina ou noradrenalina. Há relatos do uso de imunoglobulina adulta⁵² com grave disfunção ventricular e crianças com miocardite por Kawasaki, que apresentaram significativa melhora clínica.⁵³

Futuro:

A terapia em desenvolvimento com maior possibilidade de uso na prática clínica é a utilização de interferon-beta em pacientes com a presença de vírus no miocárdio. Os resultados em modelo animal têm demonstrado maior resistência à infecção e proliferação viral, com melhor prognóstico evolutivo na função ventricular e sobrevida.⁴⁶

Os estudos em humanos foram de fase dois e demonstraram segurança com a utilização da interferona e se observou significativa melhora da função ventricular e redução dos diâmetros cavitários.⁵⁴

Referências:

- Shioi T, Matsumori A, Sasayama S. Persistent expression of cytokine in the chronic stage of viral myocarditis in mice. *Circulation*. 1996;94:2930–2937.
- Matsumori A. Molecular and immune mechanisms in the pathogenesis of cardiomyopathy: role of viruses, cytokines, and nitric oxide. *Jpn Circ J*. 1997;61:275–291.
- Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990; 323:236–241.
- Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, et al. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1994;72:561–566.
- Katz SD, Rao R, Berman JW, et al. Path physiological correlates of increased serum tumor necrosis factor in patients with congestive heart failure: relation to nitric oxide-dependent vasodilatation in the forearm circulation. *Circulation*. 1994;90:12–16.
- Tomioka N, Kishimoto C, Matsumori A, et al. Effects of prednisolone on acute viral myocarditis in mice. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 7:868–872.
- Kawai C, Takatsu T. Clinical and experimental studies on cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1975; 293:592–597.
- Wilson FM, Miranda QR, Chason JL, et al. Residual pathologic changes following murine coxsackie A and B myocarditis. *Am J Pathol*. 1969;55:253–265.
- Matsumori A. Molecular and immune mechanisms in the pathogenesis of cardiomyopathy: role of viruses, cytokines, and nitric oxide. *Jpn Circ J*. 1997;61:275–291.
- Kishimoto C, Kuribayashi K, Masuda T, et al. Immunologic behavior of lymphocytes in experimental viral myocarditis: significance of T lymphocytes in the severity of myocarditis and silent myocarditis in BALB/c-nu/nu mice. *Circulation*. 1985;71:1247–1254.
- Woodruff JF, Woodruff JJ. Involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of Coxsackie virus B3 heart disease. *J Immunol*. 1974;113:1726–1734.
- Kishimoto C, Abelmann WH. Monoclonal antibody therapy for prevention of acute coxsackievirus B3 myocarditis in mice. *Circulation*. 1989;79:1300–1308.
- Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U, et al. Enteroviral RNA Replication in the Myocardium of Patients With Left Ventricular Dysfunction and Clinically Suspected Myocarditis. *Circulation*. 1999;99:889–895.
- Kearney M T, Cotton J M, Richardson P J, et al. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management. *Post grad Med J* 2001;77:4–10
- Feldman A, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 9: 1388–1398
- Ambrosio AD, Patti G, Manzoli. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. *Heart* 2001;85:499–504
- Davies MJ, Ward DE. How can myocarditis be diagnosed and should it be treated? *Br Heart J* 1992;68:346–7.
- Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac Troponin I associated with myocarditis: experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997;95:163–8.
- Karjalainen J. Functional and myocarditis induced T-wave abnormalities. *Chest* 1983; 83: 868–74.
- Karjalainen J, Viitasalo M, Kala R, et al. 24-Hour electrocardiographic recordings in mild acute infectious myocarditis. *Ann Clin Res* 1984;16:34–9.
- Chandraratna PAN, Nimalasuriya A, Reid CL, et al. Left ventricular asynergy in acute myocarditis. *JAMA*. 1983; 250:1428–30.
- Ferdegini EM, Pinamonti B, Picano E, et al. Quantitative texture analysis in echocardiography: application to the diagnosis of myocarditis. *J Clin Ultrasound* 1991;19:263–70.
- Matsuura H, Ishikita T, Yamamoto S, et al. Gallium-67 myocardial imaging for the detection of myocarditis in the acute phase of Kawasaki disease (mucocutaneous lymph node syndrome): the usefulness of single photon emission computed tomography. *Br Heart J* .1987; 58(4): 385-92
- Wakafuji S, Kajiya S, Hayakawa M, et al. Ga-67 myocardial scintigraphy in patients with acute myocarditis. *Jpn Circ J*. 1987; 51(12): 1373-8
- O'Connell JB, Henkin RE, Robinson JA, et al. Gallium-67 imaging in patients with dilated cardiomyopathy and biopsy-proven myocarditis. *Circulation*. 1984;70(1):58-62
- Kuhl U, Lauer B, Souvatzoglu M, et al. Antimyosin scintigraphy and immunohistologic analysis of endomyocardial biopsy in patients with clinically suspected myocarditis — evidence of myocardial cell damage and inflammation in the absence of histologic signs of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1371-6.
- Laiyy JP, Messin B, Varenne O, et al MRI of Acute Myocarditis* A Comprehensive Approach Based on Various Imaging Sequences. *CHEST* 2002; 122:1638–1648
- Roditi GH, Hartnell GG, Cohen MC. MRI Changes in Myocarditis ± Evaluation with Spin Echo, Cine MR Angiography and Contrast Enhanced Spin Echo Imaging. *Clinical Radiology*; 2000; 55: 752-758
- Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment of Human Myocarditis A Comparison to Histology and Molecular Pathology. *Circulation*. 2004;109:1250-1258.

- 31) Friedrich M, Strohm O, Menger JS. Contrast Media-Enhanced Magnetic Resonance Imaging Visualizes Myocardial Changes in the Course of Viral Myocarditis. *Circulation*. 1998;97:1802-1809.
- 32) Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* 1987;18:619-624.
- 33) Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, et al. Detection of Viruses in Myocardial Tissues by Polymerase Chain Reaction: Evidence of Adenovirus as a Common Cause of Myocarditis in Children and Adults. *Am Coll Cardiol* 2003;42:466-472.
- 34) Pauschinger M, Bowles NE, Garcia FJF, et al. Detection of Adenoviral Genome in the Myocardium of Adult Patients With Idiopathic Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 1999;99:1348-1354.
- 35) Fujioka S, Kitaura Y, Deguchi H, et al. Evidence of Viral Infection in the Myocardium of American and Japanese Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;94:602-605.
- 36) Opavsky MA, Penninger, Aitken K, et al. Susceptibility to Myocarditis Is Dependent on the Response of ab T Lymphocytes to Coxsackieviral Infection. *Circ Res*. 1999; 85:551-558.
- 37) Kishimoto C, Kuribayashi K, Masuda T, et al. Immunologic behavior of lymphocytes in experimental viral myocarditis: significance of T lymphocytes in the severity of myocarditis and silent myocarditis in BALB/c-nu/nu mice. *Circulation*, Jun 1985; 71: 1247 - 1254.
- 38) Parrillo JE, Cunnion RE, Epstein SE, et al. A prospective randomized, controlled trial of prednisone for dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1989;321:1061-1068.
- 39) Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med*. 1995; 333:269-275
- 40) Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, et al. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation* 2001;104:39-45.
- 41) Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U; et al. Enteroviral RNA Replication in the Myocardium of Patients With Left Ventricular Dysfunction and Clinically Suspected Myocarditis. *Circulation*. 1999; 99:889-895.
- 42) Fujioka S, Kitaura Y, Ukimura A, Deguchi H, et al. Evaluation of Viral Infection in the Myocardium of Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1920-6.
- 43) Frustaci A, Chimenti C, Calabrese F, et al. Immunosuppressive Therapy for Active Lymphocytic Myocarditis. Virological and Immunologic Profile of Responders Versus Nonresponders. *Circulation*. 2003;107:857-863.
- 44) Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL. Interferon-Treatment Eliminates Cardiotropic Viruses and Improves Left Ventricular Function in Patients With Myocardial Persistence of Viral Genomes and Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 2003; 107:2793-2798.
- 45) Deonarain R, Cerullo D, Fuse K, et al. Protective Role for Interferon-β in Coxsackievirus B3 Infection. *Circulation*. 2004;110: in press.
- 46) Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. Gammaglobulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation*. 1994;89:252-257.
- 47) McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled Trial of Intravenous Immune Globulin in Recent-Onset Dilated Cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;103:2254-2259.
- 48) Gullestad L, Aass H, Fjeld JG, et al. Immunomodulating Therapy With Intravenous Immunglobulin in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2001;103:220-225.
- 49) Felix SB, Staudt A, Dorffel WV, et al. Hemodynamic effects of immunoabsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1590-8.
- 50) Muller J, Wallukat G, Dandel M, et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000;101:385-91.
- 51) Staudt A, Schäper F, Stangl V, et al. Immunohistological changes in Dilated Cardiomyopathy induced by immunoabsorption therapy and subsequent immunoglobulin substitution. *Circulation*. 2001;103:2681-2686.
- 52) McNamara DM., Rosenblum WD, Janosko KM, et al. Intravenous Immune Globulin in the Therapy of Myocarditis and Acute Cardiomyopathy. *Circulation*. 1997; 95: 2476-2478.
- 53) Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population. *Circulation*. 1994;89: 252-257.
- 54) Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PI, et al. Interferon-β Treatment Eliminates Cardiotropic Viruses and Improves Left Ventricular Function in Patients With Myocardial Persistence of Viral Genomes and Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 2003;107: 2793-2798.