



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade de Ciências da Saúde

Uma perspectiva geral sobre Miocardites

Pedro Miguel Justo Domingues

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Miguel Castelo-Branco Sousa

Covilhã, Junho de 2011

À minha família e a todos aqueles que, não lhe pertencendo, fizeram de mim tudo o que sou hoje.

Ao Professor Doutor Miguel Castelo-Branco Sousa pela orientação e auxílio prestado.

Resumo

A Miocardite é uma doença inflamatória do miocárdio com um espectro variado de apresentações clínicas que variam desde as mais subtis às mais complexas. É diagnosticada por critérios histológicos, imunológicos e imunoquímicos estabelecidos. É descrita como “um infiltrado inflamatório do miocárdio com necrose e/ou degeneração dos miócitos adjacentes”. Usualmente manifesta-se em pessoas aparentemente saudáveis e pode resultar em insuficiência cardíaca rapidamente progressiva (e muitas vezes fatal) e arritmia.

A sua incidência é difícil de estimar devido à sua grande variedade de apresentações. A miocardite acomete preferencialmente indivíduos do sexo masculino em escalões etários jovens.

A Miocardite é causada por uma grande variedade de organismos infecciosos, desordens autoimunes e agentes exógenos tendo também alguma predisposição genética e ambiental. As lesões ocorrem por efeito citotóxico directo do agente causal, resposta imune secundária causada pelo agente infeccioso, expressão de citocinas no miocárdio e indução aberrante da apoptose.

Para fazer o seu diagnóstico existem vários métodos invasivos e não invasivos. Alguns ainda estão pouco desenvolvidos e carecem de validação. No entanto, o *gold standard* para o diagnóstico de miocardite é a biópsia endomiocárdica, apesar de apresentar alguns riscos.

As guidelines para o tratamento da miocardite incluem diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos receptores de angiotensina e bloqueadores beta-adrenérgicos. Alguns estudos ainda estão a verificar a possibilidade de se recorrer a terapia antiviral e imunossupressora. Deve-se também aconselhar sobre modificações do estilo de vida, incluindo a redução de sódio da dieta, restrição de fluidos e evicção do uso de fármacos anti-inflamatórios não esteróides

Os doentes com doença fulminante possuem um melhor prognóstico. A persistência do agente causal e a consequente inflamação crónica piora o prognóstico.

Investigações futuras devem basear-se na tentativa de encontrar métodos diagnósticos não invasivos mais sensíveis e específicos de modo a melhorar o diagnóstico evitando os riscos de alguns métodos vigentes.

Palavras-chave

Miocardite, jovens, biópsia endomiocárdica, fulminante

Abstract

Myocarditis is an inflammatory disease of the myocardium with a wide spectrum of presentations ranging from the subtle to the most complex. It is diagnosed by established histological, immunological and immunochemical criteria. It is described as “an inflammatory infiltrate of the myocardium with necrosis and/or degeneration of the adjacent myocytes”. It usually manifests in apparently healthy people and may result in rapidly progressive heart failure (sometimes fatal) and arrhythmia.

Its incidence is hard to estimate due to its wide variety of presentations. Myocarditis affects mainly males in younger age groups.

The Myocarditis is caused by a variety of infectious organisms, autoimmune disorders and exogenous agents and also have some genetic predisposition and environmental. The lesions occur by direct cytotoxic effect of the causative agent, secondary immune response caused by the infectious agent, cytokine expression in the myocardium and aberrant induction of apoptosis.

To make the diagnosis there are several invasive and noninvasive studies. Some are still underdeveloped and lack of validation. However, the gold standard for diagnosis of myocarditis is endomyocardial biopsy, despite some risks.

The guidelines for the treatment of myocarditis include diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists and beta blockers. Some studies are still checking the possibility of using antiviral and immunosuppressive therapies. Patients should be advised on lifestyle changes, including reducing sodium intake, fluid restriction and avoidance of the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Patients with fulminant disease have a better prognosis. The persistence of the causative agent and the resulting chronic inflammation worsens the prognosis.

Further investigations should be based on trying to find noninvasive diagnostic methods with higher sensitivity and specificity in order to improve the diagnosis avoiding the risks of some existing methods.

Keywords

Myocarditis, younger, endomyocardial biopsy, fulminant

Índice

Conteúdo

AGRADECIMENTOS	V
RESUMO.....	VII
ABSTRACT	IX
ÍNDICE	XI
LISTA DE TABELAS	XIV
LISTA DE FIGURAS.....	XVI
LISTA DE ACRÓNIMOS	XVIII
CAPÍTULO I	1
1.1 DEFINIÇÃO	1
1.2 CLASSIFICAÇÃO.....	2
1.2.1 <i>Classificação de Dallas</i>	2
1.2.2 <i>Classificação clinicopatológica</i>	4
CAPÍTULO II	6
2.1 EPIDEMIOLOGIA	6
CAPÍTULO III	7
3.1 ETIOLOGIA.....	7
3.1.1 <i>Vírus</i>	7
3.1.1.1 Enterovírus	7
3.1.1.2 Adenovírus	9
3.1.1.3 Vírus Herpes	9
3.1.1.4 Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida	10
3.1.1.5 Outros vírus	11
3.1.2 <i>Bactérias</i>	11
3.1.2.1 Febre Reumática.....	11
3.1.2.2 <i>Chlamydia pneumoniae</i>	12
3.1.2.3 Outras bactérias	13
3.1.3 <i>Rickettsias</i>	15
3.1.4 <i>Fungos</i>	15
3.1.5 <i>Parasitas</i>	16
3.1.5.1 Doença de Chagas	16
3.1.5.2 Outros parasitas	17
3.1.6 <i>Fármacos / Hipersensibilidade</i>	18
3.1.6.1 Metildopa	18
3.1.6.2 Antibióticos	19
3.1.6.3 Fármacos Quimioterápicos.....	20
3.1.6.4 Cocaína	21
3.1.7 <i>Antidepressivos Tricíclicos</i>	22
3.1.8 <i>Outros agentes químicos</i>	22
3.1.8.1 Monóxido de Carbono.....	22
3.1.9 <i>Agentes físicos</i>	23

3.1.9.1 Radiação	23
3.1.9.2 Golpe de calor	24
3.1.9.3 Hipotermia	25
CAPÍTULO IV	26
4.1 FISIOPATOLOGIA	26
CAPÍTULO V	31
5.1 DIAGNÓSTICO	31
5.1.1 Estudos Laboratoriais.....	31
5.1.2 Títulos Virais.....	31
5.1.3 Electrocardiografia.....	32
5.1.4 Radiografia do Tórax.....	32
5.1.5 Biomarcadores de lesão cardíaca	32
5.1.6 Biópsia endomiocárdica	33
5.1.7 Ecocardiografia	35
5.1.8 Ressonância magnética.....	35
5.1.9 Cintigrafia.....	36
CAPÍTULO VI	38
6.1 TRATAMENTO	38
CAPÍTULO VII	41
7.1 PROGNÓSTICO	41
CONCLUSÃO	43
BIBLIOGRAFIA	45

Lista de Tabelas

Tabela 1	Lista de etiologias relacionadas com miocardite	8
----------	---	---

Lista de Figuras

Figura 1	Fisiopatologia da Miocardite	27
Figura 2	Amostras de biópsia endomiocárdica	33
Figura 3	Imagem de Ressonância Magnética com Contraste do coração de um doente de 24 anos com miocardite aguda	36

Lista de Acrónimos

PCR	Polymerase chain reaction
HLA	Human leukocyte antigen
CBV	Coxsackie B vírus
IgM	Imunoglobulina M
CAR	Coxsackie B-adenovirus-receptor
CMV	Citomegalovírus
VIH	Vírus da Imunodeficiência Adquirida
EBV	Eppstein-Barr virus
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
DNA	Ácido desoxirribonucleico
CP	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
5-FU	5-Fluorouracilo
CK-MB	Creatinocinase-MB
DAF	Decay-accelerating factor
TNF- α	Factor de necrose tumoral alfa
IL	Interleucina
ADP	Adenosina difosfato
ATP	Adenosina trifosfato

Capítulo I

1.1 Definição

A Miocardite é uma doença inflamatória do miocárdio com um espectro variado de apresentações clínicas que variam desde as mais subtis às mais complexas. É diagnosticada por critérios histológicos, imunológicos e imunoquímicos estabelecidos. É descrita como “um infiltrado inflamatório do miocárdio com necrose e/ou degeneração dos miócitos adjacentes”. Usualmente manifesta-se em pessoas aparentemente saudáveis e pode resultar em insuficiência cardíaca rapidamente progressiva (e muitas vezes fatal) e arritmia⁷, embora numa percentagem elevada dos casos tenha um curso benigno e sem sequelas.

À história clínica de um quadro de miocardite surge como uma insuficiência cardíaca aguda numa pessoa sem outras causas subjacentes de disfunção cardíaca ou com um baixo risco cardíaco. O diagnóstico é usualmente presuntivo baseado no curso clínico do doente. Os doentes apresentam sintomas leves de dor torácica (com pericardite concomitante), febre, sudorese, arrepios e dispneia. Na miocardite viral os doentes podem apresentar-se com uma história recente (uma a duas semanas) de uma síndrome gripal com febre, artralguas e mal-estar ou faringite, amigdalite ou infecção do tracto respiratório superior. Em alguns casos no quadro de apresentação predomina a dor torácica acompanhada por alterações electrocardiográficas e bioquímicas de necrose miocárdica. Estudos populacionais sugerem que indivíduos adultos podem apresentar-se com poucos sintomas em detrimento de um estado de toxicidade aguda de choque cardiogénico ou insuficiência cardíaca franca (miocardite fulminante) que está habitualmente associado com miocardite. Sintomas de palpitações, síncope ou até morte súbita podem desenvolver-se devido a arritmias ventriculares ou bloqueio aurículo-ventricular subjacentes (especialmente na miocardite de células gigantes). Os adultos podem apresentar insuficiência cardíaca anos após o evento inaugural de miocardite.

Ao exame físico, doentes com miocardite apresentam-se com sinais e sintomas de insuficiência cardíaca aguda (taquicardia, galope, regurgitação mitral e edema) e atrito pericárdico naqueles com pericardite concomitante. Surgem ainda alguns achados específicos. Na miocardite sarcóide surgem linfadenopatias também com arritmias com envolvimento sarcóide em outros órgãos (em 70% dos casos); na febre reumática aguda (que afecta o coração em 50-90% dos casos) surgem sinais associados como eritema marginatum, poliartralguas, Coreia e nódulos subcutâneos; na miocardite eosinofílica surge exantema máculo-papular pruriginoso e história de consumo de droga de abuso; na miocardite de

células gigantes surge taquicardia ventricular mantida na insuficiência cardíaca rapidamente progressiva; e a cardiomiopatia periparto surge como insuficiência cardíaca desenvolvida no último mês de gestação ou nos cinco meses após o parto.

O prognóstico e tratamento da miocardite variam consoante a causa. Dados clínicos e hemodinâmicos servem como base na decisão de quando se deve referenciar os doentes a um especialista para realizar biópsia endomiocárdica¹.

A apresentação clínica em crianças varia de acordo com a idade².

Crianças pequenas apresentam sintomas inespecíficos incluindo ansiedade, mal-estar, febre, perda de apetite, taquipneia, taquicardia e cianose. Em crianças com mais de dois anos de idade podem também incluir dor torácica, dor abdominal, mialgias, fadiga, tosse e edema. A magnitude dos sintomas é dependente da idade da criança, em que os recém-nascidos e crianças pequenas são os mais severamente afectados².

Alguns estudos realizados em crianças admitidas em departamentos de emergência médica apontam que os achados mais comuns numa fase inicial da doença são de dificuldade respiratória (68%), taquicardia (58%), letargia (39%), hepatomegalia (36%), ruídos cardíacos anormais (32%) e febre (30%). As crianças de idade mais tenra têm uma apresentação mais fulminante que os adultos e podem requerer suporte respiratório e cardíaco avançado ainda nas fases mais precoces da doença².

1.2 Classificação

Dentro das classificações de Miocardite, duas das mais utilizadas são os critérios de Dallas e a classificação de clinicopatológica. Os critérios de Dallas ficaram convencionados em 1984 durante uma reunião do *Myocarditis Panel* que teve lugar em Dallas e publicados em 1986, fazendo uma caracterização morfológica da patologia. A classificação clinicopatológica, além de classificar a patologia quanto à sua histologia, também é baseada no decurso da doença.

1.2.1 Classificação de Dallas

Os critérios de Dallas ficaram convencionados em 1984 durante uma reunião do *Myocarditis Panel* que teve lugar em Dallas e publicados em 1986⁷, fornecendo uma categorização histopatológica pela qual se poderia estabelecer o diagnóstico de uma miocardite.

Segundo os critérios de Dallas, num quadro de miocardite é necessária a presença de um infiltrado inflamatório com necrose e/ou degeneração dos miócitos associada ou lesões não típicas de um evento isquémico⁹ associado a doença das artérias coronárias. Os critérios dividem a patologia em miocardite, miocardite *borderline* ou ausência de miocardite nas amostras iniciais de biópsia⁶.

A primeira categoria (miocardite) requer a presença de um infiltrado inflamatório e lesão dos miócitos adjacentes confirmados por microscopia óptica. A inflamação pode ser caracterizada quanto à sua extensão em leve, moderada ou severa e quanto à sua distribuição em focal, confluyente ou difusa. Do mesmo modo, o tipo de infiltrado inflamatório é subclassificado em linfocítico, neutrofílico, eosinofílico, de células gigantes, granulomatoso ou misto⁶.

A miocardite *borderline* requer a presença de um infiltrado inflamatório menos intenso ou até escasso ou com ausência de evidências de destruição miocitária à microscopia óptica ou ambos. Nestes casos, para reduzir os equívocos do diagnóstico de miocardite, é recomendada a realização de nova biópsia⁶.

Os critérios foram utilizados por investigadores americanos durante as últimas duas décadas. No entanto foram-lhe apontadas algumas limitações. A existência de erros de amostragem, variações na interpretação das peças por peritos, variância com outros marcadores de infecção viral e activação imunitária no coração e variância nos resultados do tratamento sugeriram que os critérios de Dallas não eram mais adequados⁹.

Alguns autores também realizaram outros estudos que mostraram algumas limitações dos critérios de Dallas.

Chow *et al* e Hauck *et al*^{13,14}, ao biopsarem corações *posmortem* de doentes que morreram de miocardite, demonstraram que, com apenas uma biópsia endomiocárdica, a doença era histologicamente reconhecida em apenas 25% dos casos. Com um número superior a cinco biopsias, a miocardite concordante com os critérios de Dallas podia ser diagnosticada em aproximadamente dois terços dos sujeitos. Outro estudo recente usando técnicas de imagem de ressonância magnética para guiar o procedimento de biopsias endomiocárdicas na pesquisa de miocardite, demonstraram que as anomalias inflamatórias miocárdicas mais precoces eram apenas evidentes na parede lateral do ventrículo esquerdo e apenas este local revelou a presença de miocardite ao exame histológico. Com isto pôde-se concluir que realmente há erros de amostragem significativos ao usar a biópsia endomiocárdica e o diagnóstico puramente histológico de um quadro de miocardite. Além disso outro estudo também provou a existência de grandes variações na interpretação dos achados histológicos de miocardite por peritos, resultados estes expressos no *Myocarditis Treatment Trial*.

Com os avanços das técnicas de detecção da presença de vírus no organismo, também se chegou à conclusão que os vírus podem já estar presentes no miocárdio na ausência de

miocardite concordante com os critérios de Dallas. Estes achados foram possíveis através da detecção de genoma viral pela técnica da *polymerase chain reaction* (PCR). Martin *et al*¹⁵ fez um estudo em 34 crianças com apresentação clínica compatível com miocardite. 26 tinham biópsias positivas para a presença de patógenos virais, mas 13 das 26 não tinham sinais de miocardite após exame histopatológico das peças de biópsia. Logo, os vírus podem estar presentes no miocárdio (estando até numa fase replicativa) sem que para isso existam sinais de inflamação miocárdica que vão ao encontro dos critérios de Dallas podendo, por isso, afectar o desenlace do quadro por não se administrar o tratamento adequado atempadamente.

Outros autores usaram métodos alternativos para fazer o diagnóstico de doença cardíaca relacionada com o sistema imunitário. Wojnicz *et al*¹⁶ descobriu que em 84 de 202 novos casos de cardiomiopatia *human leukocyte antigen* (HLA)-positivos, apenas 27% eram positivos segundo os critérios de Dallas para miocardite. Já tinha sido demonstrado que o HLA se encontrava aumentado em pacientes com miocardite e é menos “focal” que a infiltração linfocitária. Além disso demonstrou-se que havia melhorias da fracção de ejeção com tratamento imunossupressor em indivíduos HLA-positivos, mesmo naqueles que eram positivos para os critérios de Dallas demonstrando mais uma vez os melhores resultados no estabelecimento da terapêutica com base em outras ferramentas diagnósticas que não os critérios de Dallas.

1.2.2 Classificação clinicopatológica

Em 1991 foi proposto um novo sistema de classificação para a miocardite primária (pós-viral) subdividindo-a em fulminante, subaguda, activa crónica e persistente crónica. Os pacientes com miocardite secundária foram excluídos desta classificação histopatológica, incluindo aqueles com cardiomiopatia periparto, miocardite relacionada com o vírus da imunodeficiência humano, sarcoidose, lúpus eritematoso sistémico e isquémia com inflamação. Os pacientes com miocardite primária foram diferenciados baseado no seu início da doença, na sua função ventricular esquerda no momento da apresentação, nos achados de biópsia endomiocárdica à apresentação e seus resultados histológicos.

Os doentes com miocardite fulminante têm um início distinto da doença, habitualmente com alguns dias de doença viral bem identificada. Apresenta-se com disfunção ventricular esquerda severa muitas vezes num estado de choque cardiogénico requerendo pressores ou suporte mecânico artificial. O ventrículo esquerdo destes doentes não se encontra habitualmente dilatado mas um pouco espessado, provavelmente uma manifestação de edema intersticial. As biópsias endomiocárdicas na categoria fulminante são inequivocamente positivas com infiltrados inflamatórios severos e necrose miocitária. Apesar da sua

descompensação severa no momento da apresentação, estes pacientes usualmente recuperam completamente ou morrem num período de duas semanas. Os sobreviventes apresentam resolução histológica da sua miocardite e os seus corações recuperam o seu tamanho e função durante o seu seguimento.

Os doentes com miocardite subaguda têm um início do curso da doença indistinto sem doença viral inicial claramente definida. Apresentam-se com disfunção ventricular moderadamente severa e com dilatação cardíaca leve. As suas biopsias revelam miocardite activa ou borderline e é muitas vezes difícil de encontrar evidências de inflamação. Estes doentes têm uma recuperação incompleta ou desenvolvem cardiomiopatia dilatada progressiva apesar da completa resolução de qualquer sinal de inflamação observada na biópsia. Alguns estudos afirmam que nestes doentes haja persistência do vírus agressor no organismo.

Doentes com miocardite activa crónica têm tipicamente características bem distintas. A doença inicia-se de forma indistinta e similar à forma subaguda apresentando graus semelhantes de disfunção ventricular esquerda moderada e dilatação ventricular esquerda leve. As biopsias endomiocárdicas à apresentação e no seguimento revelam uma combinação de miocardite activa e de cura activa. No decorrer da doença (dois ou três anos) este padrão de inflamação e cicatrização persiste e os doentes desenvolvem uma cardiomiopatia restritiva não dilatada com evidências de formação de células gigantes.

Os doentes com miocardite persistente crónica são habitualmente submetidos a biópsia por causa de sintomas não relacionados com insuficiência cardíaca tais como dor torácica atípica ou palpitações. Eles têm um início do curso da doença indistinto e frequentemente têm uma história de vários meses ou anos de queixas cardíacas. Não padecem de disfunção ventricular esquerda apesar de terem sinais de miocardite activa ou borderline na biópsia. A sua história clínica caracteriza-se pela presença de sintomas continuados com função ventricular esquerda persistentemente normal apesar estar a decorrer o processo inflamatório.

Capítulo II

2.1 Epidemiologia

Quanto a dados epidemiológicos, é um pouco difícil de referir com exactidão a incidência de miocardite devido à sua grande variação de apresentações clínicas. Nos Estados Unidos da América estimam-se cerca de 1-10 casos por 100.000 habitantes. A incidência de biópsias ventriculares direitas positivas pode variar do 0 aos 80%⁷. Outras estimativas referem que cerca de 1 a 5% de pacientes com infecções virais podem ter acometimento do miocárdio⁷. Não há outros estudos conclusivos de outras regiões. Há também a referir uma certa preponderância de doentes do género masculino (especialmente em faixas etárias jovens), facto que pode ser devido ao efeito protector de variações hormonais naturais nas respostas imunitárias em mulheres¹.

Capítulo III

3.1 Etiologia

A Miocardite é causada por uma grande variedade de organismos infecciosos, desordens autoimunes e agentes exógenos tendo também alguma predisposição genética e ambiental (Tabela 1). A maioria dos casos é presumível ser causada por uma via comum de imunidade contra hospedeiro ou lesão mediada por fenómenos autoimunes embora alguns efeitos citotóxicos directos também tenham a sua importância. A lesão ocorre, portanto, por efeito citotóxico directo do agente causal, resposta imune secundária causada pelo agente infeccioso, expressão de citocinas no miocárdio e indução aberrante da apoptose. A lesão por si só também possui dois tempos distintos. A fase aguda ocorre aproximadamente nas duas primeiras semanas e cursa com destruição dos miócitos, uma consequência directa do agente causal, que é causada por citotoxicidade mediada por células e libertação de citocinas, contribuindo para a lesão e disfunção miocárdicas. A fase crónica inicia-se aproximadamente 2 semanas após a fase aguda onde é continuada a destruição de natureza autoimune dos miócitos com expressão anormal do Antígeno de Leucócitos Humanos (HLA) e no caso da Miocardite viral com presença do genoma viral no miocárdio.

3.1.1 Vírus

3.1.1.1 Enterovírus

Os enterovírus são um grupo de vírus patogénicos dos tractos gastrointestinal e respiratório superior. O vírus Coxsackie B (CBV) é o patogénio mais comuns em doentes com miocardite. Estudos serológicos revelaram que 36% de todos os adultos com miocardite aguda tinham aumentos serológicos consideráveis nos títulos de anticorpos anti-CBV ou IgM. É difícil avaliar o impacto real da miocardite induzida pelo coxsackie B uma vez que ele está presente em muitas populações de controlo. Elementos do seu genoma também foram encontrados com técnicas de *polymerase chain reaction* em pacientes com biópsia endomiocárdica com diagnóstico de miocardite aguda pelos critérios de Dallas. Estes achados têm uma especificidade duvidosa pois em certos estudos foi encontrado RNA de enterovírus em corações de autópsia sem sinais de doença cardíaca. Além disso é difícil identificar a espécie

Tabela 1 - Lista de etiologias relacionadas com miocardite

Vírus	Enterovírus, Coxsackie B, Adenovírus, Influenza, Citomegalovírus, Poliomielite, Epstein-Barr, HIV-1, hepatite viral, Parotidite, Rubéola, Varicela, Variola, Arbovírus, Vírus Sincicial Respiratório, Herpes Simplex Vírus, Febre Amarela, Raiva, Parvovírus B19
Rickettsias	Tifo, Febre das Montanhas Rochosas, Febre Q
Bactérias	Difteria, Tuberculose, <i>Streptococci</i> , <i>Meningococci</i> , Brucelose, <i>Clostridium</i> , <i>Burkholderia pseudomallei</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , Psitacose
Espiroquetas	Sífilis, Leptospirose / D. de Weil, <i>Borrelia</i> , D. de Lyme
Fungos	Candidose, Aspergilose, Criptococose, Histoplasmose, Actinomicose, Blastomicose, Coccidioidomicose, Mucormicose
Protozoários	D. de Chagas, Toxoplasmose, Tripanossomose, Malária, Leishmaniose, Balantidose, Sarcosporidiose
Helmintas	Triquinose, Equinococose, Schistossomose, Cisticercose, Filariose
Mordeduras/Picadas	Veneno de escorpião, Veneno de Cobra, Veneno de Viúva-negra, veneno de vespa, Paralisia da carraça
Drogas (miocardite de hipersensibilidade)	Drogas Quimioterápicas - doxorrubicina e antraciclina, estreptomicina, ciclofosfamida, IL-2, Receptor de Anticorpo anti-HER-2 / Herceptina Antibióticos - Penicilina, cloranfenicol, sulfonamidas Anti-hipertensores - metildopa, espironolactona Antiepiléticos - Fenitoína, carbamazepina Anfetaminas, cocaína e catecolaminas
Químicos	Hidrocarbonetos, monóxido de carbono, arsénico, chumbo, fósforo, mercúrio, cobalto
Agentes Físicos	Radiação, golpe de calor, hipotermia
Febre Reumática Aguda	
Doenças Inflamatórias Sistémicas	Miocardite de células gigantes, sarcoidose, D. de Kawasaki, D. de Crohn, LES, colite ulcerosa, granulomatose de Wegener, tirotoxicose, escleroderma, AR
Cardiomiopatia peri-parto	
Rejeição celular pós-transplante	

viral específica através deste método devido a semelhanças genómicas entre todos os enterovírus. Para isso existem então outras técnicas que permitem a identificação específica do patógeno presente como é o caso da técnica de hibridização *in situ*.

Na maior parte dos casos, os sinais e sintomas de infecção são benignos e resolvem espontaneamente. Contudo, alguns investigadores propuseram que alguns casos de cardiomiopatia dilatada não isquémica podem representar o estágio final de uma infecção por enterovírus previamente detectada ou não. Estas especulações surgiram como resultado da frequente (embora não uniforme) detecção de RNA de enterovírus em peças de biópsia endomiocárdica de pacientes com cardiomiopatia dilatada não isquémica sem evidências clínicas de miocardite infecciosa. Além disso, doentes com cardiomiopatia dilatada com níveis de RNA enteroviral persistentes detectados por biópsia endomiocárdica, têm um prognóstico

clínico pior. No entanto, devido à alta prevalência de infecções por enterovírus na comunidade, estes estudos fornecem apenas provas circunstanciais de uma possível ligação entre miocardite enteroviral e miocardiopatia dilatada sem oferecer provas definitivas. Aliás, há um estudo em que o RNA enteroviral foi detectado mais frequentemente em doentes de controlo submetidos a transplante cardíaco e pulmonar por doença isquémica cardíaca ou doença pulmonar primária do que em pacientes com cardiomiopatia dilatada. Há no entanto também outros estudos que mostram provas de uma protease codificada pelo vírus coxsackie B que entra num processo de degradação da distrofina cardíaca em ratos reduzindo assim a integridade da estrutura miocárdica sugerindo um papel potencialmente patogénico dos enterovírus no desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada em humanos¹².

3.1.1.2 Adenovírus

O genoma do adenovírus tem sido encontrado em peças de biópsia endomiocárdica e amostras de miocárdio em autópsias de crianças e adultos com miocardite aguda. Foi encontrado numa proporção muito maior do que inicialmente era esperado ainda que possa ser menos patogénico que o enterovírus. A descoberta de um receptor miocárdico comum, o *CBV-adenovirus-receptor* (CAR), sugere uma porta de entrada comum destes vírus e pode explicar a sua preponderância como agentes causais na miocardite aguda e cardiomiopatia dilatada. O facto que este receptor se encontra aumentado em doentes com cardiomiopatia dilatada comparado com grupos de controlo é também a favor desta teoria embora que ainda não seja conclusiva¹².

3.1.1.3 Vírus Herpes

O citomegalovírus (CMV) é rapidamente identificado nas células devido aos seus corpos de inclusão nucleares e paranucleares microscópicos característicos. O CMV é um organismo ubíquo que no hospedeiro imunocompetente produz uma infecção primária assintomática, evidenciado pela presença de anticorpos anti-CMV circulantes na maioria da população¹⁷. O CMV pode permanecer latente indefinidamente no meio intracelular no hospedeiro à espera de ser reactivado levando a uma infecção sistémica de o paciente se torna imunodeprimido, muitas vezes como resultado de uma infecção por VIH, neoplasia, imunossupressão em casos de doença pulmonar ou reumatológica ou pós-transplante. Um componente desta infecção generalizada pode incluir miocardite por CMV que pode ser tratada adequadamente com

ganciclovir¹². Após transplante cardíaco, o CMV também tem aparecido associado com doença vascular do enxerto cardíaco que se acredita geralmente ser reflexo de rejeição crónica do aloenxerto. Esta hipótese, no entanto, permanece controversa. Estudos também revelam que a terapia com ganciclovir no pós-operatório imediato tem reduzido a incidência de doença vascular do enxerto cardíaco tanto na presença como na ausência do desenvolvimento de doença sistémica por CMV¹².

3.1.1.3.1 Outros vírus Herpes

O vírus Epstein-Barr (EBV) pode causar raramente miocardite sintomática. O EBV também tem estado implicado no desenvolvimento de doença linfoproliferativa pós-transplante após transplante cardíaco, que é uma complicação grave tratada muitas vezes reduzindo o estado de imunossupressão do doente e possivelmente reduzindo a quimioterapia sistémica.

O vírus Herpes simplex e o vírus Varicela zóster têm sido reconhecidos como agentes etiológicos raros na miocardite aguda¹².

3.1.1.4 Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida

O Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) é o estágio final da infecção por VIH. Como o número de infecções por VIH tem aumentado em todo o mundo atingindo proporções epidémicas e porque se tem conseguido aumentar a sobrevivência destes doentes através de medidas médicas, as manifestações cardíacas desta doença têm-se tornado cada vez mais aparentes. As manifestações cardíacas incluem efeitos directos pelo próprio VIH e efeitos resultantes de infecções oportunistas que surgem como consequência de um estado de imunossupressão. A miocardite linfocítica aguda ou crónica comprovada por biópsia endomiocárdica é um achado comum entre doentes com SIDA. Isto é mais frequentemente uma consequência de uma infecção oportunista sobreposta. Tem sido detectado RNA e DNA de VIH nestas biópsias mas de maneira muito escassa e mais em áreas do miocárdio sem infiltrado inflamatório ou necrose. No entanto, ainda não se conseguiu estabelecer uma relação causal entre o VIH e miocardite. Note-se contudo que, ainda não se conseguiu identificar muito bem o patógeno responsável pela cardiomiopatia relacionada com a SIDA, de maneira muito semelhante ao que acontece com a cardiomiopatia que não está relacionada com a SIDA. Alguns investigadores propuseram que a cardiomiopatia associada a SIDA pode

resultar da terapia anti-retroviral. Independentemente da etiologia do processo cardiomiopático associado com a SIDA, o diagnóstico é um prenúncio de mau prognóstico, independentemente da adequação da terapia anti-VIH em curso¹².

3.1.1.5 Outros vírus

Vários outros vírus têm evidência de estarem associados a miocardite aguda incluindo o vírus da Hepatite B, vírus da Hepatite C, vírus influenza A e B, vírus da raiva e parvovírus B19. Têm sido reportado casos de miocardite causados pelos vírus da parotidite, sarampo e rubéola e a infecção fetal pela rubéola como resultado de uma transmissão materna gestacional precoce tem levado ao aparecimento de múltiplos defeitos cardíacos congénitos. Contudo estes vírus têm sido erradicados em larga escala devido a programas de imunização infantil generalizados¹².

3.1.2 Bactérias

3.1.2.1 Febre Reumática

A febre reumática aguda é caracterizada por uma resposta inflamatória sistémica generalizada aproximadamente três semanas após uma infecção faríngea estreptocócica do grupo A não tratada, não acontecendo após uma infecção cutânea. A incidência de febre reumática aguda em países desenvolvidos está em declínio devido à generalização das terapias antibióticas anti-estreptocócicas para infecções do tracto respiratório superior e em geral devido às melhorias das condições de vida. A terapêutica antibiótica adequada durante a infecção faríngea precedente elimina essencialmente o risco futuro para desenvolver febre reumática aguda.

O diagnóstico de febre reumática aguda é maioritariamente clínico usando os critérios de Jones revistos de 1992. Requer-se a evidência de dois critérios major ou um critério major com pelo menos dois critérios minor no estabelecimento do diagnóstico de febre reumática, facto que é reforçado por uma história de uma infecção do tracto respiratório superior recente, uma cultura da faringe positiva ou um teste de anticorpos anti-estreptocócicos positivo.

A cardite reumática pode envolver o endocárdio, miocárdio ou pericárdio. Mais frequentemente, existe um envolvimento variável das válvulas cardíacas, particularmente da válvula mitral e do seu aparelho subvalvular, incluindo os músculos papilares e as suas cordas tendinosas. A descompensação clínica severa é mais uma excepção do que regra nestas situações. A consequência mais temida deste processo patológico é a cicatrização crónica levando a estenose valvular mitral (e potencialmente aórtica) e/ou regurgitação.

O tratamento nos casos leves faz-se usualmente com altas doses de aspirina. Nos casos severos pode acrescentar-se corticosteróides ao plano. Para prevenir as recorrências de cardite e febre reumática aguda, é recomendado um plano a longo termo (e eventualmente para a vida) de antibioterapia profiláctica com penicilina benzatina G a cada três semanas, ainda que a duração da terapia deva ser individualizada dependendo do risco de recorrência do doente em questão¹².

3.1.2.2 *Chlamydia pneumoniae*

A *Chlamydia pneumoniae* (CP) tem gerado um tremendo interesse recente como resultado da sua pretensa associação com o desenvolvimento de aterosclerose coronária. Estudos seroepidemiológicos inicialmente demonstraram títulos de anti-CP elevados em pacientes com inflamação miocárdica aguda (68%) ou angina crónica (50%) comparado com controlos (17%). Este conceito, contudo, permanece controverso na perspectiva que vários estudos confirmaram este facto, havendo outros que o refutaram muito devido a valores destes títulos em populações de controlo. No entanto, a prova evidente que suporta esta associação é reforçada por estudos que rapidamente demonstraram a presença de *Chlamydia pneumoniae* em placas ateroscleróticas mas raramente em artérias coronárias normais. Há outros que a refutam uma vez é possível detectar DNA de *Chlamydia pneumoniae* na presença de aterosclerose coronária, mas este facto não reflecte a extensão ou severidade da doença. O DNA de *Chlamydia pneumoniae* pode ser detectado apenas num local num doente com aterosclerose difusa severa, enquanto que em pacientes com aterosclerose coronária leve era detectado em todos os segmentos arteriais examinados¹².

Foi realizada uma meta-análise com todos os ensaios randomizados controlados no uso de terapêutica antibiótica contra *Chlamydia pneumoniae* no tratamento de aterosclerose coronária pré-existente, falhando esta na demonstração de qualquer benefício na redução da incidência de síndromes coronárias agudas, miocardite infecciosa e da mortalidade. Neste momento foi abandonado o tratamento da aterosclerose coronária com antibióticos.

A *Chlamydia pneumoniae* e a *Chlamydia psittaci* foram também ambas implicadas em casos de miocardite aguda, embora isto seja raro¹².

3.1.2.3 Outras bactérias

A infecção por *Corynebacterium diphtheriae* pode habitualmente levar a miocardite em virtude da sua exotoxina que tem alta afinidade para o sistema condutor cardíaco. Uma vez que haja envolvimento miocárdico, o doente tem um pior prognóstico com uma mortalidade crescente de 50%. Esta doença foi largamente erradicada em países desenvolvidos devido a programas de imunização infantil generalizados mas persiste em países em desenvolvimento onde estes programas ainda não foram implementados. O tratamento desta condição potencialmente fatal consiste numa combinação de uma antitoxina dirigida à exotoxina bacteriana assim como de antibióticos contra o organismo infectante.

A Doença de Whipple, ou lipodistrofia intestinal, é uma infecção bacteriana sistémica crónica causada pela *Tropheryma whippelii*. O envolvimento cardíaco na doença de Whipple é comum, com evidências histológicas em mais de 78% dos doentes, incluindo no miocárdio, embora estes sejam raramente sintomáticos.

Muitas outras bactérias estão associadas a miocardite como é o caso da *Neisseria meningitidis* (meningococcus), *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Brucella melitensis*, *Salmonella typhi* e *Vibrio cholerae* por meio da sua toxina colérica¹².

3.1.2.3.1 Espiroquetas

3.1.2.3.1.1 Doença de Lyme

A doença de Lyme é uma doença sistémica causada pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, cujo vector primário são as carraças ixodídeas. A cardite é uma manifestação comum que se pensa ocorrer em cerca de 10% dos doentes na fase disseminada da doença, usualmente semanas a meses após a infecção inicial. Uma vez que a conversão serológica da doença possa durar cerca de oito semanas, os sinais e sintomas da borreliose de Lyme precedem frequentemente a positividade dos testes serológicos, produzindo muitos resultados de falsos-negativos. Os achados cardíacos mais comuns em pacientes com a doença de Lyme são vários

graus de bloqueio auriculoventricular, que podem flutuar desde bloqueio auriculoventricular de primeiro grau até bloqueio completo no mesmo paciente num período de alguns minutos. Embora os doentes sejam muitas das vezes assintomáticos, alguns podem apresentar-se com síncope durante períodos de bloqueio auriculoventricular de alto grau e podem beneficiar com técnicas de pacing transvenoso temporário. Um pace-maker permanente é raramente indicado e há completa resolução do quadro habitualmente dentro de uma a duas semanas.

A borreliose de Lyme também pode causar menos frequentemente miopericardite aguda e a *Borrelia burgdorferi* tem sido isolada em amostras de biópsia endomiocárdica em pacientes com cardiomiopatias agudas e crónicas. Além disso, é mais provável que doentes com cardiomiopatia dilatada tenham serologias positivas para *B. burgdorferi* do que grupos de controlo, apesar de esta associação ser fraca e não ser de todo comprovada através de outros estudos. Esta hipótese é reforçada por alguns achados, que dizem que a ceftriaxona pode reverter o processo cardiomiopático em nove doentes seropositivos para *B. burgdorferi* num todo de quarenta e dois, apesar de outros não terem confirmado esta reversibilidade. Em suma, as evidências que apoiam o papel epidemiológico da *B. burgdorferi* no desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada são muito circunstanciais, falham na prova de uma relação causal e não são actualmente sujeito de grandes esforços de investigação.

As recomendações correntes para o tratamento da doença de Lyme incluem a doxiciclina, 100 mg 2id, durante 10 a 21 dias ou amoxicilina, 500 mg 3id, durante 10 a 21 dias durante uma fase inicial da doença; ceftriaxona, 2 g i.v. diárias, durante 14 dias ou penicilina G, 20 milhões de unidades i.v. diárias durante 14 dias no tratamento da cardite de Lyme; e doxiciclina, 100 mg orais 2id, durante 14 a 21 dias ou amoxicilina, 500 mg 3id, durante 14 a 21 dias como alternativas a casos leves de cardite de Lyme. A terapêutica antibiótica durante uma fase inicial da doença parece eliminar o potencial para o desenvolvimento de doença disseminada futura, incluindo cardite. Contudo, não existem evidências que demonstrem que a terapêutica antibiótica leve a uma resolução mais rápida da cardite já estabelecida uma vez que se trata de um processo auto-limitado, com recuperação completa na maior parte dos casos. No entanto, a terapêutica antibiótica é agora uma prática clínica comum, principalmente como prevenção uma maior disseminação da doença, nomeadamente no que se refere ao possível aparecimento de sequelas neurológicas. Outros estudos preconizaram o uso de corticosteróides e salicilatos no tratamento de casos severos, embora esta abordagem não tenha sido comprovada prospectivamente de modo a conferir a esta prática qualquer vantagem terapêutica¹².

3.1.2.3.1.2 Outras Espiroquetas

No início do século XX, era bastante comum a ocorrência de aortite sífilítica causada pela espiroqueta *Treponema pallidum*, resultando em aneurismas aórticos, insuficiência valvular aórtica e estenose ostial coronária. Contudo, esta condição foi largamente erradicada através de medidas de saúde pública de prevenção das doenças sexualmente transmitidas e do desenvolvimento de terapias antibióticas eficazes.

Doentes com leptospirose severa causada pela espiroqueta *Leptospira interrogans*, apresentam frequentemente alterações electrocardiográficas transitórias e podem desenvolver miocardite aguda. Também é comum encontrar-se achados *post mortem* de arterite coronária aguda e aortite em doentes com leptospirose severa¹².

3.1.3 Rickettsias

A febre das Montanhas Rochosas é uma doença sistémica transmitida pela carraça causada pela *Rickettsia rickettsii* e é caracterizada por uma vasculite generalizada. Geralmente podem ocorrer miocardite aguda e distúrbios da condução aurículo-ventricular que podem ser fatais mas que não costumam ter grande significância clínica.

A febre Q é uma doença sistémica causada pela *Coxiella burnetii*, geralmente inalada pelos humanos através de aerossóis procedentes da placenta de animais de quinta. A endocardite vascular é de longe a apresentação clínica mais encontrada num quadro de febre Q crónica. Controversamente, a miopericardite aguda é um fenómeno raro embora possua um prognóstico mais sombrio.

A Eriiquiose é uma doença causada por um organismo do grupo das Rickettsiae que têm a carraça como vector, infectando monócitos e granulócitos circulantes. Este organismo também pode provocar um quadro de miocardite aguda¹².

3.1.4 Fungos

As infecções do coração provocadas por fungos são incomuns, ocorrendo geralmente apenas em indivíduos imunodeprimidos. A Endocardite fúngica pode ocorrer também após cirurgia cardíaca, consumo de drogas de abuso por via intravenosa ou através do estabelecimento de

um acesso venoso de forma prolongada. Apesar das infecções por *Aspergillus* e *Candida* serem comuns após transplante cardíaco, o envolvimento do miocárdio é extremamente raro. A ocorrência de miocardite fúngica tem sido reportada em infecções por *Aspergillus*, *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis* e mucormicose. Em alguns estudos *postmortem*, o envolvimento miocárdico por fungos é caracterizado por abscessos miocárdicos difusos assim como oclusão coronária pelo micélio fúngico e trombos. Contudo, também foi observada a invasão directa a partir do mediastino¹².

3.1.5 Parasitas

3.1.5.1 Doença de Chagas

A doença de Chagas é uma infecção por protozoários causada pelo *Trypanosoma cruzi* e é transmitido aos humanos pelas fezes de um insecto da família *Reduviidae*. A doença de Chagas é endémica das Américas Central e do Sul, onde se estima que mais de vinte milhões de pessoas estejam infectadas. Muito raramente, também pode ser transmitida através de transfusão sanguínea a partir de um doador infectado. A fase aguda da doença nos humanos é geralmente benigna e clinicamente assintomática ou ocorre uma febre ligeira, embora possa ocorrer miocardite aguda demonstrada através da biópsia endomiocárdica podendo, nestes casos, ser fatal. Mais frequentemente pode surgir um processo cardiomiopático lentamente progressivo, fazendo com que a doença possa permanecer clinicamente irreconhecível por mais de vinte anos. Durante esta fase, 30 a 40% dos doentes (e mais de 80% dos que desenvolvem cardiomiopatia) desenvolvem anormalidades da condução devido a fibrose miocárdica extensa. As anormalidades mais comuns são o bloqueio de ramo direito e/ou hemibloqueio anterior esquerdo, podendo progredir para graus mais elevados de bloqueio aurículo-ventricular.

A Cardiomiopatia Chagásica crónica desenvolve-se em aproximadamente 10 a 30% de todos os doentes infectados. A patogénese desta doença ainda permanece controversa, mas acredita-se que seja multifactorial, incluindo um efeito directo continuado causado pelo parasita no miocárdio, lesão miocitária mediada por uma reacção autoimune e lesão endotelial microvascular mediada pelo parasita, resultando num compromisso da perfusão miocárdica. Anatomicamente, a doença de Chagas pode ser diferenciada das outras cardiomiopatias através de achados típicos de uma redução da espessura apical e formação de aneurismas. Funcionalmente, são comuns várias anormalidades da motilidade da parede em múltiplos segmentos assim como disfunção sistólica global, realçando a necessidade de descartar uma

etiologia coronária da cardiomiopatia. Estes aneurismas apicais e/ou a disfunção ventricular esquerda concomitante colocam os doentes em risco de tromboembolismo e de arritmias ventriculares potencialmente fatais. Em alternativa, o processo cardiomiopático pode progredir inexoravelmente para um quadro de insuficiência cardíaca congestiva muito evidente, sendo um prenúncio de mau prognóstico.

Neste ponto, pensa-se que a terapia antiparasitária seja ineficaz embora alguns estudos sugiram que o tratamento possa prevenir a progressão da doença numa minoria dos doentes. Dado o mau prognóstico destes, seria apropriado tentar um curso de terapia antiparasitária a todos os doentes apesar desta controvérsia. Apesar da natureza inflamatória desta condição, a imunossupressão não está a ser aconselhada devido à potencial reactivação de organismos que de outra forma permaneceriam latentes. Uma vez que é prática comum a aplicação de imunossupressão iatrogénica pós-transplante de forma rotineira, existe uma preocupação em decidir a idoneidade dos doentes em fase final de doença Chagásica para receber transplante cardíaco. No entanto, quase todos os doentes têm sido transplantados com êxito mediante um seguimento serológico cuidadoso pós-transplante. Contudo, foi observada uma maior incidência de ocorrência de neoplasias malignas nestes doentes comparado com populações de controlo, facto que pode estar relacionado com a reactivação parasitária ou com a própria terapia antiparasitária que estes doentes receberam¹².

3.1.5.2 Outros parasitas

É rara a ocorrência de miocardite aguda como resultado de infecção parasitária, embora vários parasitas tenham sido implicados no desenvolvimento da doença. O *Toxoplasma gondii* pode causar miocardite aguda num doente imunocomprometido. O *Toxoplasma gondii* pode ser transmitido a um receptor de transplante cardíaco pelo doador, o que mostra a necessidade de um cuidadoso rastreio serológico de ambos, doador e receptor, antes de efectuar o transplante.

A *Trichinella spiralis* também pode causar um quadro de miocardite aguda. Pode ocorrer também, porém raramente, descompensação cardíaca aguda causada pelo *Plasmodium falciparum* (agente da malária) como resultado de uma oclusão coronária de etiologia parasitária. Doentes com schistosomose hepatosplénica podem desenvolver hipertensão portal e, conseqüentemente, os ovos de *Schistosoma mansoni* podem embolizar e ocluir as artérias pulmonares por via de circulação colateral, levando ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar e cor pulmonale. Os quistos hidáticos no miocárdio podem comprimir ou obstruir a cavidade cardíaca adjacente, podendo ser removidos de maneira segura através de excisão cirúrgica¹².

3.1.6 Fármacos / Hipersensibilidade

A miocardite de hipersensibilidade é um exemplo de uma fase aguda de miocardite eosinofílica, pensando-se ser devida a uma reacção alérgica a determinados fármacos. Os fármacos mais frequentemente associados a esta condição são a metildopa, as penicilinas, as sulfonamidas, tetraciclina, os fármacos antituberculosos¹⁰ e alguns agentes quimioterápicos¹¹. É caracterizada por uma eosinofilia periférica e infiltração eosinofílica, de células gigantes multinucleadas e linfocítica do miocárdio. Há uma proteína básica de grande importância nos grânulos dos eosinófilos que podem ser detectados na presença de uma miocardite necrotizante aguda, sugerindo a toxicidade do conteúdo destes grânulos. O tratamento destes casos tem tido sucesso através da evicção do agente agressor e através de terapia com corticosteróides. Infelizmente, esta condição permanece muitas vezes irreconhecível em que a primeira manifestação clínica do envolvimento cardíaco é a morte súbita por arritmias¹⁰.

3.1.6.1 Metildopa

A complicação mais esperada e mais frequentemente encontrada com o uso da metildopa é a hepatite mas existem achados de casos de morte súbita e inesperada em indivíduos que, após autópsia, se descobriu que sofriam de miocardite. Os achados histológicos têm as características de uma miocardite alérgica, exibindo um infiltrado inflamatório intersticial com eosinófilos abundantes, vasculite e necrose miocárdica focal. As alterações no ECG incluem bradicardia sinusal, pausas sinusais e bloqueio aurículo-ventricular de primeiro e segundo graus⁸.

3.1.6.2 Antibióticos

3.1.6.2.1 Penicilina

As reacções alérgicas à penicilina são bastante comuns mas o envolvimento miocárdico é raro. Os achados histológicos consistem num infiltrado de eosinófilos e células mononucleares perivascular e intersticial. Pode ocorrer enfarte agudo do miocárdio e pericardite, justificando algumas das alterações electrocardiográficas. Estas alterações, ainda que transitórias, podem ser a primeira manifestação do envolvimento miocárdico, surgindo taquicardia sinusal, elevação do segmento ST e inversão da onda T⁸.

3.1.6.2.2 Sulfonamidas

O uso de sulfonamidas pode lesar o miocárdio devido a uma vasculite de hipersensibilidade e também a uma miocardite. Nalguns casos fatais podem encontrar-se achados de miocardite eosinofílica, muitas das vezes com a presença de granulomas. Embora o quadro clínico seja muitas das vezes silencioso, o envolvimento miocárdico pode causar insuficiência cardíaca congestiva severa e muitas das vezes fatal. Neste caso as alterações electrocardiográficas costumam estar ausentes, porém podem ocorrer anormalidades do segmento ST e da onda T não específicas⁸.

3.1.6.2.3 Tetraciclinas

As reacções alérgicas aos antibióticos da classe das tetraciclinas incluem manifestções como febre, taquicardia e bloqueio aurículo-ventricular de primeiro grau. Algun achados *postmortem* incluem dilatação cardíaca, degeneração fibrinóide das células musculares cardíacas e um infiltrado intersticial e perivascular difuso⁸.

3.1.6.3 Fármacos Quimioterápicos

3.1.6.3.1 Antraciclina

As antraciclina são uma classe de fármacos bastante usada no tratamento de tumores sólidos e doenças malignas hematológicas. Contudo, o seu uso eficaz pode ser limitado por originarem cardiotoxicidade crônica relacionada com a dose. Podem surgir três quadros clínicos distintos: cardiotoxicidade aguda com arritmias transitórias que são frequentemente reversíveis, não relacionadas com a dose e presumivelmente não associadas a insuficiência cardíaca subsequente; cardiotoxicidade crônica na forma de insuficiência cardíaca congestiva crônica (cardiomiopatia) relacionada com a dose; e um padrão latente de arritmias e/ou sinais de disfunção miocárdica, remoto da terapia quimioterápica. Pode surgir também uma síndrome de miocardite/pericardite semelhante ao que acontece com o uso de doses elevadas de ciclofosfamida, acarretando um pior prognóstico ainda que seja raro.

Infelizmente, alguns doentes podem desenvolver um grau significativo de cardiotoxicidade a doses cumulativas baixas. As características clínicas de cardiotoxicidade crônica surgem após a administração da última dose (aproximadamente um mês), acarretando uma alta letalidade (cerca de 60%).

Surgem dois tipos principais de lesões miocárdicas observadas num quadro de cardiotoxicidade por antraciclina em humanos: há a perda de miofibras dos miócitos e a degenerescência vacuolar devido à tumefacção do aparelho sarcotubular.

À microscopia óptica observa-se um espessamento fibroso do endocárdio, mais pronunciado no ventrículo esquerdo. Estudos hemodinâmicos sugerem que a cardiotoxicidade crônica por antraciclina é predominantemente uma forma restritiva de doença endomiocárdica¹¹.

3.1.6.3.2 Ciclofosfamida

Pode-se induzir a cardiotoxicidade aguda com a exposição a altas doses deste agente alquilante, gerando um efeito semelhante ao das catecolaminas surgindo, então, necrose miocitária focal e lesões hemorrágicas. Surge um quadro combinado de miocardite e pericardite associado a elevada mortalidade¹¹.

3.1.6.3.3 5-Fluorouracilo

Foram descritos sintomas como dor anginosa e enfarte agudo do miocárdio em pacientes em tratamento com 5-FU, em que a isquémia é provavelmente provocada por espasmo das artérias coronárias. Surgem também algumas alterações electrocardiográficas e sintomas de insuficiência cardíaca em pacientes que se suspeita serem alvo de cardiotoxicidade pelo 5-FU¹¹.

3.1.6.4 Cocaína

O uso ilícito de cocaína tem sido associado a várias síndromes cardiovasculares: isquémia miocárdica aguda, enfarte e morte súbita; hipertensão severa aguda, dissecção aórtica e ruptura; miocardite tóxica aguda (provavelmente hipersensibilidade) ou doença do músculo cardíaco persistente (cardiomiopatia dilatada).

A cocaína é um potente vasoconstritor (provocando espasmo das artérias coronárias) e pode promover também a formação de trombos activando a agregação plaquetária e a formação de tromboxano. Os efeitos da lesão miocárdica podem ser devidos à cardiotoxicidade mediada por catecolaminas pois a cocaína bloqueia a recaptação de noradrenalina e dopamina a nível pré-sináptico. No miocárdio, a cocaína bloqueia canais de sódio causando uma diminuição da despolarização e da velocidade de condução (tal como os fármacos antiarrítmicos de classe I), podendo também ocorrer arritmias ventriculares com prolongamento do intervalo QTc e *torsades de pointes*¹¹.

A isquémia causada pelos espasmos coronários pode ser tratada com recurso a nitratos e bloqueadores dos canais de cálcio, podendo ser usados também bloqueadores dos receptores alfa-adrenérgicos. Os beta-bloqueantes devem ser evitados pois tendem a piorar a espasmicidade dos vasos coronários e impedem a condução cardíaca. É mandatário efectuar a monitorização electrocardiográfica e o doseamento da CK-MB nos doentes com síndromes iquémicas agudas e miocardite tóxica¹¹.

3.1.7 Antidepressivos Tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos podem ter vários efeitos a nível do coração.

Em indivíduos idosos pode surgir hipotensão ortostática, provavelmente devido a um efeito bloqueador alfa-adrenérgico. A interação com outras drogas também pode precipitar a hipertensão arterial, sendo exemplo disso os inibidores da monoamina-oxidase aumentando o risco de causar uma crise hipertensiva.

Eles também provocam efeitos inotrópicos e/ou cronotrópicos positivos precipitando a ocorrência de taquicardia sinusal e actividade ectópica cardíaca tanto em doses terapêuticas como tóxicas.

Existe também uma afinidade específica para o tecido miocárdico. É produzido um efeito inotrópico negativo e há prolongamento da condução interventricular e do intervalo QTc. Há uma relação directa entre a amplitude do complexo QRS e o grau de overdose de antidepressivos tricíclicos.

Existem casos relatados de morte súbita em doentes tratados com antidepressivos tricíclicos provavelmente devido a taquicardia ventricular com *torsades de pointes* ou fibrilhação ventricular (relacionada com o prolongamento do intervalo QTc).

É necessária uma atenção especial aos antidepressivos tricíclicos clássicos administrados a doentes com doença cardíaca prévia como doença cardíaca isquémica e arritmias ventriculares e com distúrbios da condução eléctrica em doentes com insuficiência cardíaca crónica. Nestes casos é preferível usar novas classes de antidepressivos como é o caso de compostos tetracíclicos ou inibidores selectivos da recaptação de serotonina¹¹.

3.1.8 Outros agentes químicos

3.1.8.1 Monóxido de Carbono

Pode ocorrer toxicidade aguda e crónica. Apesar de haver uma predominância da afectação do sistema nervoso central pelo monóxido de carbono, estão descritas algumas anormalidades cardíacas fatais ocasionais embora haja outros estudos que digam que não houve ocorrência de arritmias após exposição ao tóxico.

Por causa da maior afinidade do monóxido de carbono para a hemoglobina em relação ao oxigénio, os tecidos tornam-se pouco perfundidos. Assim, a toxicidade cardíaca pode ser parcialmente causada por hipoxia miocárdica, embora um efeito directo do monóxido de carbono na mitocôndria miocárdica possa ter um papel mais importante. As características histológicas incluem áreas focais de necrose que é mais marcada no subendocárdio. Também são encontrados infiltrados perivasculares e hemorragias punctiformes.

O envolvimento cardíaco pode aparecer logo após a exposição ou pode aparecer apenas alguns dias depois. É comum ocorrer palpitações, taquicardia sinusal e várias arritmias, incluindo extrassístoles e fibrilhação auricular. Os pacientes com doença cardíaca isquémica estão predispostos a desenvolver angina de peito e enfarte do miocárdio. Ao exame electrocardiográfico é comum encontrar-se anormalidades do segmento ST e da onda T. podem também estar presentes anormalidades transitórias das paredes ventriculares direita e/ou esquerda. A administração de oxigénio a 100%, o repouso e a vigilância de anormalidades sérias do ritmo e condução cardíacos permite uma rápida recuperação⁸.

3.1.9 Agentes físicos

3.1.9.1 Radiação

O uso de terapias com radiação pode resultar numa grande variedade de complicações que são habitualmente crónicas, incluindo pericardite com efusão, tamponamento ou constrição; fibrose das artérias coronária e enfarte do miocárdio; anomalias valvulares; fibrose miocárdica; e distúrbios da condução. Apesar de o coração ser um órgão muito resistente à radiação, a significância clínica de doença cardíaca induzida por radiação é maior do que a que lhe era atribuída anteriormente. O envolvimento cardíaco com significância clínica ocorre numa pequena parte dos doentes, habitualmente algum tempo após o término da terapêutica com radiação. As lesões cardíacas induzidas pela radiação estão relacionadas com a dose aplicada, com a quantidade de coração que é irradiado e com o esquema de dosagem usado.

As lesões cardíacas a longo prazo após irradiação parecem resultar de lesão de longa duração das células endoteliais dos capilares, o que pode levar a morte celular, ruptura capilar e microtrombos. Da lesão da microvasculatura surge isquémia seguida de fibrose miocárdica. Além dos danos na microvasculatura, as artérias coronárias epicárdias de maior magnitude podem tornar-se mais estreitas.

Só alguns doentes manifestam ocasionalmente anormalidades cardíacas clínicas agudas como consequência da terapia com radiação, consistindo tipicamente numa pericardite aguda. Pode surgir uma diminuição da função ventricular esquerda leve, transitória e assintomática logo após a terapia com radiação. As expressões clínicas de doença cardíaca por radiação mais comuns ocorrem meses a anos depois da exposição. O pericárdio é o sítio de eleição dos efeitos da radiação, surgindo achados como efusão pericárdica crónica ou constrição pericárdica. As lesões do miocárdio surgem menos frequentemente e são caracterizados por fibrose miocárdica com ou sem fibrose endocárdica ou fibroelastose. A disfunção ventricular direita e/ou esquerda em repouso ou com esforço parece ser uma manifestação comum embora assintomática, surgindo cerca de cinco a vinte anos após a terapia com radiação, especialmente nos doentes que a receberam por algumas técnicas já não usadas hoje em dia. Os pacientes desenvolvem ocasionalmente regurgitamento valvular esquerdo (raramente direito) que muitas das vezes requer a substituição da válvula, especialmente se lhe estiverem associadas calcificações das válvulas aórtica ou mitral.

Existe normalmente um período de latência de uma década ou mais entre a exposição e o desenvolvimento de uma deformidade valvular.

Os achados electrocardiográficos presentes incluem bloqueio cardíaco, aterosclerose “acelerada” e uma variedade de arritmias que surgem meses a anos após a terapêutica, possuindo porém uma significância clínica limitada⁸.

3.1.9.2 Golpe de calor

O golpe de calor surge como resultado de uma falha no centro termorregulador após a exposição a uma temperatura ambiente elevada. É manifestada principalmente por hiperpiréxia, insuficiência renal, coagulação intravascular disseminada e disfunção do sistema nervoso central. Contudo, é comum haver alterações electrocardiográficas assim como edema pulmonar e disfunção ventricular direita e/ou esquerda transitória acompanhada de hipotensão e colapso circulatório. As alterações patológicas incluem dilatação do coração direito, em particular da aurícula. É frequente haver achados de hemorragia do subendocárdio e subepicárdio em autópsias, muitas das vezes envolvendo o septo e a parede posterior do ventrículo esquerdo. À observação histológica, é possível verificar degenerescência e necrose das fibras musculares assim como edema intersticial. Pensa-se que o dano miocárdico seja causado por lesão térmica directa, hipoxia miocárdica provocada por colapso circulatório, diminuição do fluxo sanguíneo coronário e anomalias metabólicas com expansão das lesões a outros órgãos. A taquicardia sinusal está invariavelmente presente enquanto que as arritmias ventriculares costumam estar ausentes. Pode surgir o

prolongamento transitório e anormalidades do segmento ST e da onda T. A recuperação destas alterações da repolarização pode demorar vários meses. Os biomarcadores cardíacos podem estar também elevados reflectindo o dano miocárdio, embora possa ser resultado de um processo de rabdomiólise concomitante⁸.

3.1.9.3 Hipotermia

As baixas temperaturas também podem causar danos no miocárdio. Pode surgir dilatação cardíaca com petéquias epicárdicas e hemorragias subendoteliais. Observam-se também microenfartes no miocárdio ventricular, possivelmente relacionados com problemas da microcirculação. As lesões não são efeito directo da baixa temperatura mas sim de colapso circulatório, hemoconcentração e depressão do metabolismo celular que acompanham a hipotermia. As manifestações clínicas da hipotermia incluem bradicardia sinusal, distúrbios da condução, fibrilhação auricular (e ventricular ocasionalmente), hipotensão, a queda do débito cardíaco, depressão miocárdica reversível e deflecções características da porção terminal do complexo QRS (onda de Osborn). O tratamento consiste no aquecimento, ressuscitação cardiopulmonar e manejo das complicações pulmonares, hematológicas e renais⁸.

Capítulo IV

4.1 Fisiopatologia

A Miocardite ainda é uma doença pouco compreendida porque durante o seu curso passa por estádios com mecanismos e manifestações variados. A maior parte da informação acerca da patogénese molecular da miocardite viral e autoimune foi recolhida a partir de modelos de roedores e sistemas de células isoladas e não através de estudos feitos com tecidos humanos¹. Quando temos na nossa presença uma infecção viral aguda ou uma resposta autoimune pós-viral falamos em miocardite primária. A miocardite secundária é uma inflamação miocárdica causada por um patogénio específico. Estes patogénios incluem bactérias, espiroquetas, *Rickettsia sp.*, fungos, protozoários, drogas, químicos, agentes físicos e outras doenças inflamatórias tais como Lúpus Eritematoso Sistémico⁸.

Não são ainda totalmente conhecidos os factores que determinam a susceptibilidade à miocardite viral embora certos autores refiram a má-nutrição, gravidez, hormonas sexuais e idade como factores do hospedeiro com forte envolvimento. Existem também factores genéticos do hospedeiro, incluindo o haplótipo do complexo maior de histocompatibilidade (MHC), o locus HLA-DQ e polimorfismos do CD45 que podem ser determinantes importantes no início de uma infecção viral. Entre outros factores do hospedeiro encontram-se a deficiência de selénio, deficiência de vitamina E e exposição ao mercúrio. Também há estudos que referem que o fenótipo do genoma viral também pode influenciar a cardiovirulência¹¹.

A miocardite é um *continuum* de três processos de doença distintos (Figura 1), evoluindo uns para os outros com períodos de transição intercalados caracterizados por uma certa indistinção. Em cada um destes três processos a patogénese, o diagnóstico e o tratamento diferem consideravelmente. Quando o clínico não possui certezas sobre o período em que a doença se encontra, pode apenas usar ferramentas diagnósticas e realizar intervenções terapêuticas acidentalmente. A maior parte dos casos de miocardite, excepto em países em que a Doença de Chagas e Difteria são comuns, resultam de infecção viral que pode progredir para uma fase autoimune após a resolução ou redução da infecção inicial e então finalmente progredir para uma dilatação cardíaca progressiva após a resolução ou redução da lesão autoimune. Uma infecção viral pode apenas ser comprovada através de métodos moleculares directos ou indirectos. O tratamento apropriado durante a fase viral é a erradicação do vírus e melhoria das lesões virais. A fase autoimune pode ser diagnosticada através de biópsia endomiocárdica complementada com a pesquisa de marcadores serológicos de activação

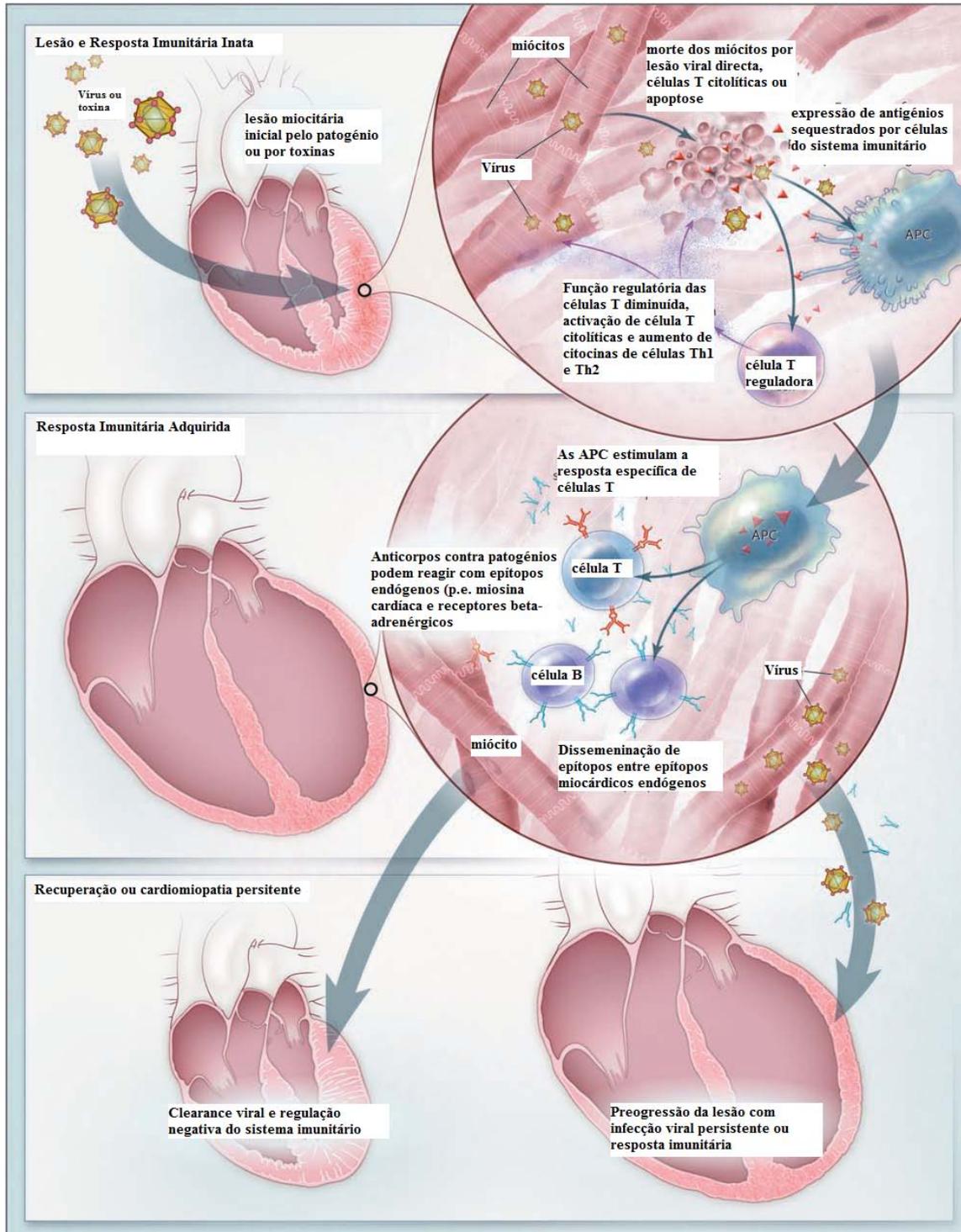


Figura 1 - Fisiopatologia da Miocardite (Cooper, LT: Myocarditis. N Engl J Med 2009;360:1526-38.)

imunitária. A imunossupressão é provavelmente o tratamento mais apropriado durante esta fase a menos que ainda esteja a ocorrer replicação viral em quantidade significativa. A terceira fase da doença é constituída por cardiomiopatia dilatada que resulta largamente da lesão autoimune viral mas pode progredir após que a lesão autoimune ceda de maneira semelhante ao que ocorre no caso de uma cardiomiopatia dilatada idiopática. Esta fase da doença é reconhecida através de técnicas de imagem ou outros procedimentos diagnósticos

que excluam outras causas de dilatação. O tratamento foca-se em reverter os processos de remodelação contínuos promovendo a sobrevivência dos miócitos, atenuando a activação contínua por neurohormonas e citocinas e reduzindo o stress hemodinâmico¹². Estas fases não são estanques e a qualquer momento podem surgir erros de tratamento, particularmente em períodos de transição entre as 3 fases. Isto pode aumentar o potencial de reinfecção e a reactivação autoimune em qualquer doente resultando em que várias das fases da doença ocorram em simultâneo¹².

Os Enterovírus, tais como os Coxsackievirus B3 e B4, são os vírus que são mais comumente detectados quer por técnicas serológicas ou por técnicas moleculares directas tais como a *polymerase chain reaction* (PCR) ou hibridização *in situ* em pacientes com miocardite. Mais recentemente com a melhoria de técnicas de detecção molecular e devido também a uma mudança na epidemiologia, outros agentes virais ganharam uma certa proeminência. Estes incluem os Adenovírus que estão a ser mais frequentemente detectados em doentes mais jovens e o vírus da Hepatite C. A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humano (VIH) é frequentemente associado à descompensação miocárdica¹².

Nos primeiros quatro dias da doença⁶, o vírus agressor atinge o tracto respiratório superior ou o tracto gastrointestinal causando os sintomas típicos. O vírus consegue então escapar a uma resposta imunológica inicial e é transportado na corrente sanguínea para outros órgãos-alvo. A infecção nos pulmões ou intestino inicia uma resposta de citocinas que pode activar o processo imunitário cardíaco⁸. Em estudos feitos com ratos infectados pelo vírus Coxsackie B, o vírus é internalizado nas células através de receptores endoteliais, sendo o mais notável e mais conhecido o *coxsackie-adenovirus receptor* (CAR)¹¹. O CAR pertence à superfamília das imunoglobulinas tendo uma função de molécula de adesão que ainda não está completamente identificada. Aparentemente, o CAR pode actuar como um receptor internalizante multifuncional para todos os membros da família de vírus coxsackie B e muitos outros membros da família dos Enterovírus. Em células de mamíferos, os co-receptores CAR determinam a eficiência de reconhecimento de células-alvo pelos coxsackie vírus e adenovírus. Em adição ao CAR, os serótipos B1, B3 e B5 usam o *decay-accelerating factor* (DAF, CD55) e os adenovírus usam integrinas $\alpha_{v\beta 3}$ e $\alpha_{v\beta 5}$ como co-receptores da entrada viral. O DAF tem uma função importante como co-receptor ao aumentar significativamente a eficiência da ligação do coxsackievírus ao complexo receptor DAF-CAR ao facilitar a sua internalização pelo CAR¹². O CAR é altamente expresso no cérebro e coração, com um pico durante o período perinatal com níveis decrescentes à medida que a idade avança. Em corações imaturos o CAR é detectado em toda a superfície dos miócitos cardíacos enquanto que, no coração adulto, é predominantemente encontrado nos discos intercalares. O nível de expressão e a localização do CAR em recém-nascidos e crianças pequenas pode ajudar a explicar a susceptibilidade desta população a miocardite mediada pelo vírus coxsackie B3¹¹. No entanto, a resposta imune viral secundária à infecção viral desempenha um papel bem

mais importante que a resposta primária na patogénese da doença. Após a entrada no organismo do hospedeiro através do intestino no caso dos Enterovírus e através do tracto respiratório pelos Enterovírus e Adenovírus, os vírus alojam-se em células imunitárias dos órgãos linfóides, escapam temporariamente à acção do sistema imunitário e são transportados secundariamente para outros locais-alvo como o coração e o pâncreas numa maneira análoga ao paradigma do cavalo de Tróia. A activação subsequente do sistema imunitário pode ser acompanhada por activação directa das vias de sinalização associadas a co-receptores como a tirosina cinase p56^{lck} associada ao DAF ou pode ser activado através da apresentação de antígenos virais da superfície celular em moléculas do complexo maior de histocompatibilidade (MHC). Assim, os vírus tiram partido do nosso sistema imunitário para perpetuar a sua sobrevivência¹².

Os vírus que invadem o sistema imunitário replicam-se produzindo proteínas que podem causar danos miocárdicos directos. A infecção do vírus Coxsackie B3 em ratos com défice imunitário combinado severo induz a lesão miocárdica. As proteases 2A dos Picornavírus mostraram inibir a síntese de proteínas do hospedeiro e a protease 2A do vírus Coxsackie B3 cliva a distrofina, uma proteína do hospedeiro, facto esse que pode induzir um processo de cardiomiopatia. Além da sua actividade proteolítica em miócitos, as proteases 2A e 3C do Coxsackie B3 podem induzir a apoptose, causando ainda mais danos nos miócitos cardíacos².

Uma vez activado o sistema imunitário começa a segunda fase da doença - o processo autoimune. Durante a fase de autoimunidade as células T podem ter como alvo as próprias células do hospedeiro através de técnicas de mimetismo molecular. A activação de citocinas e anticorpos de reacção cruzada podem acelerar ainda mais este processo⁵.

As células T são accionadas no contexto da infecção viral no miocárdio através da imunidade clássica mediada por células. Os fragmentos peptídeos são processados no aparelho de Golgi das células do hospedeiro e apresentados na superfície celular mediante moléculas de MHC. Esta activação imunitária é de um certo modo protectora na medida que as células T vão então procurar as células infectadas pelo vírus, destruindo-as quer através de produção de citocinas ou por citólise mediada por perforinas. Contudo, a activação continuada e exuberante de células T acaba por funcionar em detrimento do hospedeiro porque ambos os processos, seja a mediação por citocinas ou a citólise, vão reduzir o número de unidades contrácteis cardíacas. Estes efeitos cumulativos causam a diminuição da função contráctil levando a um processo de remodelação cardíaca de longa duração, levando ao desenvolvimento de um quadro de cardiomiopatia dilatada. A activação persistente das células T é induzida por antígenos intrínsecos ao miocárdio que reagem cruzadamente com os peptídeos virais (mimetismo molecular). Os vírus também podem desencadear uma resposta de células T-helper tipo 2, activando mais células "assassinas" CD8 no processo⁵.

As citocinas que são activadas num processo de miocardite incluem o factor de necrose tumoral alfa (TNF- α), a interleucina 1 (IL-1) e a interleucina 6 (IL-6). O padrão de activação destas citocinas pode determinar o tipo de reacção de células T e o grau subsequente de perpetuação autoimune. As citocinas também contribuem em grande parte para o fenótipo da doença. Também há estudos que observaram que muitos doentes que experimentaram uma recuperação completa de disfunção ventricular esquerda severa surgiam como resultado, provavelmente, de uma curta exposição a citocinas⁵.

A activação de células CD4 também leva à expansão clonal de células B e à sua produção de anticorpos. Em doentes com miocardite comprovada histologicamente por biópsia ou com cardiomiopatia dilatada de origem familiar, estão muitas das vezes presentes anticorpos auto-reactivos para componentes do miocárdio, incluindo alguns alvos intracelulares como o translocador ADP/ATP e outras proteínas mitocondriais⁵.

Quanto a resposta imunitária permanece activa e a lesão miocárdica é continuada, os doentes passam para uma terceira fase de remodelamento cardíaco, desenvolvendo uma cardiomiopatia dilatada⁵.

Alguns dos mecanismos de remodelamento cardíaco que levam à cardiomiopatia podem ser específicos de um quadro de miocardite. Alguns estudos sugerem que uma protease do vírus Cocksackie pode modificar directamente o complexo de sarcoglicanos nos miócitos. Isto parece constituir um dos principais mecanismos pelo qual se pode observar a dilatação ventricular, muitas vezes logo após a infecção viral. Alguns modelos animais mostraram que ratos com expressão do genoma do vírus coxsackie desprovido da sua capacidade de replicação desenvolvem dilatação cardíaca que pode ser explicada pelo mecanismo atrás referido. Isto demonstra que a persistência da expressão de genes virais pelo miocárdio possa ser uma causa de cardiomiopatia dilatada progressiva, levantando a possibilidade de descobrir novas oportunidades diagnósticas e terapêuticas⁵.

As citocinas também podem contribuir para o desenvolvimento de cardiomiopatia dilatada. Durante a fase autoimune, elas activam metaloproteinases da matriz, tais como a gelatinase, colegenase e elastase. A cardiomiopatia dilatada observada em modelos experimentais pode ser atenuada significativamente por tratamentos que interfiram com a degradação da matriz, facto que sucede com o uso de inibidores da elastase⁵.

A persistência viral é também associada muitas vezes com piores resultados (morte precoce e necessidade de transplante). Existem estudos que indicam que as citocinas possuem um papel muito importante na remodelação cardíaca e no desenvolvimento de insuficiência cardíaca progressiva em estádios tardios da activação imunitária⁵.

Capítulo V

5.1 Diagnóstico

5.1.1 Estudos Laboratoriais

Os Exames Laboratoriais geralmente não estabelecem o diagnóstico. No Hemograma Completo podemos verificar leucocitose em cerca de 25% dos doentes⁹ que muitas das vezes é acompanhada de eosinofilia⁷.

A Velocidade de Sedimentação pode surgir elevada em cerca de 60%⁹ dos doentes assim como alguns reagentes de fase aguda, como é o caso da proteína C reactiva⁷.

Também podem ser encontrados níveis elevados de Fas sérico e do ligando Fas num estágio inicial de miocardite aguda, estando estes marcadores associados a um aumento da mortalidade destes doentes^{1, 11}. Níveis elevados de IL-10 também estão associados a um mau prognóstico em doentes com miocardite fulminante^{1, 11}.

5.1.2 Títulos Virais

Os exames serológicos com títulos de anticorpos virais (miocardite infecciosa) que estão disponíveis para avaliação clínica incluem o vírus coxsackie B, HIV, CMV, EBV, a família dos vírus da hepatite e os vírus Influenza. Os títulos experimentam um aumento de cerca de quatro vezes do normal durante o início do curso da doença⁹ para depois diminuírem gradualmente durante a convalescença (não específico) o que implica a necessidade de se efectuar uma titulação seriada. No entanto, estas titulações estão raramente indicadas no diagnóstico de miocardite viral ou qualquer cardiomiopatia dilatada uma vez que apresentam baixa especificidade e porque a elevação dos títulos surge posteriormente à evolução clínica, facto este que determina um baixo impacto nas decisões clínicas. Pensava-se que a presença de genoma viral em peças de biópsia endomiocárdica era critério *standard* como prova da persistência de um determinado vírus, no entanto, este facto não é específico uma vez que o genoma viral também pode estar presente em controlos saudáveis⁷.

5.1.3 Electrocardiografia

Ao analisar um electrocardiograma em repouso pode-se encontrar alterações precoces não específicas sugestivas de instalação precoce de um quadro de miocardite activa⁶. Podem surgir alterações difusas do segmento ST e da onda T, prolongamento do intervalo QT, baixa voltagem⁹ e simular um padrão que imita o que ocorre no enfarte agudo do miocárdio com ondas Q e elevação do segmento ST (que piora o prognóstico da doença surgindo frequentemente com um curso rápido e fatal)⁶. Uma morfologia anormal do intervalo QRS e bloqueio de ramo esquerdo (em 20% dos casos)⁹ também são indicadores de mau prognóstico⁶. São encontradas também arritmias auriculares e ventriculares com batimentos auriculares e ventriculares prematuros, taquicardia auricular e ventricular, fibrilhação auricular⁸ e arritmias supraventriculares, especialmente na presença de insuficiência cardíaca congestiva ou inflamação pericárdica⁹. Em casos mais graves surgem atrasos na condução transitórios ou permanentes⁶.

5.1.4 Radiografia do Tórax

O Índice Cardiorácico encontra-se ainda normal no início do curso da doença antes do desenvolvimento de cardiomiopatia. O compromisso progressivo da função ventricular esquerda pode resultar em cardiomegália⁸ conferindo uma forma globosa ao coração¹⁰. A elevação das pressões de enchimento, independentemente do tamanho do coração, pode resultar em achados de insuficiência cardíaca congestiva incluindo cefalização do fluxo sanguíneo ou edema pulmonar⁸. O radiograma pode revelar adenopatias hilares se a miocardite for uma causa subsequente de sarcoidose¹⁰.

5.1.5 Biomarcadores de lesão cardíaca

Os Biomarcadores de Lesão Cardíaca podem estar elevados em poucos doentes com Miocardite Aguda mas podem ajudar a esclarecer o diagnóstico. A Troponina I é um marcador que reflecte a existência de necrose miocárdica no curso de um processo inflamatório⁹ e pode estar elevada em pelo menos 50% dos casos de miocardite comprovados através de biópsia e podem identificar aqueles que se encontram numa situação de resolução de uma miocardite viral⁷. Este marcador possui uma especificidade de 89% e uma sensibilidade de 34% em adultos com miocardite aguda^{1, 7, 11} enquanto que em relatos em crianças a Troponina T apresenta uma especificidade de 83% e uma sensibilidade de 71%¹¹. A Troponina surge mais vezes elevada em relação à CK-MB (elevada em apenas 5,7%⁷ dos doentes com miocardite

comprovada por biópsia). Os pacientes com enzimas cardíacas elevadas tendem a ter sintomas com menos de um mês de duração⁶.

5.1.6 Biópsia endomiocárdica

A biópsia endomiocárdica é o teste crítico no diagnóstico de miocardite¹⁰.

As amostras de miócitos ventriculares direitos podem ser obtidas recorrendo ao acesso pela veia jugular interna ou veia femoral. As amostras de ventrículo esquerdo não são recolhidas muito frequentemente por biópsia intravascular devido à mais alta morbilidade associada com esta abordagem. O biótomo ventricular direito é posicionado através de técnicas de fluoroscopia ou ecocardiografia de modo a evidenciar o septo interventricular. Como a miocardite pode ser focal devem obter-se no mínimo quatro a seis fragmentos de modo a reduzir o erro de amostragem abaixo dos 5%. Usando o biótomo de Stanford as amostras têm um diâmetro máximo de dois a três milímetros e têm cinco miligramas de peso. As amostras são processadas em parafina, são seccionadas e coloradas pela técnica de hematoxilina-eosina e tricrómio. Só são utilizadas outras técnicas de coloração na suspeita de outros diagnósticos que não miocardite¹⁰.

Foi devido ao facto de existir uma grande variabilidade na interpretação de amostras obtidas por biópsia endomiocárdica que promoveu um encontro entre cardiologistas para estabelecer um consenso acerca da definição patológica de miocardite, agora conhecido como os critérios de Dallas¹⁰. Através destes critérios classificam-se as miocardites em miocardite propriamente dita e miocardite borderline dependendo da extensão do infiltrado inflamatório encontrado (Figura 2). Quando se diagnostica uma miocardite borderline sugere-se a repetição da biópsia. São encontrados muito frequentemente casos de miocardite activa em biópsias repetidas de

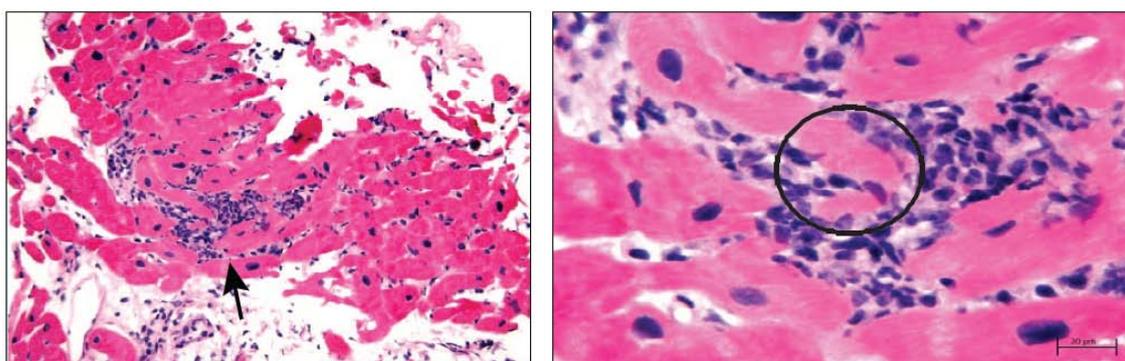


Figura 2 - Amostras de biópsia endomiocárdica. À esquerda, imagem de pequena ampliação mostrando um infiltrado linfocitário difuso (seta). À direita, imagem de grande ampliação mostrando um infiltrado linfocitário com destruição miocitária e edema circundante (círculo). (Schultz JC et al. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. Mayo Clin Proc. 2009;84(11):1001-1009)

doentes que anteriormente apresentavam miocardite borderline. Quando as biópsias ventriculares direitas falham no estabelecimento do diagnóstico de miocardite, a recolha de amostras ventriculares esquerdas pode aumentar o rendimento diagnóstico¹⁰.

Além da necessidade de realizar várias biópsias sequenciais, a realização precoce da biópsia endomiocárdica também pode ajudar a aumentar o rendimento diagnóstico da técnica¹⁰.

Estão a ser aplicadas novas técnicas de biologia molecular na detecção de ácidos nucleicos virais. A utilidade da amplificação do material do genoma viral por técnicas de PCR de amostras de tecido biopsado em crianças com suspeita de miocardite foi demonstrada através de um estudo que encontrou produtos virais amplificados por técnicas de PCR em 67% das crianças estudadas¹⁰.

Esta técnica sendo muito invasiva acarreta numerosos riscos.

Deckers JW *et al* num estudo demonstraram que aproximadamente 6% dos doentes com início de insuficiência cardíaca congestiva ou cardiomiopatia dilatada apresentaram algumas complicações quando submetidos a biópsia endomiocárdica. Aproximadamente metade destas complicações estão relacionadas com o acesso venoso e os restantes apresentaram complicações relacionadas com o procedimento da biópsia em si. As complicações com o acesso venoso incluem punção arterial inadvertida, pneumotórax, reacção vasovagal e hemorragias⁸.

As complicações relacionadas com o procedimento em si incluem arritmias, anormalidades da condução cardíaca e perfuração cardíaca. A perfuração cardíaca pode provocar tamponamento cardíaco e raramente a morte. Doentes com perfuração referem dor que de outra forma não seria sentida com a técnica. Estes doentes podem sofrer uma deterioração rápida em parte devida ao grau de descompensação miocárdica no início do procedimento e ao rápido acúmulo de sangue no espaço pericárdico. Além disso, este rápido acúmulo de sangue no espaço pericárdico pode formar um coágulo agudo que pode interferir com a drenagem pericárdica percutânea. Nos pacientes em que não se pode fazer ressuscitação imediatamente através de pericardiocentese é necessário efectuar drenagem do hematoma "de peito aberto". Isto requer a coordenação da cirurgia vascular com o laboratório ou instalações onde ocorrer o procedimento da biópsia quando se prevê que estas complicações possam ocorrer⁸.

O uso de técnicas guiadas por ecografia na identificação da veia jugular interna melhora a taxa de sucesso, diminui a taxa de complicações e reduz o tempo no estabelecimento do acesso venoso⁸.

5.1.7 Ecocardiografia

A ecocardiografia é um método de diagnóstico importante para avaliar a função ventricular esquerda e para despistar outras causas de insuficiência cardíaca, tais como patologias valvulares, congénitas ou doença cardíaca amilóide. Os achados característicos englobam hipocinésia, com ou sem efusão pericárdica. Os achados ecocardiográficos sugestivos de miocardite são muitas vezes inespecíficos mas podem ajudar a identificar uma miocardite fulminante. Falker *et al* levou a cabo um estudo em que estabeleceu critérios ecocardiográficos para fazer uma distinção entre miocardite aguda e miocardite fulminante. O padrão típico de miocardite fulminante surge então com dimensões diastólicas ventriculares esquerdas normais; um aumento da espessura septal à apresentação pensa-se que seja atribuído a edema miocárdico agudo secundário. Além disso, estabeleceu-se que a função sistólica ventricular direita é um factor predictor de morte ou de transplante de miocárdio independente em doentes com miocardite aguda³.

5.1.8 Ressonância magnética

A ressonância magnética tem sido cada vez mais utilizada como forma de abordagem a doentes com suspeita de miocardite. A técnica possui um potencial único para a caracterização tecidual, particularmente com o uso das ponderações T1 e T2, podendo avaliar três características sugestivas de lesão tecidual: edema intersticial e intracelular; hiperémia e extravasamento capilar; necrose e fibrose.

O International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis escreveu um documento recomendando que o uso da ressonância magnética cardíaca é indicado em pacientes sintomáticos com suspeita clínica de miocardite, sendo que a sua aplicação pode afectar o manejo clínico da doença.

A ressonância magnética também pode ser usada para guiar a biópsia endomiocárdica (Figura 3). Num estudo fez-se a avaliação histológica de amostras de biópsia dirigidas por ressonância magnética de contraste tardio, revelando miocardite aguda em 19 de 21 doentes. As biópsias que foram recolhidas de regiões não realçadas por contraste, foram encontrados achados de miocardite aguda em apenas 1 de 11 doentes.

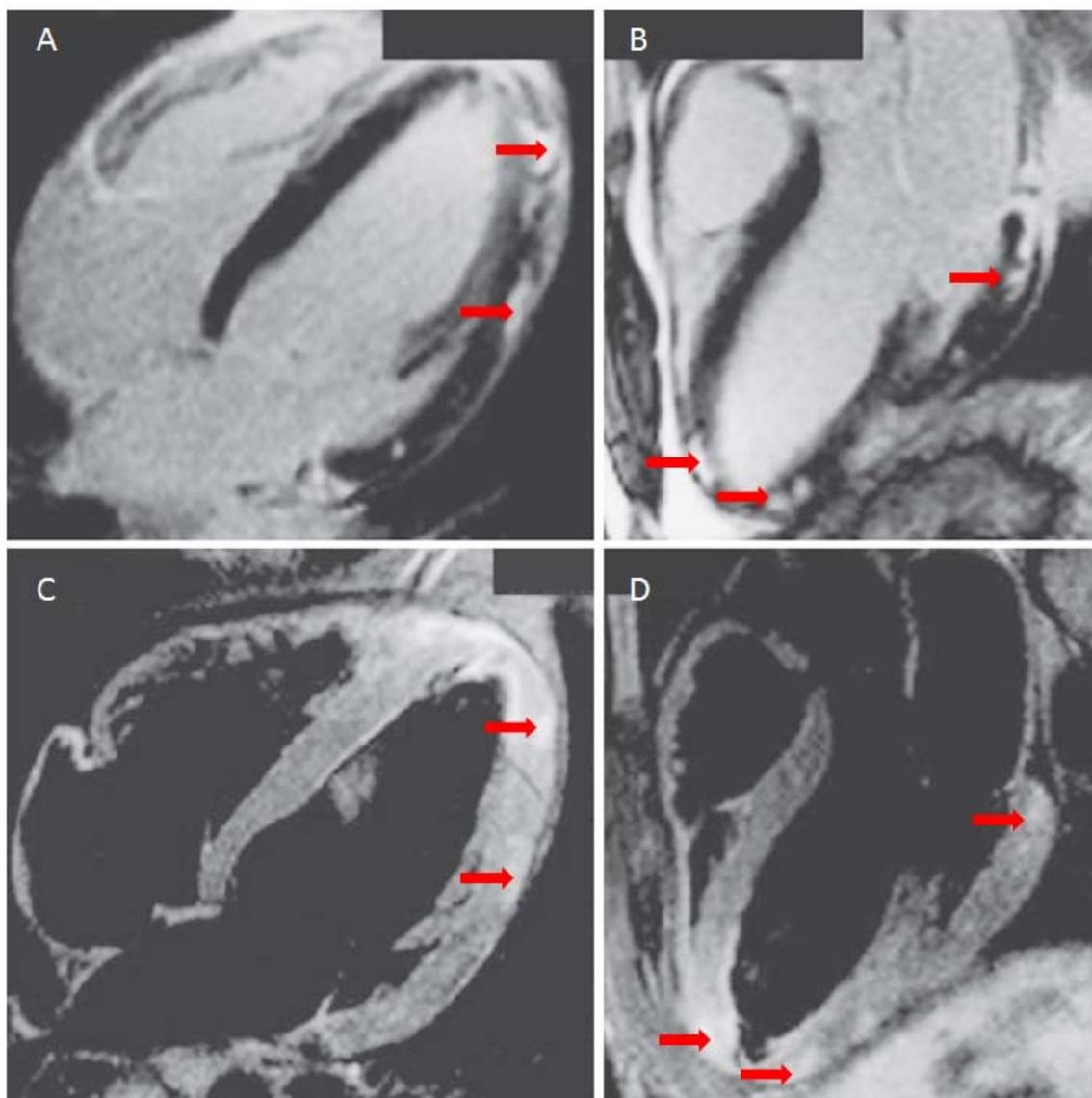


Figura 3 - Imagem de Ressonância Magnética com Contraste do coração de um doente de 24 anos com miocardite aguda. A ressonância magnética cardíaca tem sido cada vez mais usada para guiar a biópsia endomiocárdica, com detalhes adicionais evidenciados com gadolínio (painel A, setas), com uma visão das quatro cavidades (painel B, setas) e numa visão de 3 cavidades em ponderação T2 (painéis C e D, setas). (Cooper, LT: Myocarditis. N Engl J Med 2009;360:1526-38.)

5.1.9 Cintigrafia

Apesar de a cintigrafia com Tecnécio-99m-pirofosfato ter-se mostrado útil no diagnóstico de miocardite num modelo animal, o mesmo não aconteceu em humanos.

No entanto, o Gálio-67 (um radioisótopo com afinidade especial para tecidos inflamatórios) mostrou um enorme potencial como método de despiste de miocardite activa, com uma especificidade e sensibilidade de 83% e um valor preditivo negativo de 98% em casos de miocardite comprovados por biópsia.

As imagens recorrendo ao anticorpo anti-miosina marcado com Índio-111 podem ser também usadas para detectar necrose miocitária. Esta técnica aplicada a doentes com miocardite mostrou uma sensibilidade de 83%, uma especificidade de 53% e um valor preditivo positivo de 92%. Nos doentes positivos para o anticorpo anti-miosina com biópsia negativa, foi considerada a possibilidade da presença de inflamação não detectada por biópsia.

Contudo, esta técnica detecta a lesão miocitária independentemente da etiologia, podendo surgir casos falsos-positivos em causas não inflamatórias de doença cardíaca em doentes jovens.

A utilização desta técnica no diagnóstico de miocardite é no entanto limitada devido à sua baixa especificidade, ao grau de exposição a radiação e ao seu custo.

Capítulo VI

6.1 Tratamento

A miocardite como identidade de múltiplas apresentações clínicas tem também um tratamento tão variado quanto as suas apresentações⁵. A insuficiência cardíaca aguda deve ser tratada segundo as guidelines correntes do American College of Cardiology Foundation, da American Heart Association, da European Society of Cardiology e da Heart Failure Society of America¹.

A base do tratamento da miocardite aguda é terapia de suporte para a disfunção ventricular esquerda¹. Os doentes hemodinamicamente estáveis com cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca sintomática podem beneficiar com a utilização de inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou através de bloqueadores dos receptores de angiotensina. Em doentes euvolémicos com cardiomiopatia dilatada, a utilização de bloqueadores beta-adrenérgicos pode melhorar a função ventricular esquerda, os sintomas de insuficiência cardíaca e a diminuir os níveis de inflamação. Os doentes com sintomas de insuficiência cardíaca persistentes, além do programa típico de inibição das vias da angiotensina e adrenérgicas, podem beneficiar com a administração de antagonistas da aldosterona, tais como a espirorenona e a espironolactona. Devem ser usados diuréticos para otimizar o volume intravascular. O recurso a fármacos anticoagulantes pode ser útil em quadros de fibrilhação auricular ou tromboembolismo arterial ou venoso concomitantes, tendo nestes casos efeitos semelhantes aos encontrados em doentes com cardiomiopatia dilatada sem origem isquémica. Nos doentes com miocardite severa e hipotensão sintomática, pode ser necessário o uso de fármacos com efeitos inotrópicos positivos, incluindo inibidores da fosfodiesterase (p.e. milrinona) ou agonistas adrenérgicos (p.e. dobutamina ou dopamina)⁵.

Além da terapêutica farmacológica atrás referida, os doentes com miocardite aguda podem necessitar de suporte circulatório mecânico. Existem alguns estudos que indicam que a utilização de dispositivos de suporte ventricular pode ser uma importante medida terapêutica em doentes com miocardite aguda, constituindo uma ponte para o transplante ou para a recuperação destes doentes. A utilização da técnica de oxigenação de membranas extracorporeal tem sido eficaz como método terapêutico a curto-prazo que antecede o transplante ou a recuperação, especialmente em doentes com arritmias ventriculares mantidas cujos dispositivos de suporte ventriculares não são tão eficazes. Alguns estudos estimam uma taxa de transição para a recuperação de cerca de 80%.

A terapia antiviral tem uma aplicabilidade limitada em doentes com miocardite viral aguda uma vez que estes apenas procuram aconselhamento médico dias a semanas após a instalação do quadro. Além disso, a sensibilidade da biópsia endomiocárdica para o estabelecimento do diagnóstico de presença do genoma viral no miocárdio não é significativamente elevada. O número de casos de avaliação do tratamento de miocardite aguda em modelos animais usando agentes antivirais também é reduzido. No entanto estes estudos revelam que a utilização de ribavirina e interferão-alfa melhoraram a sobrevivência em ratos com miocardite aguda quando estes agentes foram administrados no momento da inoculação. Contudo, neste momento ainda não existem estudos que recomendem a terapia antiviral no tratamento de miocardite aguda, embora esteja já a ser estudado o papel desta nos casos de miocardite crónica associada à persistência do genoma viral.

Há evidências experimentais muito grandes que sugerem que as lesões agudas e algumas crónicas, devidas ambas a miocardite, são devidas a uma resposta imunitária envolvendo linfócitos T e auto-anticorpos. No entanto há dados de ensaios clínicos randomizados que sugerem que a maioria dos doentes com miocardite aguda não beneficia de tratamento imunossupressor⁵ mas outros suportam largamente a sua utilização. No entanto deve-se ter em conta certas premissas quando se pretende determinar o sucesso de um estudo de imunossupressão: a resolução histológica da inflamação miocárdica não possui uma correlação próxima com a melhoria da função ventricular; a alta incidência de melhoria espontânea na função contráctil cardíaca determina a necessidade de instituir grupos de controlo neste tipo de estudos; o agente viral específico e o estado imunológico do hospedeiro podem resultar em diferentes taxas de resposta à imunossupressão.

Parrillo e *tal* conduziu o primeiro estudo de imunossupressão em indivíduos com cardiomiopatia dilatada inexplicada. Os doentes foram classificados em reactivos e não reactivos considerando a histopatologia (infiltrado fibroblástico ou linfocítico), deposição de imunoglobulinas na biópsia endomiocárdica, um estudo com gálio positivo ou uma velocidade de sedimentação eritrocitária elevada. O estudo demonstrou uma melhoria da fracção de ejeção ventricular esquerda $\geq 5\%$ aos 3 meses de tratamento com prednisona. Tais melhorias não foram verificadas aos 6 e 9 meses de tratamento pois o grupo de controlo apresentou melhorias espontâneas ao grupo com tratamento⁴.

O estudo americano Myocarditis Treatment Trial estudou 111 indivíduos com miocardite aguda confirmada por biópsia endomiocárdica a quem lhes foi administrado aleatoriamente prednisona ou um placebo e ainda azatioprina ou ciclosporina, não mostrando qualquer efeito na melhoria da sobrevivência em doentes não transplantados nem mudanças na fracção de ejeção ventricular esquerda. Há estudos que relacionam ainda a duração dos sintomas com o grau de resposta à imunoterapia^{4, 5}.

Foi realizado um estudo de imunossupressão e imunomodulação que sugeriu que não houve benefícios com o tratamento activo em doentes com uma duração de sintomas inferior a seis meses, enquanto outro estudo em doentes com cardiomiopatia dilatada com sintomas de duração superior a seis meses teve resultados muito positivos. Outro estudo em doentes com miocardite com duração de sintomas superior a seis meses mostrou melhorias na fracção de ejeção ventricular esquerda e na classe funcional da New York Heart Association após o tratamento com azatioprina e prednisona. Outro estudo recente também evidencia melhorias destes parâmetros em doentes com miocardite crónica, ausência de genoma viral e insuficiência cardíaca sintomática usando também azatioprina e prednisona.

Após a recuperação de um quadro de miocardite aguda, os pacientes devem ser aconselhados a moderar a prática de actividade física aeróbia durante vários meses. A retoma do exercício físico deve ser ponderada tendo em conta a severidade das lesões agudas e o grau de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. Estes últimos deve receber aconselhamento sobre modificações do estilo de vida, incluindo a redução de sódio da dieta, restrição de fluidos e evicção do uso de fármacos anti-inflamatórios não esteróides.

Capítulo VII

7.1 Prognóstico

O prognóstico de doentes com miocardite aguda está relacionado com a apresentação clínica, com a fracção de ejeção e com a pressão arterial pulmonar. Vários estudos sugerem que os pacientes com miocardite fulminante e compromisso hemodinâmico à sua apresentação têm melhores resultados do que aqueles com miocardite aguda sem características fulminantes.

McCarthy *e tal* conduziu um estudo em pacientes com miocardite comprovada com biópsia endomiocárdica, verificando uma taxa de 93% de sobreviventes de miocardite fulminante após um seguimento de onze anos comparado com uma taxa de 45% nos indivíduos com miocardite não fulminante. Este estudo alertou para a necessidade de reconhecer os factores de risco para o desenvolvimento de miocardite fulminante assim como do estabelecimento precoce de medidas de suporte hemodinâmico mais agressivas.

Lee *e tal* conduziu um estudo retrospectivo na tentativa de identificar os factores de risco que poderiam prever o curso de miocardite fulminante. Os doentes com miocardite aguda e miocardite fulminante apresentavam frequências cardíaca mais elevadas, níveis de pressão sanguínea mais baixos, aumento da proteína C reactiva, biomarcadores cardíacos mais elevados, complexos QRS mais amplos e valores da fracção de ejeção ventricular esquerda mais baixos comparado com o grupo com características não fulminantes. Apesar de uma mortalidade intra-hospitalar mais elevada, este estudo mostrou em excelente prognóstico a longo-prazo no que concerne a doentes tratados com suporte hemodinâmico agressivo.

Além disso, foram identificados vários mecanismos nos quais a miocardite fulminante causa disfunção ventricular esquerda persistente com menor frequência em relação a doentes com miocardite não fulminante. Surgiram então conclusões que demonstram que a persistência do genoma viral e da conseqüente inflamação crónica diminuem a recuperação de função ventricular e que os doentes com uma *clearance* do genoma viral experimentam uma melhoria da fracção de ejeção, sendo ambos os achados estatisticamente significativos. Isto sugere a importância dos achados imunohistoquímicos da biópsia endomiocárdica que sugerem a inflamação crónica como indicador de pior prognóstico. No entanto, os doentes com inflamação crónica podem responder a terapias imunomodulatórias, ao contrário dos doentes com miocardite aguda.

Conclusão

A miocardite pode ser considerada uma doença que pode adquirir proporções graves, incluindo morte súbita, afectando sobretudo uma camada jovem da população, tendo grande expressão em crianças e adultos jovens.

Nas consequências mais prevalentes incluem-se a cardiomiopatia dilatada e a insuficiência cardíaca crónica.

Existem muitos avanços no que concerne ao seu diagnóstico, curso e tratamento mas, devido à sua multiplicidade de apresentações e etiologias, ainda existem muitas vertentes inexploradas podendo no futuro ainda ser alvo de investigação.

Muitas das técnicas diagnósticas disponíveis ainda são técnicas invasivas e acarretam alguns riscos (p.e. biópsia endomiocárdica) e as não invasivas, apesar de promissoras, ainda precisam de uma validação adequada. Pesquisas futuras poderão assentar na descoberta de biomarcadores sanguíneos com alta sensibilidade e especificidade, diminuindo a necessidade de recorrer a técnicas invasivas.

Além disso, as vias patológicas que levam ao desenvolvimento de um quadro de miocardite estão bem estudadas em modelos animais mas os estudos em humanos ainda são limitados. Há então a necessidade do desenvolvimento de novas estratégias de diagnóstico e de previsão do prognóstico e da capacidade de recuperação baseadas na identificação de perfis genómicos de susceptibilidade individual à miocardite.

Bibliografia

1. Cooper, LT: *Myocarditis*. N Engl J Med 2009;360:1526-38
2. Blauwet, LA et al: *Myocarditis*. Prog Cardiovasc Dis 2010;52:274-288
3. Schultz, JC et al: *Diagnosis and Treatment of Viral Myocarditis*. Mayo Clin Proc 2009;84(11):1001-1009
4. Magnani, JW et al: *Myocarditis: Current Trends in Diagnosis and Treatment*. Circulation 2006;113:876-890
5. Liu PP et al: *Advances in the Understanding of Myocarditis*. Circulation 2001;104:1076-1082
6. Baughman KL: *Diagnosis of Myocarditis: Death of Dallas Criteria*. Circulation 2006;113:593-595
7. <http://emedicine.medscape.com/article/156330-overview>
8. Braunwald, Eugene et al. *Barunwald's Heart Disease*. Philadelphia: W. B. Saunders, 2005
9. <http://www.uscap.org/site-/99th/pdf/companion20h03.pdf>
10. Fuster, Valentin. *Hurst's the Heart*. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001
11. Volta, Sergio Dalla. "Overview of Myocarditis, Cardiotoxicity and Metabolic Aspects of Myocardial Diseases." *Cardiology*. London: McGraw-Hill, 1999. Print
12. Topol, Eric et al. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Hagerstwon: Lippincott Williams & Wilkins, 2007
13. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. J Am Coll Cardiol. 1989;14:915-920
14. Hauck AJ, Kearney DL, Edwards WD. Evaluation of postmortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. Mayo Clin Proc. 1989;64:1235-1245.

15. Martin AB, Webber S, Fricker FJ, Jaffe R, Demmler G, Kearney D, Zhang YH, Bodurtha J, Gelb B, Ni J, Bricker JT, Towbin JA. Acute myocarditis: rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation*. 1994;90:330-339.
16. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, Glanowska G, Wilczewski P, Niklewski T, Zembala M, Polonski L, Rozek MM, Wodniecki J. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation*. 2001;104:39-45.
17. Lowry RW e tal. What are implications of cardiac infection with cytomegalovirus before heart transplantation? *J Heart Lung Transpl* 1994;13(1 Pt 1):122-128.