

Ponto de Vista – Diretriz Brasileira de Miocardite

Viewpoint – Brazilian Guideline for Myocarditis

Marcelo Westerlund Montera,¹ Daniella Motta da Costa Dan,^{2,3} Fabiana G. Marcondes-Braga⁴

Hospital Pró-Cardíaco,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Hospital Meridional de Cariacica,² Cariacica, ES – Brasil

Hospital Evangélico de Vila Velha,³ Vila Velha, ES – Brasil

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,⁴ São Paulo, SP – Brasil

A miocardite é uma cardiomiopatia inflamatória provocada por diversas etiologias, incluindo doenças infecciosas e pós-infecciosas, autoimunes e induzidas por drogas. Nos últimos anos, a COVID-19 emergiu como considerável etiologia de miocardite, tanto por infecção direta como por reações imunes e reação a vacinas específicas contra SARS-CoV-2. Ferramentas para o auxílio ao diagnóstico de miocardite foram consolidadas nos últimos anos, com a ressonância magnética cardíaca em importante destaque diagnóstico, estratificação de risco e avaliação prognóstica. A doença pode resultar em dano estrutural cardíaco e insuficiência cardíaca grave. Além disso, arritmias potencialmente fatais são uma das possíveis graves complicações dessa condição. A instituição de tratamento específico pode ter implicação prognóstica. A mais recente Diretriz Brasileira de Miocardite traz de forma abrangente aspectos sobre seu diagnóstico e tratamento.¹

Diagnóstico

O critério para a confirmação diagnóstica da Miocardite definidos pelas diretrizes Europeia e Brasileira de 2013 de Miocardite, é a identificação da inflamação miocárdica pela biópsia endomiocárdica (BEM).^{2,3} Este critério diagnóstico utilizado de forma única sem a opção de classificação de suspeita clínica, não espelha a prática clínica do mundo real, onde somente uma minoria dos pacientes, em centros especializados, são encaminhados para investigação diagnóstica por meio da BEM com a confirmação ou exclusão diagnóstica, e a maioria tem o diagnóstico de suspeita clínica de Miocardite. A diretriz brasileira de 2022¹ traz como inovação um organograma para estabelecer os graus de suspeita diagnóstica da miocardite, que correspondem a prática clínica do mundo real, onde a maioria dos pacientes terão um diagnóstico de suspeita de miocardite e não de confirmação. Este organograma se baseia na história clínica, em biomarcadores de injúria miocárdica, eletrocardiograma, ecocardiograma e ressonância magnética cardíaca, para estabelecer uma graduação de suspeição diagnóstica de miocardite (Figura 1), que definirão

condutas distintas quanto ao seguimento, tratamento e à necessidade de BEM. Os pacientes de baixa suspeição de miocardite, apresentam um prognóstico favorável com baixo risco de evoluir com disfunção ventricular ou mortalidade cardiovascular, sendo indicado seguimento clínico sem a necessidade de medicamentos cardioprotetores. Nos pacientes com grau de suspeição intermediário, está indicada a utilização de medicamentos cardioprotetores e o seguimento clínico e da função ventricular por ecocardiograma e ressonância magnética. Os pacientes com alta suspeição diagnóstica ou com suspeição intermediária com piora clínica ou da função ventricular, apresentam um pior prognóstico a longo prazo, com menor sobrevida, sendo indicado neste grupo a realização de BEM, para a pesquisa da atividade inflamatória e do agente etiológico, para avaliar o tratamento com imunossuppressores e terapêutica direcionada para o fator etiológico identificado (Figura 2). Com a classificação de suspeita diagnóstica, a nova diretriz se aproxima da prática clínica, normatizando o manuseio clínico da maioria dos pacientes com suspeita de miocardite, e reservando a indicação da BEM para os com maior potencial de benefício clínico com a terapêutica imunossupressora.

Outro grande ponto de relevância na diretriz de 2022¹ foi o fortalecimento do papel da RMC no diagnóstico e prognóstico da miocardite. A modificação dos critérios diagnósticos de Lake Louise, com a incorporação dos mapas T1 e T2 para detecção de edema e fibrose miocárdica, favoreceram um aumento na acurácia diagnóstica da RMC com sensibilidade de 88% e especificidade de 96%, colocando a RMC como importante instrumento na avaliação do grau de suspeita de Miocardite.^{4,5} Por meio da RMC também podemos classificar o risco prognóstico do paciente com miocardite, baseado na presença de edema, grau da fibrose miocárdica (<17g e 13% da massa do VE), e a disfunção ventricular. Por meio do grau de risco prognóstico da RMC associado com o grau de suspeição diagnóstica, definiremos a conduta terapêutica farmacológica, indicação de BEM, avaliação de risco de morte súbita e indicação de cardiodesfibrilador¹ (Tabela 1).

A investigação diagnóstica das miocardites de origem autoimune como Sarcoidose e Células Gigantes e Lúpus ganharam destaque na diretriz de 2022¹ que ressaltou o aumento da capacidade diagnóstica por meio de detecção de atividade de doença inflamatória, com o uso do PET com 18F-FDG, com sensibilidade de 84% e especificidade de 83%⁶ para o diagnóstico da miocardite por sarcoidose cardíaca. A análise do perfil genético do tecido miocárdico para a pesquisa de genomas específicos para Miocardite

Palavras-chave

Miocardite; Diagnóstico; Tratamento

Correspondência: Marcelo Westerlund Montera •

Universidade de São Paulo Instituto do Coração – Av. Enéas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05403-000, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: mmontera@uol.com.br

Artigo recebido em 24/04/2023, revisado em 08/05/2023, aceito em 08/05/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230037>

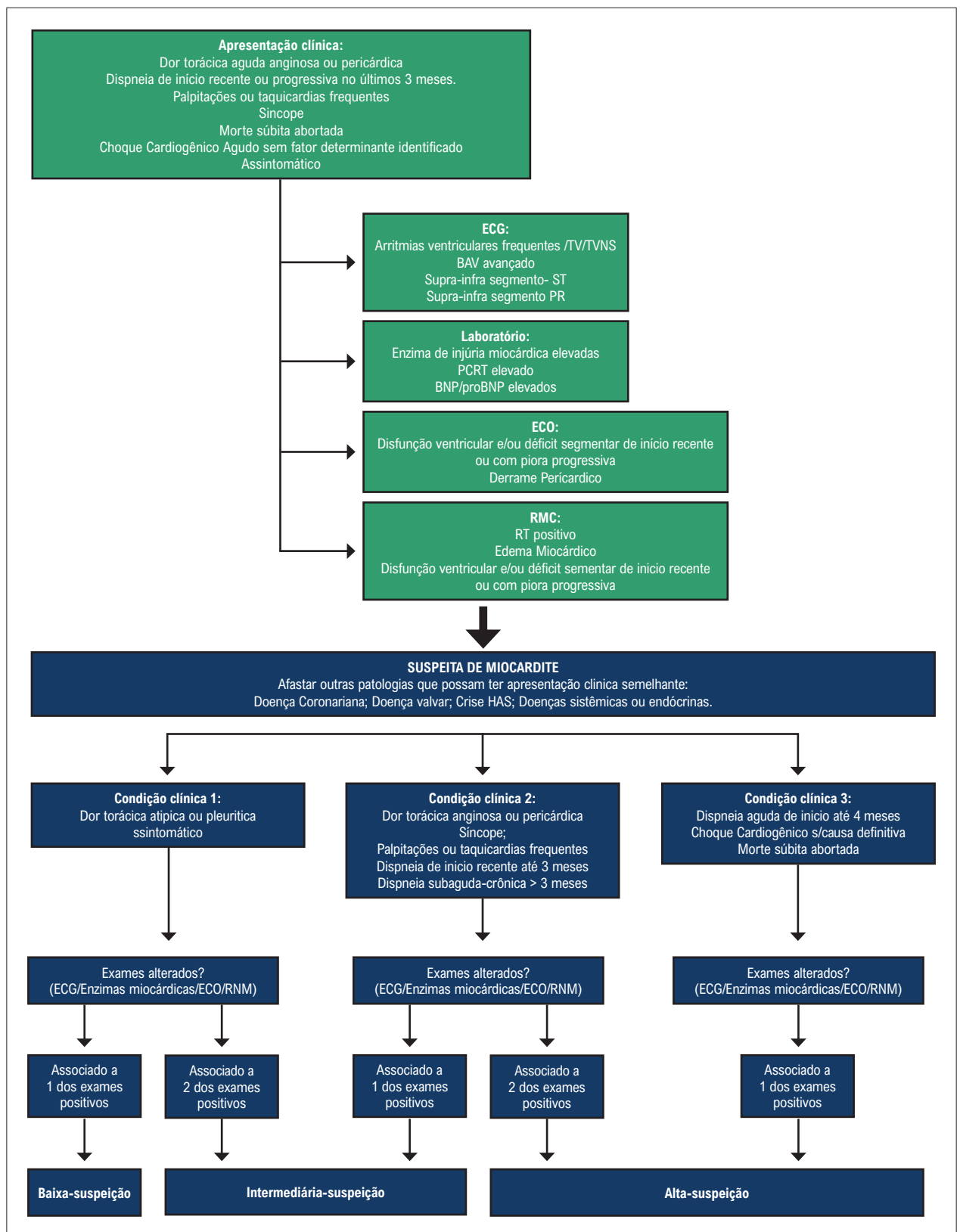


Figura 1 – Adaptado de Algoritmo de estratificação de suspeita clínica diagnóstica de miocardite da Diretriz Brasileira de Miocardite de 2022.¹ BAV: bloqueio atrioventricular; TV: taquicardia ventricular; TVNS: taquicardia ventricular não sustentada; PCRT: proteína C reativa; BNP: peptídeo natriurético tipo B; ECG: eletrocardiograma; ECO: ecocardiograma; RMC: ressonância magnética cardíaca; RT: realce tardio; HAS: hipertensão arterial sistêmica; RNM: ressonância nuclear magnética.

Ponto de Vista

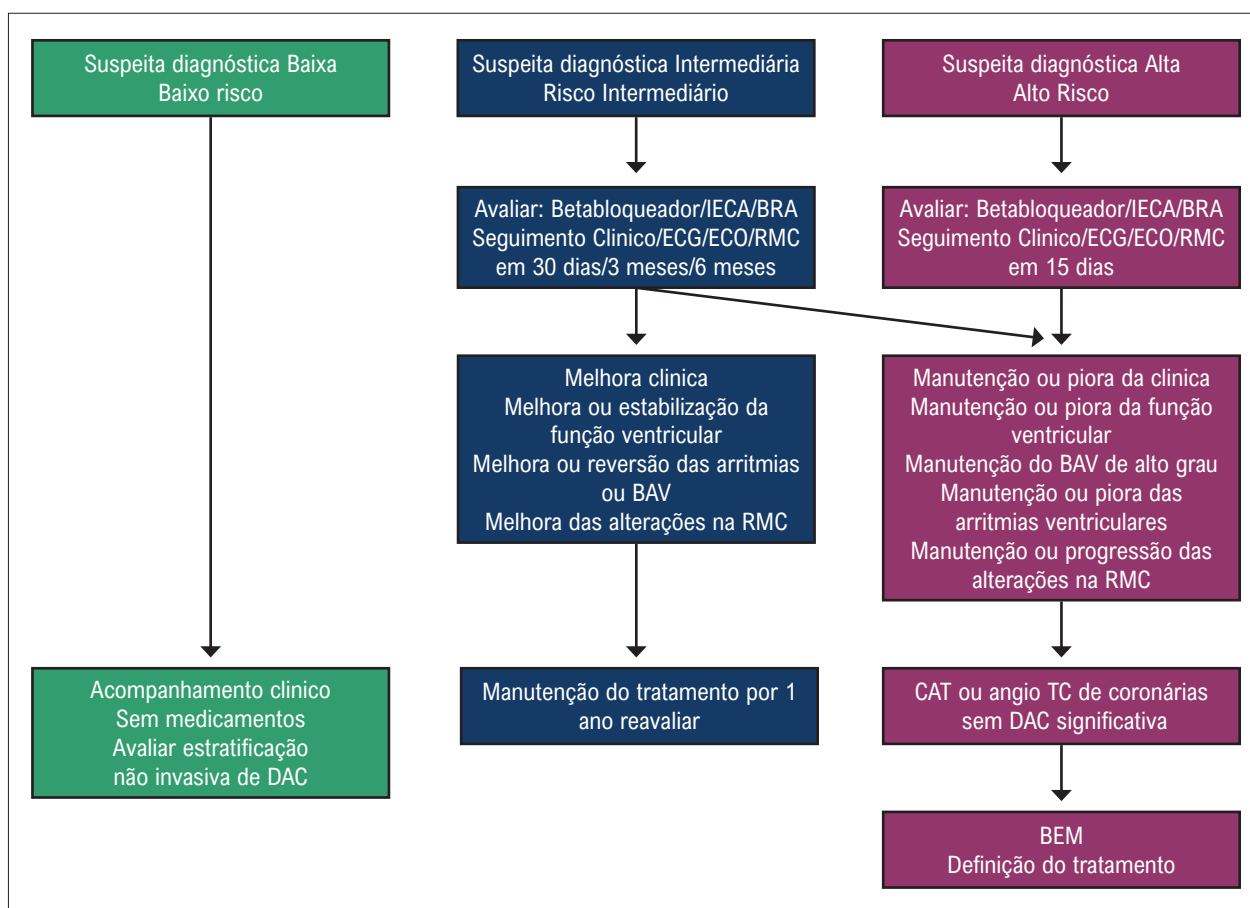


Figura 2 – Adaptado de Fluxograma terapêutico de miocardite com base no grau de suspeição clínica e no prognóstico da Diretriz Brasileira de Miocardite de 2022. 1 BAV: bloqueio atrioventricular; BEM: biópsia endomiocárdica; CAT: coronariografia; DAC: doença arterial coronariana; ECO: ecocardiograma transtorácico; ECG: eletrocardiograma; RMC: ressonância magnética cardíaca; TC: tomografia computadorizada; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina.

Tabela 1 – Estratificação de risco e probabilidade da indicação de biópsia endomiocárdica baseada nos parâmetros de ressonância magnética cardíaca

Risco prognóstico	Parâmetro da RMC	Conduta sugerida	Indicação de biópsia
Baixo	T1 e T2, sem alteração Sem disfunção ventricular	Seguimento clínico	Sem indicação
Intermediário	T1 ou T2, positivos Realce tardio não extenso (<17g e 13% da massa do VE) Função normal ou leve disfunção do VE	Seguimento clínico Repetição da RMC em 1, 3 e 6 meses	Estável: sem indicação Progressão da disfunção: possível indicação
Alto	T1 ou T2, positivos Realce tardio extenso (>17g ou 13% da massa do VE), ou com envolvimento do septointerventricular, e/ou disfunção do VE moderada ou importante	Seguimento clínico Repetição da RMC em 1, 3 e 6 meses	Possível indicação

VE: ventrículo esquerdo; RMC: ressonância magnética cardíaca.

idiopática de células gigantes e sarcoidose, aumentaram a sensibilidade diagnóstica da BEM, evitando o erro por amostragem, que em conjunto com o PET com 18F-FDG permitem uma maior acurácia não só da definição diagnóstica como também de atividade de doença e de avaliação a resposta a terapêutica.

As miocardites ocasionadas pelas doenças tropicais e a doença reumática não são citadas em nenhuma diretriz de miocardite, apesar de sua alta prevalência em diversos países. No Brasil, temos uma alta prevalência de ambas as patologias, principalmente na região norte e nordeste do país e em áreas rurais, o que motivou a diretriz de 2022 o estabelecimento

de fluxogramas diagnósticos e de abordagem terapêutica, para ambas as patologias, sendo, portanto, a única diretriz de miocardite com este conteúdo.

A miocardite por COVID-19, foi tema amplamente investigado quanto a sua real prevalência, mecanismos fisiopatológicos e manuseio terapêutico. A diretriz traz de forma simples a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, as alterações dos exames complementares, e estabelece um organograma prático de diagnóstico e de manuseio para miocardite relacionada a SARS-CoV-2.

A Cardiotoxicidade Aguda por Terapêutica Antineoplásica mais recentemente, a miocardite relacionada ao tratamento do câncer, ganhou importância devido à evolução da imunoterapia, mais especificamente relacionada aos inibidores de *checkpoint* imunológico. Os modelos clássicos de cardiotoxicidade com disfunção ventricular, são as ocasionadas pelas antraciclina e ciclofosfamida. Como a mortalidade em decorrência a cardiotoxicidade pode chegar a 50%, o diagnóstico precoce e preciso tem grande importância não somente para a redução da cardio-agressão, como também na tomada de decisão da manutenção ou suspensão do agente antineoplásico.⁷ A diretriz de 2022 tem como objetivo trazer para o cardiologista e o clínico envolvido em cardi-oncologia, um guia para a prevenção, diagnóstico e tratamento da cardiotoxicidade induzida pelos agentes anti-neoplásicos.¹ Onde o ecocardiograma e a RMC são indicados como os métodos diagnósticos de escolha com maior sensibilidade para o rastreamento precoce do diagnóstico de miocardite.

Tratamento

A diretriz de miocardite publicada em 2022¹ traz algumas inovações em relação à diretriz de 2013³ sobre o esquema terapêutico que merecem destaque. O primeiro deles é a construção de um fluxograma terapêutico com base no grau de suspeição clínica e no prognóstico. O uso do fluxograma ajuda a orientar a terapêutica mais apropriada em cada situação, uma vez que nem todos os pacientes serão submetidos à biópsia endomiocárdica. Pacientes com baixo risco de miocardite, sem sinais de gravidade ou disfunção ventricular tem prognóstico favorável e podem ser seguidos clinicamente. Em pacientes com suspeita intermediária de miocardite, o início da terapia farmacológica cardioprotetora como betabloqueadores, inibidores da enzima de conversão ou bloqueadores do receptor da angiotensina é recomendada por pelo menos um ano a fim de conservar a função ventricular, com seguimento individualizado de acordo com a função e potencial arritmogênico. Por fim, os pacientes com alta suspeita do diagnóstico de miocardite, devem ser avaliados quanto a sinais de maior gravidade e, na presença de disfunção ventricular, arritmias malignas, ou instabilidade hemodinâmica, está indicada a realização de biópsia endomiocárdica para tentar identificar etiologias que mereçam tratamento mais agressivo como por exemplo miocardite de células gigantes ou eosinofílica.⁸ Em situações de instabilidade, o uso de suporte inotrópico e/ou com dispositivos de curta duração está recomendado para dar suporte e atuar como ponte para recuperação da função ventricular. Neste quadro torna-se oportuno a monitorização invasiva.⁸ A partir da realização da biópsia

endomiocárdica, é possível definir se há inflamação miocárdica, assim como investigar a presença de vírus. A documentação de inflamação e do agente etiológico permite a adequada terapêutica para cada situação. Três diferentes estratégias podem ser utilizadas em pacientes com miocardite: agentes imunossupressores, antivirais e imunomodulação.

A terapêutica imunossupressora tem por objetivo suprimir a resposta inflamatória e/ou autoimune e, consequentemente, contribuir para melhora clínica e da função ventricular em condições como miocardite por células gigantes, miocardite eosinofílica ou miocardite secundária a doenças autoimunes (classe de recomendação I). Agentes imunossupressores também podem ser considerados na miocardite com pesquisa viral negativa em pacientes que evoluem com IC crônica com objetivo de melhorar status clínico e função de VE, sendo esta uma recomendação IIa de acordo com a diretriz brasileira. A descrição detalhada do tratamento imunossupressor que pode incluir pulsoterapia com corticoide; imunoglobulina de coelho, azatioprina ou ciclofosfamida e/ou metotrexate para algumas etiologias específicas autoimunes também pode ser encontrada na última atualização da Diretriz Brasileira de Miocardite.^{1,8} A atual terapêutica de pacientes com miocardite envolve o uso de corticoides isolados ou associado a azatioprina, diante da presença de inflamação e ausência de infecção viral. Todavia, a pesquisa do genoma viral parece controversa no contexto da indicação da terapia imunossupressora. Sabe-se que o objetivo é a melhora da inflamação, e o adequado cenário de atuação é em situações de ausência de genoma viral, onde foi relacionado à melhora de função ventricular. Por outro lado, até o momento não se tem fortes evidências que relacionem o achado qualitativo de microrganismo no tecido cardíaco ao desenvolvimento da miocardite, uma vez que o genoma viral pode estar presente até mesmo em corações normais. Neste contexto, o uso de novas técnicas que documentem a transcrição de RNA ou a quantidade de cópias podem ser promissoras na decisão terapêutica. Avanços no uso da imunossupressão na miocardite linfocitária ainda são necessários¹ (Figura 3).

Considerando que a persistência viral está relacionada a pior prognóstico, estudos envolvendo agentes antivirais têm sido desenvolvidos. A administração de interferon-beta, por exemplo, induziu eliminação do vírus em pacientes com miocardite viral por adenovírus ou enterovírus e esteve relacionada à melhora de sobrevida, melhora de classe funcional e de qualidade de vida. Cenário similar observado com o uso de ganciclovir|valganciclovir em pacientes com sintomas de IC em situação clínica de miocardite pelo herpes vírus humano 6. Já em condições de infecção pelo BV19 mais estudos são necessários para consolidar o uso de análogos de nucleosídeos e de inibidores antivirais da transcriptase reversa para melhorar desfechos clínicos.¹

A imunomodulação também é uma estratégia estudada para o tratamento das miocardites virais. Esta estratégia inclui uso de imunoglobulinas e/ou imunoadsorção. Imunoglobulinas intravenosas reduzem citocinas pró-inflamatórias e aumentam as anti-inflamatórias. As evidências acerca dos benefícios das imunoglobulinas no tratamento da miocardite ainda são insuficientes para a recomendação rotineira de seu uso, porém há potencial benefício nas miocardites virais por adenovírus e

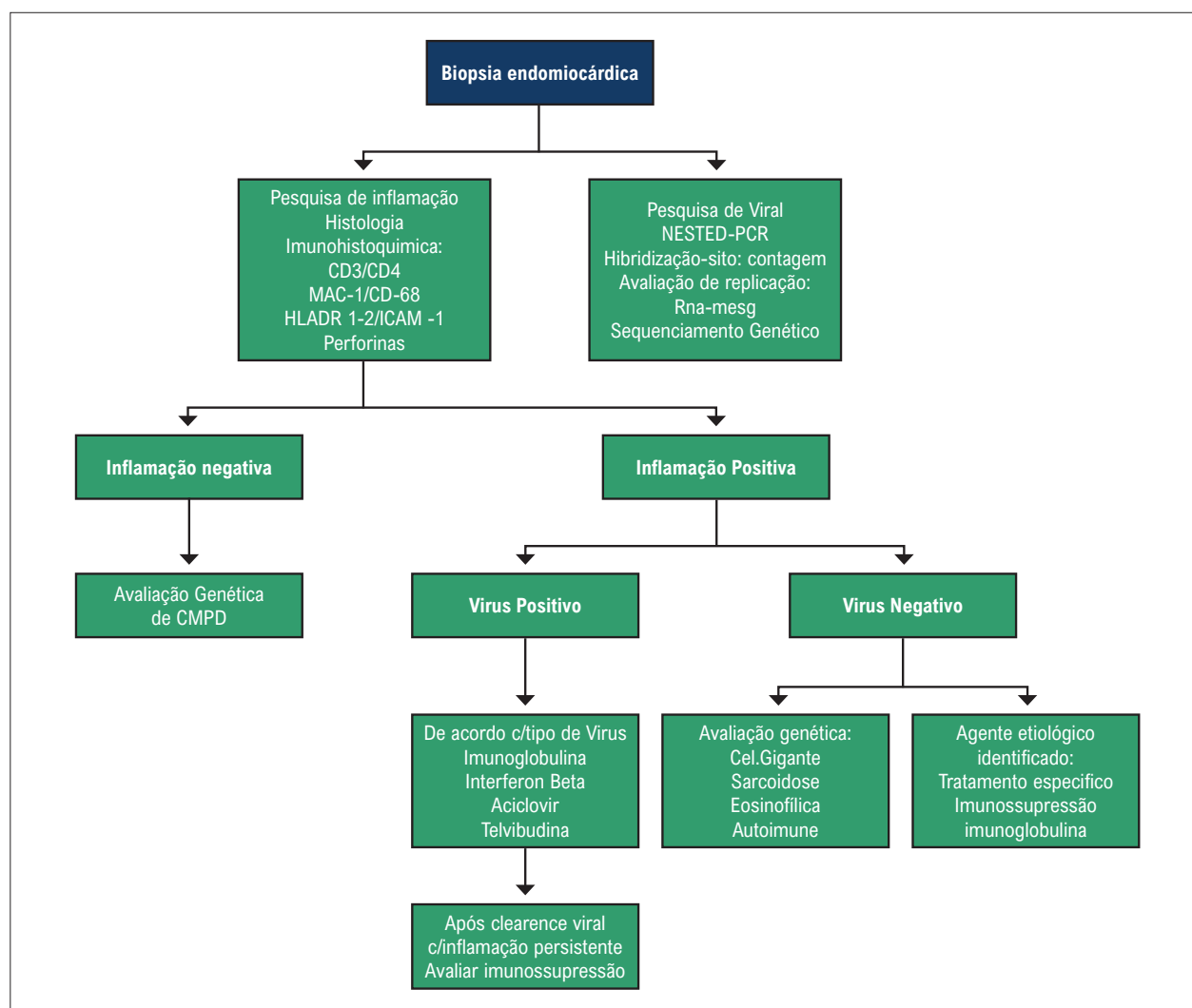


Figura 3 – Adaptado de Fluxograma terapêutico da miocardite com base nos resultados da BEM da Diretriz Brasileira de Miocardite de 2022.¹ CMPD: cardiomiopatia dilatada; PCR: reação em cadeia da polimerase.

parvo vírus B19. Seu uso foi relacionado à melhora de bomba cardíaca, capacidade para o exercício, classe funcional e redução da carga viral. O uso de imunoabsorção parece ser promissor em pacientes com miocardiopatia dilatada com presença de anticorpos, porém faltam evidências que consolidem o seu uso terapêutico nas miocardites.¹

Além do tratamento específico para miocardites, estratégias cardioprotetoras devem ser instituídas. Em pacientes sem disfunção ventricular, o uso de inibidores da enzima de conversão e/ou betabloqueadores por 12 meses tem potencial benefício. Na presença de disfunção ventricular, é fundamental a instituição de terapias modificadoras de prognóstico de acordo com as recomendações das diretrizes brasileira, americana ou europeia de insuficiência cardíaca.⁹⁻¹¹ Tais medidas podem cursar com melhora da função ventricular e, nesta situação, a manutenção da terapia neuro-hormonal é recomendada, uma vez que sua suspensão está associada com piora da função ventricular esquerda.⁶ Embora a maioria dos pacientes tenha prognóstico favorável, uma porcentagem não desprezível de

pacientes pode evoluir com instabilidade hemodinâmica e choque cardiogênico. Nesta situação, o uso de inotrópicos, assim como balão intraaórtico e a membrana de oxigenação extracorpórea (ECMO) devem ser considerados como ponte para recuperação.⁸

De maneira geral, a nova Diretriz Brasileira de Miocardite aborda o diagnóstico e tratamento das miocardites de maneira inovadora e contribui para que o clínico possa utilizá-la na prática, auxiliando na elucidação diagnóstica e na definição da terapêutica mais adequada para cada cenário clínico.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Montera MW, Dan DMD; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Análise estatística; Redação do manuscrito: Montera MW, Dan DMD, Marcondes-Braga FG.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

Referências

1. Montera MW, Marcondes-Braga FG, Simões MV, Moura LAZ, Fernandes F, Mangine S, et al. Brazilian Society of Cardiology Guideline on Myocarditis – 2022. *Arq Bras Cardiol.* 2022;119(1):143-211. doi:10.36660/abc.20220412.
2. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current State of Knowledge on Aetiology, Diagnosis, Management, and Therapy of Myocarditis: A Position Statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34(33):2636-48. doi: 10.1093/eurheartj/ehd210.
3. Montera MW, Mesquita ET, Colafranceschi AS, Oliveira AM Jr, Rabischoffsky A, Ianni BM, et al. I Diretriz Brasileira de Miocardites e Pericardites. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(4 Supl 1):1-36. doi: 10.5935/abc.2013S004.
4. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(24):3158-76. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.
5. Blissett S, Chocron Y, Kovacina B, Afilalo J. Diagnostic and Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance in Acute Myocarditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019;35(12):2221-9. doi: 10.1007/s10554-019-01674-x.
6. Kim SJ, Pak K, Kim K. Diagnostic Performance of F-18 FDG PET for Detection of Cardiac Sarcoidosis: A systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Cardiol.* 2020;27(6):2103-115. doi: 10.1007/s12350-018-01582-y.
7. Zhou YW, Zhu YJ, Wang MN, Xie Y, Chen CY, Zhang T, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Cardiotoxicity: Current Understanding on Its Mechanism, Diagnosis and Management. *Front Pharmacol.* 2019;10:1350. doi: 10.3389/fphar.2019.01350.
8. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(6):523. doi: 10.1016/j.rec.2022.05.005.
10. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(18):e876-e894. doi: 10.1161/CIR.0000000000001062.
11. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of Pharmacological Treatment for Heart Failure in Patients with Recovered Dilated Cardiomyopathy (TRED-HF): An Open-Label, Pilot, Randomised Trial. *Lancet.* 2019;393(10166):61-73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons