

PERICARDITE AGUDA PÓS-INFLUENZA OU PÓS-VACINA ANTIINFLUENZA: ATUALIZAÇÃO

ACUTE PERICARDITIS FOLLOWING INFLUENZA INFECTION OR VACCINE: UPDATE

João Otavio Zanettini¹, Jacira Pisani Zanettini², Marco Túlio Zanettini³

RESUMO

As pericardites com etiologias idiopática e viral se confundem. Nem sempre existem achados clínicos que distinguem uma da outra, e é provável que muitos casos de pericardite idiopática sejam causados por infecções virais não reconhecidas. A influenza, virose que acomete principalmente o trato respiratório, pode também desencadear complicações cardíacas, como miocardites e pericardites. Por sua potencialidade mórbida, tem sido, nos últimos anos, alvo de campanhas nacionais de imunização por vacina. A pericardite pós-influenza e a pericardite pós-vacina antiinfluenza são doenças cada vez mais enfrentadas pelo médico. O presente trabalho objetiva revisar a literatura mundial, fazendo uma atualização do tema delimitado.

Unitermos: Pericardite, pericardite idiopática, pericardite viral, vacina antiinfluenza.

ABSTRACT

Idiopathic and viral pericarditis are often confused. Clinical findings are not always distinguishable. Many cases of idiopathic pericarditis are probably caused by unrecognized viral infections. Influenza infection, which affects mainly the airways, can also result in cardiac complications, such as myocarditis and pericarditis. Due to its morbid potential, influenza infection has been the target of national immunization campaigns in the last years. Pericarditis following influenza infection and anti-influenza vaccine have been increasingly faced by medical practitioners in their daily routine. This study aims at reviewing the world literature and providing an update on the topic.

Key words: Pericarditis, idiopathic pericarditis, viral pericarditis, anti-influenza vaccine.

Trabalho realizado na Eletrocor Laboratório Cardio-Diagnóstico Ltda., Caxias do Sul, RS.

¹ Professor Adjunto da Disciplina de Cardiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Caxias do Sul, RS; Mestre em Cardiologia pelo Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS; Diretor Clínico, Eletrocor Laboratório de Diagnósticos, Caxias do Sul, RS; Doutorando em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.

² Especialista em Pediatria pela SBP e AMB. Chefe do Departamento de Cardiologia Pediátrica e Ecocardiografia, Eletrocor Laboratório de Diagnósticos, Caxias do Sul, RS.

³ Médico residente de Medicina Interna, Hospital Saúde de Caxias do Sul, RS.

Correspondência: Rua Bento Gonçalves, 2048, 2º pavimento, 95020-412, Caxias do Sul, RS. Fone: (54) 223-1222. E-mail: jotavioz@terra.com.br.

INTRODUÇÃO

A anatomia e fisiopatologia do pericárdio vêm despertando o interesse de estudiosos desde os primórdios da civilização.

A pericardite aguda é uma síndrome caracterizada pela inflamação do pericárdio, manifestando-se através de

dor torácica, atrito pericárdico e alterações eletro e ecocardiográficas (1).

O comprometimento pericárdico pode ser agudo, recorrente ou crônico, com e sem efusão pericárdica, podendo ou não ser constrictivo.

A história clínica se releva, freqüentemente, com queixas, dor torácica e dispnéia (2). A dor é do tipo

isquêmica ou pleurítica, e o atrito pericárdico, quando presente, é sinal patognomônico de pericardite aguda. Embora se acredite que o som tenha origem na fricção entre as superfícies epicárdica e pericárdica ásperas, o atrito pericárdico pode ser audível mesmo em presença de grandes efusões. Febre, mialgias, astenia, fadiga e inapetência também podem estar presentes (3).

A prevalência de inflamação pericárdica é de 2 a 6% em várias séries de necropsias, enquanto que a pericardite é diagnosticada clinicamente em 1/1.000 internações hospitalares (4).

A doença pericárdica se dá primária ou secundariamente a outras doenças, como infecções, insuficiência cardíaca, valvulopatias, infarto do miocárdio, insuficiência renal, doenças sistêmicas ou neoplásicas, irradiação, traumatismo torácico recente (5).

O laboratório pode mostrar indicadores inespecíficos de inflamação, incluindo elevação da velocidade de hemossedimentação (VSG) e leucocitose com ou sem linfocitose. As enzimas cardíacas podem estar ligeiramente elevadas, em especial a CKMB, quando ocorre comprometimento epicárdico associado. Níveis de troponina I com valores >0,5 ng/ml foram detectados em 49% de 69 pacientes com pericardite aguda idiopática e em 22% daqueles com níveis >1,5 ng/ml, mostrando significativa correlação com elevação do segmento ST ao eletrocardiograma (ECG) e sugerindo comprometimento miocárdico superficial associado (6,7).

Com base na história, exame físico e contexto clínico, podem ser necessários testes diagnósticos para confirmar ou excluir possibilidades de doença sistêmica de base; assim, o teste da tuberculina e o estudo radiológico do tórax podem ser necessários na suspeita de pericardite aguda tuberculosa. Hemoculturas podem ser necessárias para excluir bacteremia e endocardite infecciosa associada. Culturas de orofaringe, urina e fezes são úteis para avaliar possível etiologia viral. Teste do HIV, testes sorológicos para fungos, títulos de antiestrepolisina O (ASLO) em crianças com suspeita de febre reumática, sorologias para excluir micoplasma, mononucleose e toxoplasmose, dosagens de T3, T4 e TSH para disfunção tireóidea, dosagem de creatinina e uréia sérica para excluir etiologia urêmica e títulos de anticorpos antinucleares e fator reumatóide para excluir lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide também podem ser necessários.

As principais causas de pericardite estão listadas na tabela 1.

Os achados eletrocardiográficos clássicos obtidos em traçados seriados podem aparecer em 90% dos casos de pericardite aguda, sendo que um ECG normal não afasta o diagnóstico de pericardite aguda (8-14).

O ecocardiograma visualiza o derrame pericárdico, graduando-o conforme a intensidade de separação dos

folhetos pericárdicos, limitando-se à parede posterior nos derrames discretos ou englobando todo o coração e parede anterior nos casos mais volumosos (15-18).

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são métodos que praticamente descartam a necessidade de técnicas invasivas para um diagnóstico de pericardite quando complicada com constrição (19,20).

Geralmente, é pouco produtivo tentar isolar ou identificar os possíveis vírus causadores dos quadros de pericardite (3,4).

A pericardite aguda idiopática ou viral geralmente é uma doença autolimitada, com duração de 1 a 3 semanas. Pode evoluir com complicações como miocardite, derrame pericárdico com tamponamento e pericardite constrictiva tardia. A pericardite recorrente ocorre em 20 a 30% dos pacientes (21).

PERICARDITE E VIROSE

Os vírus mais freqüentemente responsáveis por quadros de pericardite aguda são o Coxsackie B, o Echo vírus tipo 8, o vírus da caxumba, da gripe (influenza), da mononucleose infecciosa, da poliomielite, da varicela e da vacina contra hepatite B (2).

A influenza, virose que acomete principalmente o trato respiratório, pode também desencadear complicações cardíacas, como miocardites e pericardites. A mais severa manifestação conhecida, uma pandemia ocorrida nos anos 1918 e 1919, foi responsável por estimados 20 milhões de mortes no mundo. Outra pandemia pela influenza ocorreu nos anos de 1957 e 1968; só nos Estados Unidos, provocou aproximadamente 100.000 mortes. A influenza pelo vírus B se assemelha àquela causada pelo vírus A, porém cursa com menor mortalidade (22).

Proby et al. descreveram, em 1986, um único caso de miopericardite com derrame pericárdico e tamponamento em indivíduo infectado pelo vírus da influenza A, tendo evoluído para pericardiocentese com resolução completa (23).

Franzen et al. descreveram caso de homem com 48 anos internado por suspeita de infarto agudo do miocárdio, com severa dor precordial e supradesnivelamento do segmento ST ao ECG. A evolução clínica mostrou efusão pericárdica, sugerindo perimicardite viral. O diagnóstico foi confirmado por sorologia positiva para o vírus da influenza tipo A (24).

Ilan et al. estudaram retrospectivamente 115 pacientes hospitalizados com pericardite aguda visando diagnóstico etiológico, manejo e prognóstico. Sessenta por cento deles tiveram etiologia idiopática ou viral e, em apenas um caso, cujo diagnóstico foi de pericardite tuberculosa, houve necessidade de pericardiocentese (25).

PERICARDITE AGUDA PÓS-INFLUENZA OU PÓS-VACINA ANTIINFLUENZA

Tabela 1. Principais causas de pericardite

1 Inflamatórias	1.1 Virais	- Coxsackie A e B - ECHO - HIV - Outros
	1.2 Bacterianas	- Pneumococos - Estafilococos - Meningococos - <i>M. tuberculosis</i> - <i>Hemophylus influenzae</i> - Outros
	1.3 Fungos	- <i>Histoplasma capsulatum</i> - <i>Candida albicans</i> - Outros
	1.4 Outros microorganismos vivos	- Toxoplasmose - Amebíase - Micoplasma - <i>Nocardia asteroides</i>
2 Idiopáticas	- Muitas podem ser virais	
3 Neoplásicas	- No CA de pulmão	
	- No CA de mama	
	- Linfoma	
	- Mesotelioma	
4 Metabólicas	4.1 Doença renal crônica	- Uremia terminal - Por diálise
	4.2 Mixedema	
	4.3 Quilopericárdio	
	4.4 Hipoalbuminemia	
5 Lesão miocárdica	5.1 Infarto do miocárdio	- Agudo - Síndrome de Dressler
	5.2 Insuficiência cardíaca	
6 Traumatismo	6.1 Pós-pericardiotomia	
	6.2 Pós-operatória	
7 Doenças auto-imunes	7.1 Febre reumática aguda	
	7.2 Artrite reumatóide	
	7.3 Esclerose sistêmica	
	7.4 Lúpus eritematoso sistêmico	
	7.5 Induzido por drogas	- Procaïnâmica - Hidralazina - Metildopa
	7.6 Outros	
8 Congênitas	8.1 Ausência do pericárdio	- Parcial - Completa
	8.2 Cistos	
	8.3 Outros	
9 Irradiação		
10 Aneurisma dissecante da aorta		

* Modificada de Braunwald (3).

Reichman et al. observaram um caso de pericardite efusivo-constritiva como complicação de infecção pelo vírus influenza do grupo A (26). Agnino et al. descreveram o desenvolvimento de pseudo-aneurisma de ventrículo esquerdo após infecção do trato respiratório por vírus da influenza tipo A, que evoluiu com cardiomiopericardite (27).

O grupo de Soler-Soler publicou trabalho retrospectivo em pacientes com derrame pericárdico de grau moderado a severo ao ecocardiograma entre os anos de 1990 e 1996. Foram selecionados 322 pacientes, divididos em dois grupos: o grupo 1, com 221 pacientes, idade entre 15 e 65 anos, média de 47, e o grupo 2, com 101 pacientes, idade

entre 66 e 88 anos, média de 72,5. As infecções pericárdicas específicas (pericardite tuberculosa e purulenta) foram mais freqüentes no grupo 1 (5,9% contra 0,9%; $p < 0,05$). Não foram encontradas diferenças significativas na incidência de derrame pericárdico de etiologia idiopática (28).

Levy et al., entre maio de 1998 e dezembro de 2002, estudaram 204 pacientes com ecocardiograma que mostrava efusão pericárdica. Destes, apenas 107 tiveram diagnóstico etiológico confirmado por exaustiva pesquisa e, em apenas um caso, a infecção foi pelo vírus da influenza tipo A (29).

Eroles Vega et al., estudando retrospectivamente 73 pacientes com derrame pericárdico significativo, concluíram que os sinais ecocardiográficos foram essenciais para o diagnóstico e prognóstico e que as causas mais freqüentes de efusão pericárdica significativa foram os tumores, as causas iatrogênicas e as idiopáticas (30).

Godreuil et al. descreveram caso de pericardite hemorrágica em homem com 87 anos que tinha recebido previamente a vacina antiinfluenza. A evolução foi favorável, com pericardiectomia seguida por tratamento clínico com colchicina. Os autores concluíram que, na ausência de etiologia, a hipótese de pericardite pós-vacina deve ser considerada (31).

Kao et al. descreveram dois casos de pericardite 2 semanas após a aplicação da vacina antiinfluenza, complicados por síndrome nefrótica associada à síndrome de Guillain-Barré. Os pacientes tinham idade de 68 e 72 anos, respectivamente, e apresentaram quadro clínico de dor precordial com irradiação para o dorso, tonturas, edema e proteinúria (32).

Séries de casos internacionais demonstram diagnóstico de pericardite aguda ocorrida após a aplicação de vacina antiinfluenza. O diagnóstico foi confirmado por sorologia, ECG e ecocardiograma.

Streifler et al. reportaram um caso de pericardite recorrente após a administração da vacina contra influenza preparada com vírus fragmentados e inativados. Tratava-se de homem de 61 anos encaminhado ao hospital por febre e dor torácica ventilatório-dependente iniciada 7 dias após a aplicação de vacina contra a gripe. O seguimento mostrou VSG de 70 mmHg, leucocitose, sorologias normais, raio X de tórax com aumento da área cardíaca e ecocardiograma com derrame pericárdico pequeno. Houve regressão do quadro em 30 dias com o uso de salicilato e esteróides (33).

Desson et al. observaram um caso de pericardite em homem hígido com dor torácica típica e aplicação de vacina antiinfluenza com vírus inativados. O exame físico detectou febrícula; o exame laboratorial revelou leucocitose, PCR elevada e sorologias virais para micoplasma e clamídia negativas; o ECG mostrou prolongamento do intervalo PR em D2 e AVF e supradesnivelamento do segmento ST em

D1, D2, AVL e de V1 a V6; o ecocardiograma, por sua vez, mostrou espessamento e derrame pericárdico. Em 3 dias de repouso e administração de salicilatos, houve regressão do quadro clínico (34).

Meester et al. reportaram dois casos de pericardite aguda após a administração de vacina contra influenza em pacientes com história clínica inicial de pródromos de virose e sinais/sintomas de cardiopatia isquêmica. O diagnóstico se deu por exclusão etiológica, sendo confirmado por história de aplicação prévia de vacina antiinfluenza e presença de atrito pericárdico com efusão. Os autores concluíram que a pericardite pode ser uma complicação rara da vacina contra influenza, sendo, provavelmente, subestimada (35).

Trabalhos desenvolvidos e publicados em nosso meio como séries de casos, com amostragem significativa, sugeriram possível relação entre pericardite e vacina antiinfluenza (36-39).

DISCUSSÃO

A incidência de influenza atinge um pico durante o inverno, fato que implica a realização das campanhas de vacinação nos meses precedentes. A imunidade conferida pela vacina varia entre 60 e 90%, sendo, entretanto, menor em indivíduos idosos e imunossuprimidos (40).

Na infecção pelo vírus da influenza, o período de incubação depende do tamanho da dose viral e do estado imunológico do hospedeiro. A população-alvo das campanhas de vacinação antiinfluenza é composta, em grande parte, por indivíduos idosos e portadores de comorbidades.

Poucas são as contra-indicações à vacina, e os efeitos adversos descritos pelos laboratórios incluem apenas dor, processo inflamatório local, febre baixa, mal-estar, mialgias e reações anafiláticas e de hipersensibilidade, como angioedema, asma e síndrome de Guillain-Barré (41).

Poucos são os casos descritos na literatura que comprovaram relação direta entre pericardite e vírus da influenza e entre pericardite e vacina antiinfluenza. No estágio atual do conhecimento, a literatura ensina que o tratamento da pericardite é determinado pelas manifestações clínicas e pelo fator etiológico. Na vigência de dor pericárdica, usa-se antiinflamatórios não-esteróides ou corticosteróides. Quando há evolução para grandes efusões pericárdicas ou tamponamento iminente, a pericardiocentese está indicada, associada ou não à pericardioscopia com biópsia epicárdica. Antivirais específicos estão indicados na pericardite viral apenas em pacientes imunodeprimidos. (42).

O estudo de novos marcadores teciduais, a identificação de agentes infecciosos virais antes não reconhecidos e a abordagem da cavidade pericárdica através de novos

métodos diagnósticos vêm facilitando o diagnóstico etiológico das doenças do pericárdio, cada vez com maior especificidade. Com isso, em um futuro próximo, veremos talvez o desaparecimento da forma idiopática, que, na maioria das vezes, apenas atesta nossa incapacidade de encontrar o verdadeiro agente etiológico (43).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fragata Filho A. Pericardites. In: Timerman A, César LAM. Manual de cardiologia. São Paulo: Atheneu; 2000. Pp. 242-51.
2. Shabetai R. Doenças do pericárdio. In: Bennett JC, Plum F Cecil - Tratado de medicina interna. 20.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. Pp. 372-8.
3. Braunwald E. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. In: Lorell BH. Pericardial disease. 5.ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. Pp. 1478-534.
4. Michelin F. Doenças do coração. In: Zanettini JO, Zanettini JP, Zanettini MT. Pericardites. São Paulo: Robe; 2003. Pp. 911-34.
5. Shabetai R. Doenças do pericárdio. In: Soler-Soler J, Permanyer M, Sagrista-Sauleda J. Abordagem diagnóstica sistemática da doença pericárdica aguda primária: a experiência de Barcelona. Clin Cardiol 1990;4:592-9.
6. Godon P, Guerard S, Bonnefoy E, et al. Increase of troponin I during acute pericarditis. 69 cases at an emergency service. Presse Med 2000;29(23):1271-4.
7. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, Fatemi M, Chevalier P, Touboul P. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. Eur Heart J 2000; 21(10):832-6.
8. Luna R. Eletrocardiografía clínica. Barcelona: Científico-Médica; 1973. Pp. 378-84.
9. Sauleda JS, Bonet LA, Ferrer JA, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en patología pericárdica. Rev Esp Cardiol 2000;53:394-412.
10. Spodick DH. Diagnostic electrocardiographic sequences in acute pericarditis: significance of PR segment and PR vector changes. Circulation 1973;48:575-80.
11. Torija Martinez R, Gonzalles Hermsillo JA. Acute nonspecific pericarditis. Arch Inst Cardiol Mex 1987;57:307-12.
12. Spodick DH. Arrhythmias during acute pericarditis. A prospective study of 100 cases. JAMA 1976;235:39-41.
13. Ristic AD, Maisch B, Hufnagel G, et al. Arrhythmias in acute pericarditis. An endomyocardial biopsy study. Herz 2000;25(8):729-33.
14. Spodick DH. Frequency of arrhythmias in acute pericarditis determined by Holter monitoring. Am J Cardiol 1984;53(6):842-5.
15. Andrade JL, Campos Filho O. Ecocardiografia nas pericardiopatias e cardiomiopatias. In: Timerman A, César LAM. Manual de cardiologia. São Paulo: Atheneu; 2000. Pp. 339-46.
16. Candell-Riera J, Garcia del Castillo H, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Echocardiographic features of the interventricular septum in chronic constrictive pericarditis. Circulation 1978;57(6):1154-8.
17. Agatston AS, Rao A, Price RJ, Kinney EL. Diagnosis of constrictive pericarditis by pulsed Doppler echocardiography. Am J Cardiol 1984;54(7):929-30.
18. Vilacosta I, San Roman Calvar JA, Iturralde Prieto E, GomezRecio M, Martinez Elbal L. Transesophageal echocardiographic features of the atrial septum in constrictive pericarditis. Am J Cardiol 1991;68(2):271-3.
19. Frank H, Globits S. Magnetic resonance imaging evaluation of myocardial and pericardial disease. J Magn Reson Imaging 1999;10(5):617-26.
20. Smith WH, Beacock DJ, Goddard AJ, Bloomer TN, Ridgway JP, Sivananthan UM. Magnetic resonance evaluation of the pericardium. Br J Radiol 2001;74(880):384-92.
21. Muir P, Nicholson F, Tilzey AJ, Signy M, English TA, Banatvala JE. Chronic relapsing pericarditis and dilated cardiomyopathy: serological evidence of persistent enterovirus infection. Lancet 1989;1(8642):804-7.
22. Nicholson KG. Clinical features of influenza. Semin Respir Infect 1992;7(1):26-37.
23. Proby CM, Hackett D, Gupta S, Cox TM. Acute myopericarditis in influenza A infection. Q J Med 1986;60(233):887-92.
24. Franzen D, Mertens T, Waidner T, Kruppenbacher J, Hopp HW, Hilger HH. Perimyocarditis in influenza A virus infection. Klin Wochenschr 1991;69(9):404-8.
25. Ilan Y, Oren R, Ben-Chetrit E. Acute pericarditis: etiology, treatment and prognosis. A study of 115 patients. Jpn Heart J 1991;32(3):315-21.
26. Reichman N, Kaufman N, Flatau E. Acute effusive-constrictive pericarditis in influenza A. Harefuah 1997;132(2):89-90, 151.
27. Agnino A, Schena S, Ferlan G, De Luca Tupputi Schinosa L. Left ventricular pseudoaneurysm after acute influenza A myocardiopericarditis. J Cardiovasc Surg 2002;43(2):203-5.
28. Mercé J, Sauleda JS, Miralda GP, Carballo J, Olona M, Soler-Soler J. ¿Derrame pericárdico en el paciente anciano: una enfermedad diferente? Rev Esp Cardiol 2000;53:1432-6.

29. Levy PY, Corey R, Berger P, et al. Etiologic diagnosis of 204 pericardial effusions. *Medicine* 2003;82(6):385-91.
30. Eroles Vega G, Rondon Fernandez P, Ferreiro Lopez D, et al. Analysis of 73 cases of significant pericardiac effusion. *Rev Clin Esp* 2004;204(3):123-4.
31. Godreuil S, Delhaume O, Besset-Prat L, Blayac JP, Peyriere H, Bonnet P. Acute haemorrhagic pericarditis following influenza vaccination. *Presse Med* 2003;32(6):258-9.
32. Kao CD, Chen JT, Lin KP, Shan DE, Wu ZA, Liao KK. Guillain-Barre syndrome coexisting with pericarditis or nephrotic syndrome after influenza vaccination. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;106(2):136-8.
33. Streifler J, Rosenfeld J, Dux S, Garty M. Recurrent pericarditis: a rare complication of influenza vaccination. *Br Med J* 1981;283:526-7.
34. Desson E, Leprévast M, Vabret F, Davy A. Péricardite aiguë bénigne après vaccination antigrippale. *Presse Med* 1997;26:415.
35. Meester A, Luwaert R, Chaudron JM. Symptomatic pericarditis after influenza vaccination: report of two cases. *Chest* 2000;117(6):1803-5.
36. Zanettini JP, Zanettini JO, Zanettini MT. Pericardite pós-vacina antiinfluenza: série de casos. *Rev AMRIGS* 2003;47(1):75-8.
37. Zanettini JP, Zanettini JO, Zanettini MT. Pericardite: série de 23 casos. *Rev Bras Med* 2004;61(3):119-24.
38. Zanettini MT, Zanettini JO, Zanettini JP. Pericardite: série de 84 casos consecutivos. *Arq Bras Cardiol* 2004;82(4):360-4.
39. Zanettini JO, Zanettini JP, Zanettini MT. Pericardite: 4 anos de seguimento. *Rev Cienc Med* 2004;4(2):12-21.
40. Melnick JL, Alberg EA. Ortomixovírus (vírus da influenza). In: Jawetz E. *Microbiologia médica*. 20.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. Pp. 356-64.
41. Nichol KL, Margolis KL, Lind A, et al. Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults. *Arch Intern Med* 1996;156(14):1546-50.
42. Seferovic PM, Spodick DH, Maisch B. Pericardiology. In: Maisch B. *Treatment of idiopathic pericarditis: viral versus autoreactive disease*. Belgrado: Science; 2000. Pp. 373-80.
43. Velho FM, Zanettini MT, Köeler I. As doenças pericárdicas e a evolução da humanidade. *Rev Soc Cardiol RS* 2002;11(1):5-8.