

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA**

**Perfil epidemiológico e evolução clínica dos portadores de
miocardiopatia dilatada acompanhados no serviço de
cardiologia pediátrica de referência regional**

Bruno Franco Rossi

Pós-Graduação em Ciências da Saúde

2018

BRUNO FRANCO ROSSI

Perfil epidemiológico e evolução clínica dos portadores de miocardiopatia dilatada acompanhados no serviço de cardiologia pediátrica de referência regional

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Elmiro Santos Resende

Co-orientadora: Prof. Dra Lourdes de Fátima Gonçalves Gomes

Uberlândia - MG

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

R831p
2018 Rossi, Bruno Franco, 1991
Perfil epidemiológico e evolução clínica dos portadores de miocardiopatia dilatada acompanhados no serviço de cardiologia pediátrica de referência regional [recurso eletrônico] / Bruno Franco Rossi. - 2018.

Orientador: Elmiro Santos Resende.

Coorientadora: Lourdes de Fátima Gonçalves Gomes.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2018.865>

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Ciências médicas. 2. Cardiomiopatia dilatada. 3. Epidemiologia. 4. Insuficiência cardíaca. I. Resende, Elmiro Santos, 1953, (Orient.). II. Gomes, Lourdes de Fátima Gonçalves, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

Angela Aparecida Vicentini Tzi Tziboy – CRB-6/947

FOLHA DE APROVAÇÃO

Bruno Franco Rossi

Perfil epidemiológico e evolução clínica dos portadores de miocardiopatia dilatada acompanhados no serviço de cardiologia pediátrica de referência regional

Presidente da banca: Prof. Dr. Elmiro Santos Resende

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Banca Examinadora

Titular: Aguinaldo Coelho da Silva

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Titular: Cláudio Ribeiro da Cunha

Instituição: Instituto de Cardiologia do Distrito Federal

DEDICATÓRIA

À minha esposa Isabela por ser meu maior exemplo de estudo, dedicação e esforço.
Aos meus pais por terem me mostrado que o estudo é o caminho para alcançarmos
todos os nossos objetivos

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Elmiro, pela oportunidade de realizar esse trabalho e atingir esse objetivo profissional.

À minha co-orientadora Dra. Lourdes, pela ideia do trabalho, pela paciência com os momentos de indecisão e pela ajuda em todos os processos dessa caminhada.

À minha esposa Isabela, por não me deixar desistir nos momentos de desânimo e por me apoiar em todas as dificuldades.

À equipe de Cardiologia Pediátrica e Congênita, pela atenção, competência, disponibilidade e cuidado com os pacientes cardiopatas e seus familiares e que tornaram possível a realização desta pesquisa.

À equipe de Cirurgia Cardíaca, que fazem um trabalho fundamental na restauração da saúde cardíaca e auxiliam na reestruturação da família dos pacientes.

À equipe da Pediatria e todas especialidades pediátricas, pelo suporte pediátrico global, dedicação e auxílio no tratamento de todos os pacientes.

Aos colegas de residência, por estarem juntos comigo e suavizarem todos os momentos de trabalho e estudo, vencendo os desafios e a intensa busca por conhecimento desse período.

Aos pacientes e seus familiares sofridos com a criança cardiopata, que demonstram esperança nos momentos mais difíceis e nos inspiram a fazer sempre o melhor.

À equipe de funcionários da pós-graduação, pelo auxílio, disponibilidade, paciência e atenção.

À Universidade Federal de Uberlândia, minha casa há quase dez anos, onde aprendi muito sobre a medicina e sobre a vida.

RESUMO:

Introdução: A forma dilatada das miocardiopatias é a mais comum na infância apresentando alta morbidade, mortalidade e é frequente causa de indicação de transplantes cardíacos. O prognóstico é melhorado com diagnóstico e tratamento especializados precoces. Todavia, ainda hoje o conhecimento do perfil epidemiológico é pobre e limitado. **Objetivo:** Estudar o perfil epidemiológico da miocardiopatia dilatada (MCD) entre 0-12 anos e comparar características de sobreviventes e não sobreviventes. **Método:** Estudo descritivo e retrospectivo realizado pela revisão dos prontuários de pacientes com diagnóstico de MCD atendidos entre 2005-2015. Realizado análise descritiva das idades, sexos, pesos, superfícies corpóreas, histórias familiares, apresentação clínica, dados diagnósticos ecocardiográficos: diâmetros sistólicos e diastólicos do ventrículo esquerdo (VE), frações de ejeção e encurtamento. Foram aplicados os testes *t* de Student na comparação das variáveis pareadas com distribuição normal e teste das medianas para variáveis relacionadas ao óbito e não óbito. Foram considerados significantes valores de $p < 0,05$. **Resultados:** Foram incluídos 40 pacientes com idade média de 3,3 anos, 65% do sexo feminino e 52,5% no primeiro ano de vida. A insuficiência cardíaca predominou em 80% dos casos. Dos 72,5 % de sobreviventes, 60% normalizaram a função cardíaca em 1,18 anos ou apresentaram recuperação parcial em 12,5%. Dos 22,5% não sobreviventes, 17,5% morreram pela MCD sendo 5% por causa extracardíaca e 5% perderam o seguimento. A média do diâmetro sistólico final foi significativamente menor no grupo sobrevivente ($p < 0,05$). **Conclusão:** Neste estudo foi possível conhecer os principais fatores epidemiológicos relacionados à evolução da MCD. Trabalhar melhor o diagnóstico e estratificação de risco e buscar novas opções terapêuticas são necessários no manejo desta doença.

Palavras chave: Miocardiopatia dilatada; Epidemiologia; Pediatria; Insuficiência cardíaca;

ABSTRACT

Introduction: The dilated form of cardiomyopathies is the most common clinical picture in childhood, showing high morbidity and mortality and is a frequent indication of cardiac transplantations. Prognosis is improving with early diagnosis and treatment. However, even today, knowledge of the epidemiological profile is poor and limited. **Objective:** The aim of this study is to describe the epidemiological profile of dilated cardiomyopathy (DCM) diagnosed between 0-12 years and to compare data of survivors and non-survivors patients. **Method:** A descriptive and retrospective study was conducted by reviewing the records of patients with DCM treated between 2005-2015. A descriptive analysis of ages, sexes, weights, body surfaces, family histories, clinical presentations, echocardiographic diagnostic data: systolic and diastolic diameters of the left ventricle, ejection fractions and shortening were carried out. The Student's *t*-test was applied to compare the paired variables with normal distribution and the test of the medians undertaken in the variables related to death and non-death, considering significant $p < 0.05$ values. **Results:** 40 patients were included with a mean age of 3.3 years, 65% were females and 52.5% in the first year of life. Heart failure predominated (80%). From 72.5% of survivors, 60% normalized cardiac function in 1.18 years, with partial recovery in 12.5%. Among 22.5% non-survivors, 17.5% died for DCM, 5% for extracardiac cause and the follow-up was lost in 5%. The final systolic diameter was significantly lower in the surviving group ($p < 0.05$). **Conclusion:** In this study it was possible to know the main epidemiological factors related to the evolution of DCM in childhoods. Improve the diagnosis and stratification of risk seeking new therapeutic options are necessary in the management of this disease.

Keywords: Cardiomyopathy, Dilated; Epidemiology; Pediatrics; Heart failure;

LISTA DE ABREVIATURAS

MCD	MiocardioPatia dilatada
FE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
IC	Insuficiência cardíaca
OACE	Origem anômala da artéria coronária esquerda
ECMO	Extracorporeal membrane oxygen
LVAD	Left ventricular assist device

SUMÁRIO

1	Introdução	10
2	Fundamentação Teórica	12
2.1	Definição	12
2.2.	Epidemiologia	12
2.3	Etiologia	12
2.4	Manifestações clínicas	13
2.5	Diagnóstico	14
2.6	Diagnóstico diferencial	17
2.6.1	Origem anômala da coronária esquerda	17
2.6.2	Miocardite	18
2.7	Tratamento	19
2.8	Evolução	23
3	Objetivos	24
3.1	Objetivo geral	24
3.2	Objetivos específicos	24
4	Cópia do artigo	25
5	Referências Bibliográficas	42

1 INTRODUÇÃO:

As miocardiopatias são doenças do músculo cardíaco que afetam a função do coração, tanto a sistólica quanto a diastólica, sem evidências clínicas de outras doenças de base no momento do diagnóstico que justifiquem essas alterações. Existem diversas classificações que subdividem essas doenças em distintos grupos. A classificação mais utilizada é a que considera as características morfológicas e funcionais do coração como indicador diferencial.

Nesses grupos, a miocardiopatia dilatada (MCD) se caracteriza por aumento das cavidades cardíacas, sobretudo do ventrículo esquerdo, com disfunção sistólica associada. Esta é a principal representante das miocardiopatias na faixa etária pediátrica e uma das causas mais frequentes de insuficiência cardíaca nesse grupo.

Nas crianças, os problemas cardíacos adquiridos não apresentam alta prevalência. Assim, mesmo sendo a causa mais comum de miocardiopatia, a forma dilatada tem também baixa prevalência, o que limita a concentração de um grande número de casos em um único centro médico e dificulta um melhor estudo dessa doença.

Para acompanhar e tratar pacientes com esse tipo de enfermidade são necessários recursos humanos e tecnológicos específicos e de alto custo e que por vezes só são encontrados em grandes centros. Estes fatos fazem com que os pacientes necessitem de encaminhamento para serviço de referência especializado e disponível para esse tratamento. No nosso país, e principalmente na nossa região, esses centros são em pequeno número e se encontram nas cidades mais populosas. Pela grande demanda de atendimento nessas unidades, a admissão de novos pacientes é limitada, alguns demoram muito tempo para chegar ao atendimento especializado e quase sempre já estão com a doença em fase avançada.

O serviço de cardiologia pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia é responsável pelo atendimento das crianças com problemas cardíacos de uma área com mais de quatro milhões de habitantes. Isto leva ao atendimento de pacientes de várias cidades e à concentração de maior número de casos de doenças relativamente incomuns, como a miocardiopatia dilatada.

Assim como em todas as outras entidades clínicas, o conhecimento da fisiopatologia, das causas, manifestações clínicas, recursos diagnósticos e terapêuticos e dos aspectos epidemiológicos é fundamental para obtenção de melhores resultados na condução dos pacientes com MCD. Os aspectos epidemiológicos tem particularidades regionais, que nem sempre permitem a sobreposição de resultados obtidos em outros países.

Com o aumento do reconhecimento da especialidade de cardiologia pediátrica e crescimento dos centros especializados, inúmeras perspectivas de pesquisas devem surgir nas próximas décadas. Isto deve refletir na redução dos custos dos recursos tecnológicos de diagnóstico e refinamento terapêutico, com consequente melhora no prognóstico da criança com MCD.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Definição:

O termo miocardiopatia foi descrito pela primeira vez em 1957 para descrever um grupo de doenças primárias do miocárdio, não relacionadas à doença arterial coronariana (BRIGDEN, 1957). Com o passar dos anos e aumento do conhecimento da fisiopatologia e melhoria dos recursos diagnósticos, a definição passou por atualizações e foram propostas subdivisões dentro do grupo das miocardiopatias.

Em 2008, a Sociedade Europeia de Cardiologia publicou um consenso definindo a miocardiopatia como uma doença estrutural e funcional do músculo cardíaco. Ela ocorre na ausência de doença arterial coronariana, hipertensão, doença valvar ou cardiopatia congênita que justifiquem as alterações miocárdicas. As miocardiopatias foram divididas em cinco grupos distintos: hipertrófica, dilatada, restritiva, miocardiopatia arritmogênica do ventrículo direito e não-classificadas. Cada um desses grupos foi novamente subdividido em causas familiares/genéticas e não-familiares/não-genéticas (ELLIOTT et al., 2008).

A miocardiopatia dilatada foi definida como dilatação ventricular esquerda associada à disfunção sistólica na ausência de condições de sobrecarga anormal como na doença valvar e na hipertensão arterial sistêmica. A dilatação e disfunção do ventrículo direito podem ou não estar associadas (ELLIOTT et al., 2008).

2.2 Epidemiologia:

Nos Estados Unidos, a miocardiopatia dilatada acomete 0,57 indivíduos por 100.000 crianças por ano, com maior número de casos ocorrendo no sexo masculino, na raça negra e no primeiro ano de vida (TOWBIN et al., 2006).

Já na Austrália foi encontrada uma incidência de 0,73/100.000 crianças por ano, com idade média de apresentação de 7,5 meses e predomínio no sexo feminino (56%). Crianças da raça indígena tiveram uma incidência três vezes maior que as demais crianças (NUGENT et al., 2003).

Não há grandes estudos semelhantes no Brasil que indiquem a incidência e nem o perfil epidemiológico dos nossos pacientes.

2.3 Etiologia:

Na maioria dos casos não é possível definir a exata causa da doença. A etiologia é conhecida em cerca de um terço dos pacientes no momento do diagnóstico. Isto ocorre mais frequentemente em pacientes mais velhos ao diagnóstico, com dimensões menores do ventrículo esquerdo e maior fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) (WILKINSON et al., 2008).

Em outro trabalho, a causa da miocardiopatia dilatada foi identificada em 34% dos pacientes. Destes, 46% foi devido à miocardite e 26% à doença neuromuscular, principalmente à distrofia de Duchenne (TOWBIN et al., 2006).

As causas não-familiares são mais comuns. Além da miocardite, podem ser relacionadas outras causas que são diagnosticadas durante a investigação, como as induzidas por drogas, principalmente quimioterápicos (doxorrubicina), doença de Kawasaki, gravidez, endocrinopatias, deficiências nutricionais como falta de vitamina D, zinco e selênio (ABDULLAH; BIGRAS; MCCRINDLE, 1999; FRUSTACI et al., 2012).

Nos casos de herança familiar, a maioria está relacionada à herança autossômica dominante com alterações nos genes que codificam o citoesqueleto (DES, DMD, FLNC, NEXN, LDB3), seguida por herança autossômica recessiva.

Até hoje já foram identificados cerca de 50 genes que codificam o citoesqueleto, proteínas, envelope nuclear, canais de íons e junções intercelulares relacionados à MCD. O mais comum é o TTN, implicado em cerca de 15-25% dos casos de miocardiopatia dilatada familiar (PINTO et al., 2016). A segunda mutação genética mais comum é no gene LMNA. Mutações dos genes MYH7, MYH6, MYBPC3, ACTC1, TMN2 e TPM1 também tem sido associados com MCD (ZAHR; JAALOUK, 2018).

2.4 Manifestações clínicas:

A manifestação clínica inicial da MCD é, quase sempre, a insuficiência cardíaca (IC), ocorrendo em até 89% dos pacientes (DAUBENEY et al., 2006). No lactente, a IC se caracteriza por taquipnéia, sudorese, palidez, dificuldade alimentar que varia desde o aumento no tempo para se alimentar, diminuição do volume ingerido, até a franca intolerância, com vômitos após a mamada, baixo ganho de peso inicialmente e a longo prazo também pode haver prejuízo no crescimento da criança (KANTOR et al., 2013). Nas crianças maiores e adolescentes, os principais sintomas

são fadiga, intolerância ao exercício, cansaço, dispneia, ortopnéia, dor abdominal, dor torácica, edema (KANTOR et al., 2013).

Além da insuficiência cardíaca, os pacientes com miocardiopatia dilatada podem se apresentar com morte súbita no momento do diagnóstico. Todavia, dentre as formas de miocardiopatia, a dilatada é que apresenta menor taxa de mortalidade (BHARUCHA et al., 2015). Pacientes mais velhos no momento do diagnóstico, a miocardiopatia de origem familiar, e menor fração de encurtamento na última avaliação ecocardiográfica apresentam maior risco de morte súbita (BHARUCHA et al., 2015).

Alguns pacientes podem ter a MCD diagnosticada em achados de exames de imagem, especialmente radiografia de tórax e ecocardiograma, mesmo estando aparentemente assintomáticos. Isso ocorre principalmente na investigação de casos de miocardiopatia de origem familiar (DAUBENEY et al., 2006).

2.5 Diagnóstico:

O diagnóstico de MCD começa pela história clínica do paciente. A idade em que ocorreram os primeiros sintomas, a forma de apresentação clínica da doença, história pregressa, medicamentos usados anteriormente, outras doenças associadas, como síndromes genéticas e erros inatos do metabolismo, são informações importantes para se chegar ao diagnóstico e se iniciar investigação etiológica da MCD.

O próximo passo é colher uma história familiar detalhada, para identificar membros da família que possuem ou que têm suspeita de doença miocárdica ou que apresentam características sugestivas de desordens genéticas. História familiar de morte súbita, transplante cardíaco, insuficiência cardíaca, arritmias, isquemia cerebral em pessoa jovem e doença músculo-esquelética podem sugerir miocardiopatia dilatada de origem genética (RAPEZI et al., 2013).

É importante lembrar que uma história familiar negativa não exclui causa genética porque a doença pode resultar de uma nova mutação ou, mais frequentemente, de uma doença cardíaca familiar que não foi diagnosticada previamente em outros parentes (RAPEZI et al., 2013).

Uma informação importante é a presença de outras doenças autoimunes como diabetes mellitus tipo I, doença autoimune da tireoide, tanto no paciente quanto

na família, visto que os processos inflamatórios imuno-mediados também podem estar presentes no coração como causa da MCD (RAPEZI et al., 2013).

O exame físico começa pela ectoscopia. A presença de distúrbios característicos de síndromes genéticas, redução de crescimento e de ganho ponderal, são os primeiros indicativos de uma possível miocardiopatia. A avaliação deve ser completa, contemplando peso, estatura, palpação de pulsos, aferição de pressão arterial nos quatro membros, avaliação do tempo de enchimento capilar, inspeção do tórax e precórdio, pesquisa do ictus, frêmitos, ausculta de bulhas, sopros e outros sons cardíacos, palpação abdominal. Os achados esperados na MCD são palidez ou cianose de pele, pulsos fracos, aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax, estertores finos na ausculta pulmonar, taquicardia e hipofonese na área mitral e sopro na ausculta cardíaca nos casos de disfunções valvares, hepatomegalia, dentre outros.

A radiografia de tórax está indicada como parte dos exames iniciais. É importante analisar o formato e a silhueta cardíaca, a trama vascular pulmonar, a presença de congestão pulmonar, de infiltrados, derrame pleural e atelectasias. Outro dado fundamental que esse exame pode fornecer é o índice cardiotorácico, calculado pela soma da distância entre a linha média até a máxima distância com a margem cardíaca direita somada à distância entre a linha média e a máxima distância com a margem cardíaca esquerda. Quando maior que 0,6 em neonatos e maior que 0,55 em crianças, indicam cardiomegalia no exame radiológico (JAYAPRASAD, 2016). Cardiomegalia identificada na radiografia de tórax é um sinal altamente sugestivo de que há dilatação ventricular ao ecocardiograma, devendo ser sempre investigada a possibilidade de miocardiopatia dilatada, ainda que a sensibilidade seja baixa (KANTOR et al., 2013).

O eletrocardiograma alterado pode ser a única manifestação de doença muscular cardíaca. Dentre os achados encontrados na miocardiopatia dilatada estão bloqueio atrioventricular, baixa voltagem da onda P e do QRS e sobrecarga ventricular esquerda (RAPEZI et al., 2013). Além disso, o eletrocardiograma auxilia na investigação de arritmias como causa da miocardiopatia dilatada, bem como a síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Alguns exames laboratoriais são importantes na investigação da etiologia. São eles: dosagem de creatinina, fosfoquinase total e fração miocárdica, função renal e hepática, hemograma completo, íons, ferro sérico e ferritina, metais pesados como

selênio, cobre, zinco, hormônio tireoestimulante. Outros exames mais específicos, mas com menor acessibilidade, também auxiliam no diagnóstico, como sorologias virais específicas, testes genéticos e biópsia do miocárdio (RAPEZI et al., 2013).

O ecocardiograma é uma ferramenta fundamental no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com miocardiopatia dilatada. As suas diferentes modalidades como: modo-M, bidimensional, Doppler, mapeamento do fluxo em cores, modo-M em cores e Doppler tecidual, são utilizadas e fornecem informações importantes para o manejo clínico destes pacientes (MORHY, 2004). Tipicamente há a presença de hipocinesia global do ventrículo esquerdo ou alterações localizadas de motilidade em alguns casos. A dilatação do átrio e do ventrículo esquerdo pode ser discreta inicialmente na MCD de início súbito. O envolvimento do ventrículo direito é variável. Presença de trombo intracavitário e regurgitação mitral funcional também podem ser encontradas (WEINTRAUB; SEMSARIAN; MACDONALD, 2017). Em crianças, o diagnóstico é estabelecido com a presença de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, definida quando a fração de ejeção for menor que 55% e/ou fração de encurtamento menor que 25% (KANTOR et al., 2013), associado à dilatação do ventrículo esquerdo, com comprometimento ou não do ventrículo direito.

Em crianças com diagnóstico de insuficiência cardíaca é necessária a realização de cateterismo cardíaco para avaliação das artérias coronárias. Este exame é considerado padrão ouro na investigação de anomalias da coronária esquerda, desde a mais frequente, que é a origem da artéria coronária esquerda a partir da artéria pulmonar, até formas mais raras. Estas anomalias evoluem de forma silenciosa e muitas delas passam sem diagnóstico na infância ou evoluem com morte súbita. Podem também permanecer sem diagnóstico devido à raridade e complexidade morfológica. Por isso é muito importante a investigação das anomalias de coronárias nas formas de apresentação de MCD porque modifica o diagnóstico etiológico. Nessas condições, o tratamento é cirúrgico e melhora a história natural da MCD com restauração da função sistólica.

A ressonância magnética cardíaca permite avaliar precisamente o volume das cavidades cardíacas, a espessura das paredes e a função contrátil, assim como as características do tecido cardíaco. Realce tardio identificado pelo gadolínio pode mostrar necrose ou fibrose. A presença de derrame pericárdico indica a miocardite como possível etiologia da MCD (FRIEDRICH et al., 2009). Estes exames ainda são

pouco disponíveis e pouco utilizados na criança, principalmente pela dificuldade de interpretação dos resultados.

2.6 Diagnóstico diferencial:

2.6.1 Origem anômala da artéria coronária esquerda

A origem anômala da artéria coronária esquerda (OAACE) é uma doença congênita rara, em que a artéria coronária esquerda não se origina da aorta. A alteração mais comum é a origem a partir da artéria pulmonar e acomete um a cada 300.000 nascimentos, sendo responsável por 0,25-0,5% das cardiopatias congênitas na infância (FIERENS et al., 2000).

A doença se desenvolve antes do nascimento, quando as pressões sistêmica e pulmonar são equivalentes e existe fluxo anterógrado tanto na coronária esquerda como na direita. Após o nascimento, durante o período neonatal, a pressão pulmonar vai diminuindo gradualmente, ocorre o fechamento do canal arterial e isso leva à reversão do fluxo da coronária que está se originando da artéria pulmonar. O desenvolvimento de circulação colateral entre a coronária direita e a coronária esquerda vai determinar o grau de isquemia e comprometimento miocárdico (SHIVALKAR et al., 1994).

Durante a infância, a OAACE pode se apresentar com infarto do miocárdio, disfunção ventricular esquerda, regurgitação mitral ou morte súbita. Quando não tratada leva a uma mortalidade de até 90%. Em adultos a doença pode ser completamente assintomática, ou se apresentar com angina, dispneia, síncope, arritmia ou morte súbita (JOHNSRUDE et al., 1995).

O diagnóstico é suspeitado pelas manifestações clínicas e alterações no eletrocardiograma, como alteração de onda Q e segmento ST, nas derivações anteriores e inferiores. O ecocardiograma evidencia disfunção ventricular esquerda mas nem sempre é possível avaliar a origem das artérias coronárias por esse método, sendo que a angiografia coronariana ainda é o exame padrão ouro para o diagnóstico de certeza. Outros métodos não invasivos, como a angiotomografia cardíaca, podem identificar a origem da artéria coronária e seu trajeto e ajudar na definição diagnóstica (GRIBAA et al., 2014).

A cirurgia é o tratamento de escolha quando confirmado o diagnóstico. Quando a anatomia é favorável, opta-se pela correção mais ampla que consiste na

implantação direta da artéria coronária esquerda na raiz da aorta, no seio coronariano esquerdo (ALMEIDA et al., 1990). Na impossibilidade de realização desta técnica, uma alternativa é a criação de um túnel intrapulmonar de forma a conectar a artéria coronária esquerda com a aorta, chamada de Técnica de Takeuchi (TAKEUCHI et al., 1979). Outra opção cirúrgica é a simples ligadura da artéria coronária esquerda com revascularização através da realização de enxertos venosos ou arteriais para perfusão miocárdica.

A evolução clínica e recuperação funcional do ventrículo esquerdo dependem do grau e extensão da disfunção ventricular pré-operatória, mas costuma ser favorável com manutenção do tratamento clínico por período variável e longo.

2.6.2 Miocardite

A miocardite é um processo inflamatório que acomete o miocárdio e pode ser causada por agentes infecciosos, doenças sistêmicas, drogas e toxinas, sendo as infecções virais a principal causa nos países desenvolvidos. Os principais agentes virais isolados são o Parvovirus B19 e Herpes vírus 6, mas outros agentes, como vírus da hepatite C, coxsackie, adenovírus, citomegalovírus, hantavírus e HIV podem estar implicados (COOPER et al., 2014).

A miocardite pode evoluir para miocardiopatia dilatada em cerca de 30% dos casos, com hipertrofia, apoptose e fibrose dos miócitos (CAFORIO et al., 2013). Estudos sugerem que pacientes que evoluem para MCD apresentam susceptibilidade genética que leva à variações na resposta do sistema imune à infecção viral do miocárdio (ABSTON et al., 2012). Outros investigadores mostraram que a persistência do vírus dentro do miocárdio é um preditor importante de disfunção miocárdica persistente (KUHL et al., 2005).

A apresentação clínica é bem variada e podem ser encontrados desde dor torácica, febre, sintomas respiratórios, choque cardiogênico até morte súbita. Geralmente os pacientes apresentam uma história de infecção viral recente, principalmente de vias aéreas superiores ou gastrointestinal, que ocorreu há cerca de duas semanas antes da descompensação cardíaca (FREEDMAN et al., 2005).

Os exames laboratoriais mostram aumento de biomarcadores cardíacos e das provas de atividade inflamatória. O eletrocardiograma apresenta alterações inespecíficas, como taquicardia sinusal, anormalidades do segmento ST e da onda T,

bloqueios de condução e diminuição da voltagem do QRS. O ecocardiograma é essencial para o diagnóstico mostrando disfunção sistólica e diastólica, redução da fração de ejeção e fração de encurtamento, alterações da motilidade da parede ventricular, derrame pericárdico e, em alguns casos, dilatação das câmaras cardíacas (FELKER et al., 2000). O uso da ressonância magnética acrescenta ao diagnóstico de miocardite informações globais de áreas de edema, extensão da inflamação e cicatrização do miocárdio.

O padrão ouro na confirmação de miocardite ainda é a biópsia miocárdica, com análise histológica mostrando infiltrado de células inflamatórias e necrose dos cardiomiócitos, e a pesquisa de agentes infecciosos no tecido. Por ser um exame invasivo realizado no momento em que o miocárdio está muito comprometido e que avalia somente um segmento do miocárdio, existe risco para o paciente e baixa disponibilidade de realização, tendo seu uso limitado na prática clínica.

O tratamento é basicamente de suporte cardiovascular, controle da insuficiência cardíaca e do choque cardiogênico. Terapias de imunossupressão estão sendo estudadas, tanto em adultos como em crianças, mas os resultados ainda são incertos e limitados, não sendo indicadas rotineiramente na prática terapêutica destes pacientes (SIMPSON; CHARLES 2011).

2.7 Tratamento:

Durante a fase aguda o tratamento é direcionado para controle da insuficiência cardíaca, que é a principal manifestação inicial da miocardiopatia dilatada (DAUBENEY et al., 2006). O tratamento consiste em suporte ventilatório e hemodinâmico. Muitas crianças com a forma mais avançada de IC precisam de internação no momento do diagnóstico até a compensação da cardíaca. Andrews et al. (2008) mostraram que, na admissão, 54% dos pacientes necessitaram de drogas inotrópicas positivas endovenosas, 41% de ventilação mecânica, 13% de suporte de oxigenação extracorpórea e 11% fizeram transplante cardíaco na urgência.

As crianças com sinais de choque cardiogênico e hipoperfusão tecidual, devem receber ressuscitação volêmica com cautela, evitando a sobrecarga de volume. Esses pacientes se beneficiam de drogas inotrópicas, principalmente as catecolaminas, que estimulam os receptores adrenérgicos. A ativação dos receptores alfa-1 na musculatura dos vasos leva à vasoconstrição e mantém pressão sistêmica

adequada. Quando estimulados, os receptores beta-1, predominantes no miocárdio, apresentam efeito inotrópico positivo (aumento da contratilidade) e cronotrópico positivo (aumento da frequência cardíaca). A estimulação dos receptores beta-2 da musculatura lisa dos vasos produz vasodilatação (TUME et al., 2016).

Os efeitos das catecolaminas são dose-dependentes. Devem ser usadas com cautela e na dose necessária para obter o efeito desejado, a fim de evitar aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio que já está comprometido. A dopamina é um neurotransmissor endógeno simpaticomimético que atua em receptores alfa e beta-adrenérgicos. Em doses baixas à moderadas, promove aumento do inotropismo e da frequência cardíaca. Em doses mais altas produz vasoconstrição periférica. A dobutamina é uma catecolamina simpaticomimética sintética que age mais seletivamente nos receptores beta-1 promovendo aumento do inotropismo e vasodilatação arterial e venosa. Como efeito imediato, a dobutamina aumenta o débito e a frequência cardíaca, mas também pode reduzir a pressão de enchimento ventricular devido ao seu efeito potente de vasodilatação (LOEB; BREDAKIS; GUNNER, 1977). A adrenalina também atua nos receptores beta-adrenérgicos, melhora a contratilidade, aumenta a frequência cardíaca e diminui a pós-carga, quando em doses baixas (BARRINGTON; CHAN, 1993). A noradrenalina tem efeito semelhante à adrenalina mas apresenta maior aumento da resistência vascular periférica, mesmo em doses baixas, e pode levar mais rapidamente a deterioração da função do músculo cardíaco.

A digoxina é um glicosídeo cardíaco pouco potente que inibe a bomba sódio-potássio na membrana celular elevando o nível de cálcio intracelular e melhorando a contratilidade cardíaca. A sua dose tóxica é muito próxima da dose terapêutica e, por isso, os digitálicos devem ser usados com cuidado, mantendo o nível sérico entre 0,5-0,9ng/ml. A digoxina pode ser usada para aliviar os sintomas nos pacientes com insuficiência cardíaca mas não se demonstrou benefício em crianças com insuficiência cardíaca que estejam assintomáticas (KIRK et al., 2014).

Outro agente inotrópico positivo é o milrinone, inibidor da fosfodiesterase, que age aumentando o cálcio intracelular e produzindo vasodilatação venosa e arterial, tanto em território pulmonar como sistêmico. O cuidado importante que se deve ter ao usar essa medicação é a sua meia-vida mais longa e sua excreção renal. Como efeito colateral, pode produzir hipotensão sistêmica.

A levosimendana é um sensibilizador do cálcio intracelular que tem ação direta na estimulação do complexo actina-miosina. Promove aumento do inotropismo, vasodilatação sistêmica e coronariana, sem aumento da demanda de oxigênio pelo miocárdio. Tem seu uso limitado na prática clínica devido ao seu alto custo e seu efeito hipotensor sistêmico significativo.

Os diuréticos endovenosos são medicamentos de primeira linha no tratamento da insuficiência cardíaca descompensada e não devem ter seu início postergado quando se pretende tratar os sintomas de congestão (PRICE; JEEWA; DENFIELD, 2016). Os diuréticos de alça aumentam a diurese e natriurese pela inibição da reabsorção de sódio e potássio na porção ascendente da alça de *Henle*. Os tiazídicos inibem a reabsorção de sódio no túbulo renal distal aumentando a excreção do mesmo juntamente com água, potássio e hidrogênio.

Os vasodilatadores sistêmicos endovenosos também podem ser necessários na compensação da IC descompensada com o intuito de reduzir a pós-carga. Em doses mais baixas, a nitroglicerina endovenosa age como um vasodilatador venoso reduzindo a congestão pulmonar e a pressão de enchimento do ventrículo esquerdo (ELKAYAM et al., 2004). Essa classe de medicamentos não é muito usada em crianças como ocorre em adultos que com maior frequência apresentam aumento da pressão arterial.

Após estabilização e melhora da descompensação da insuficiência cardíaca, os pacientes com miocardiopatia dilatada devem continuar com o tratamento farmacológico para insuficiência cardíaca crônica.

O sistema renina-angiotensina-aldosterona exerce um papel importante na fisiopatologia da insuficiência cardíaca crônica. A renina é secretada pelo rim e promove a transformação de angiotensinogênio em angiotensina I. A enzima conversora da angiotensina converte a angiotensina I em angiotensina II, um potente vasoconstrictor que também estimula a liberação de aldosterona pela adrenal, resultando em maior reabsorção de sódio e excreção de potássio pelo rim. A angiotensina II também inibe a produção de bradicinina, um vasodilatador potente. Toda essa cascata de efeitos aumenta a pré-carga e a pós-carga ventricular.

Os agentes inibidores da enzima conversora da angiotensina são indicados tanto nos pacientes sintomáticos como nos assintomáticos e devem ser iniciados em doses baixas, promovendo-se um aumento gradual na sua administração (KIRK et al.,

2014). Nos pacientes intolerantes aos inibidores da enzima conversora da angiotensina, uma opção terapêutica são os bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina, que atuam, portanto, na mesma cascata, mas em nível diferente.

Os betabloqueadores agem como antagonistas da ação do sistema nervoso simpático reduzindo a resposta cardíaca mal adaptativa, diminuindo a frequência cardíaca e melhorando o enchimento ventricular durante a diástole. Eles são recomendados tanto para pacientes sintomáticos quanto para os assintomáticos com disfunção do ventrículo esquerdo. Na fase aguda e em pacientes com bradicardia seu uso é limitado (KANTOR et al., 2013).

Os antagonistas da aldosterona, como a espironolactona, inibem os receptores de aldosterona no néfron distal (TUME et al., 2016). Em crianças, devem ser usados na disfunção ventricular esquerda desde o início do tratamento (KIRK et al., 2014).

Arritmias são comuns em pacientes adultos com insuficiência cardíaca, e são responsáveis pela maioria dos casos de morte súbita. Fibrose miocárdica, isquemia e distúrbios hidroeletrólíticos podem levar à diversas alterações no sistema de condução. Crianças com insuficiência cardíaca também apresentam risco de arritmia (MULLER et al., 1995) entretanto, medicamentos antiarrítmicos não devem ser usados rotineiramente, sendo indicados somente em casos selecionados em que a arritmia persiste mesmo após normalização dos distúrbios hidroeletrólíticos e metabólicos e os sintomas não são bem tolerados (KIRK et al., 2014).

Pacientes que apresentam trombos dentro das cavidades cardíacas e aqueles com história de tromboembolismo prévio com fração de ejeção menor que 25% têm indicação de tratamento anticoagulante (KIRK et al., 2014). Não existem evidências de efeito protetor em pacientes que apresentam fração de ejeção reduzida sem nenhuma história prévia de eventos tromboembólicos (KIRK et al., 2014).

Pacientes com disfunção cardíaca grave, muitos dos quais esperando por um transplante cardíaco, podem se beneficiar de técnicas de assistência circulatória mecânica, como ECMO (*extracorporeal membrane oxygen*) e LVAD (*left ventricular assist device*). Complicações neurológicas e sangramentos são as principais complicações desse tipo de tratamento. Sabe-se que 20 a 30% dos pacientes apresentam complicações, como o acidente vascular cerebral. Crianças menores têm

maior risco para fenômenos tromboembólicos, sangramento e isquemia tecidual (ALMOND et al., 2013).

Uma nova alternativa de tratamento é o uso de imunoglobulina. Heidendael et al. (2018) mostraram que crianças com diagnóstico recente de miocardiopatia dilatada podem se beneficiar desse tratamento havendo melhora da função ventricular esquerda e maior taxa de recuperação miocárdica, apesar da taxa de sobrevida livre de transplante não ter aumentado.

Pacientes com miocardiopatia dilatada constituem o maior grupo submetido a transplante cardíaco em todo o mundo. Comparado com outras doenças cardíacas, esses pacientes são mais jovens e têm menos comorbidades, o que favorece um bom prognóstico cirúrgico. Crianças que permanecem sintomáticas, com insuficiência cardíaca classe funcional III-IV (New York Heart Association) mesmo com tratamento clínico otimizado, são candidatos ao procedimento (MEHRA et al., 2016). A maioria dos pacientes com miocardiopatia dilatada candidatos ao transplante cardíaco apresentam uma expectativa de vida de menos de dois anos e, após o procedimento, a média de sobrevida varia de 10 anos para crianças maiores e adolescentes, até 20 anos para crianças menores de 1 ano (DIPCHAND et al., 2015).

2.8 Evolução

A evolução dos pacientes com MCD é muito variável. Estudos que avaliaram a taxa de sobrevivência após cinco anos mostraram resultados variando de 20 até 84% (LEWIS; CHABOT, 1991; AKAGI et al., 1991; TSIRKA et al., 2004). Um seguimento por mais tempo (em média 15 anos após o diagnóstico), mostrou que 60% dos pacientes permaneceram vivos e sem realizar transplante cardíaco. Destes, 69% apresentaram normalização da função cardíaca, 96% permaneceram sem sintomas cardíacos e 80% pararam de usar medicação contínua (ALEXANDER et al., 2013).

Os fatores de risco independentes para morte ou transplante são: idade maior por ocasião do diagnóstico, miocardiopatia dilatada de origem familiar, fração de ejeção inicial menor e falha da medicação em melhorar a fração de ejeção durante o segmento clínico (DAUBENEY et al., 2006). A etiologia da miocardiopatia, se familiar ou idiopática, não teve relação com o prognóstico (RUSCONI et al., 2017).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral:

Descrever o perfil epidemiológico por ocasião do diagnóstico de pacientes com miocardiopatia dilatada.

3.2 Objetivos específicos:

Analisar, retrospectivamente, os prontuários de pacientes com diagnóstico de MCD na faixa etária de 0-12 anos atendidos no Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, no período compreendido entre os anos de 2005 e 2015.

Comparar os dados obtidos de pacientes sobreviventes com os de não sobreviventes.

4 Cópia do artigo:

Perfil epidemiológico e evolução clínica dos portadores de miocardiopatia dilatada acompanhados no serviço de cardiologia pediátrica de referência regional

Perfil epidemiológico da Miocardiopatia Dilatada

Bruno F Rossi¹, Lourdes F G Gomes², Elmiro S Resende³

1: Autor encarregado do contato pré-publicação e para correspondência. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia. E-mail: brunofrancorossi@hotmail.com Tel: (34) 99669-2029 CV: <http://lattes.cnpq.br/5010035393014886> Não há conflitos de interesse. Endereço: Avenida Mato Grosso, 3395, apartamento 603, bairro Umuarama, Uberlândia-Minas Gerais. CEP: 38405-314

3: Doutora em Medicina (cirurgia cardiovascular) pela Universidade Federal de São Paulo. E-mail: lourdes.gomes@uol.com.br CV: <http://lattes.cnpq.br/9554425330898629> Não há conflitos de interesse

3: Doutor em Cardiologia pela Universidade Federal de São Paulo. E-mail: esr_udi@hotmail.com CV: <http://lattes.cnpq.br/0155959835062402> Não há conflitos de interesse

Instituição: Universidade Federal de Uberlândia

Esta pesquisa não recebeu nenhum financiamento específico de agências de financiamento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Figuras: 3

RESUMO:

Objetivo: A forma dilatada das miocardiopatias é a mais comum na infância com alta morbidade, mortalidade e frequente indicação de transplantes cardíacos. O prognóstico é melhorado com diagnóstico e tratamento especializados precoces. Todavia, o conhecimento do perfil epidemiológico é pobre e limitado ainda hoje e, por isso, foi estudado o perfil epidemiológico da miocardiopatia dilatada (MCD) diagnosticada entre 0-12 anos, sendo os resultados comparados entre sobreviventes e não sobreviventes. **Método:** Foi feito um estudo descritivo e retrospectivo utilizando-se revisão dos prontuários de pacientes com MCD atendidos entre 2005-2015. Foi realizada análise descritiva das idades, sexos, pesos, superfícies corpóreas, histórias familiares, apresentações clínicas e variáveis ecocardiográficas, como os diâmetros sistólicos e diastólicos e as frações de ejeção e encurtamento do ventrículo esquerdo (VE). Foram aplicados o teste *t* de Student na comparação das variáveis pareadas com distribuição normal e teste das medianas na variáveis relacionadas ao óbito e não óbito, adotando-se $p < 0,05$ como nível de significância. **Resultados:** Foram incluídos 40 pacientes com idade de 3,3 anos, sendo 65% do sexo feminino e 52,5% com idade inferior a um ano de vida. A manifestação clínica predominante foi a insuficiência cardíaca (80%). Dos 72,5 % de sobreviventes, 60% normalizaram a função cardíaca em 1,18 anos e houve recuperação parcial em 12,5%. Dos 22,5% não sobreviventes, 17,5% morreram pela MCD; 5% ocorreram por causa extracardíaca e 5% tiveram o acompanhamento ambulatorial interrompido. A média do diâmetro sistólico final foi significativamente menor no grupo sobrevivente ($p < 0,05$). **Conclusão:** O estudo permitiu conhecer os principais fatores epidemiológicos relacionados à evolução da MCD em crianças. Aprimorar as técnicas diagnósticas e a estratificação de risco dos pacientes associando -se novas opções terapêuticas são necessários para o melhor manejo clínico desta doença.

Palavras chave (Keywords): Miocardiopatia dilatada (Cardiomyopathy, Dilated); Epidemiologia (Epidemiology); Pediatria (Pediatrics); Insuficiência cardíaca (Heart failure);

INTRODUÇÃO:

A miocardiopatia dilatada (MCD) faz parte de um grupo heterogêneo e incomum de doenças cardíacas. A etiologia não pode ainda ser determinada na maioria dos casos, sendo a forma idiopática a causa mais frequente da MCD ocorrendo em 85 a 90% dos casos⁽¹⁾. Ela é identificada pela presença de dilatação do ventrículo esquerdo e, menos comumente, do ventrículo direito, associada à disfunção sistólica na ausência de outras anormalidades⁽²⁾.

A dilatação e disfunção ventricular, secundárias a outras doenças, como malformações congênitas, hipertensão arterial sistêmica, artrite reumatóide e febre reumática, não são consideradas doenças primárias do miocárdio e não podem ser confundidas com MCD. Nesses casos o tratamento da doença de base implica na possibilidade de recuperação do músculo cardíaco.

A incidência real da miocardiopatia dilatada é subestimada. Towbin et al (2006), constataram uma taxa de incidência de 0,57 casos por 100.000/ano, sendo predominante no sexo masculino (0,66 x 0,47 / 100.000/ano) e em lactentes abaixo de 1 ano⁽³⁾. Nos Estados Unidos estima-se que ela seja responsável por cerca de 10.000 mortes e 46.000 hospitalizações todos os anos⁽⁴⁾. A MCD é mais comum na infância e é a principal responsável por transplantes cardíacos nesta faixa etária⁽⁵⁾.

Os estudos referentes à MCD na infância usualmente incluem pequenas séries de casos ou se restringem à análise de casos de um único local. Dentre as limitações dos estudos, ressalta-se o desconhecimento do perfil epidemiológico de apresentação da doença. Como existem variações de apresentação clínica de conformidade com as diversas regiões demográficas, torna-se recomendável que cada centro de referência conheça seu perfil epidemiológico e, conseqüentemente, realize o reconhecimento precoce da MCD e sua gravidade, direcionando o tratamento especializado para aspectos específicos referentes ao quadro clínico.

O prognóstico e a prevenção de MCD tem despertado maior interesse, particularmente quando ela ocorre na criança. Diferenças nas etiologias e na evolução entre adultos e crianças mostram que o manejo terapêutico não é o mesmo nas

diferentes faixas etárias. Embora os resultados de estudos incluindo adultos sejam extrapolados e aplicados nas diretrizes direcionadas às crianças, sua aplicabilidade em pediatria não está clara e definida. É por isso que o conhecimento epidemiológico e evolutivo da MCD nas várias regiões geográficas e nos diversos grupos etários pode facilitar o planejamento e a provisão dos serviços médicos voltados ao diagnóstico, tratamento e ao seguimento futuro dos pacientes, o que pode trazer impacto prognóstico positivo. Esta é a importância central dos estudos descritivos epidemiológicos e é o objetivo deste estudo que visa descrever o perfil epidemiológico de uma coorte de pacientes com diagnóstico de MCD, na faixa etária de 0 a 12 anos, que foram atendidas em nosso centro de referência que abrange, em sua atenção à saúde, mais de quatro milhões de pessoas. Os dados foram obtidos a partir da avaliação retrospectiva dos registros de atendimentos e de diagnósticos existentes no hospital. Os dados coletados de grupos sobreviventes e de não sobreviventes também foram comparados entre si.

MATERIAIS E MÉTODOS:

Foi feito um estudo descritivo e retrospectivo incluindo portadores de MCD atendidos entre janeiro de 2005 e setembro de 2015. Os pacientes foram identificados através dos registros diagnósticos listados no Serviço de Arquivo Médico e também de outros registros (laudos, mapas e livros de atendimentos) disponíveis no setor de ecocardiografia e hemodinâmica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

A partir desse levantamento inicial foram selecionados os pacientes com diagnóstico clínico e ecocardiográfico de MCD por ocasião da avaliação inicial, sendo excluídos aqueles com outras causas de disfunção sistólica, como outros tipos de miocardiopatia, disfunções miocárdicas por doenças extracardíacas, doença de Kawasaki, doenças metabólicas e neuromusculares progressivas. O diagnóstico ecocardiográfico foi feito pela detecção de diminuição da força de contração sistólica identificada pela fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FE) menor que 55%, associada à dilatação do ventrículo esquerdo^(2, 6). Todos os pacientes estavam em tratamento com digital, furosemida, antagonista de aldosterona, inibidor da enzima conversora da angiotensina e betabloqueadores (carvedilol), associado ao sildenafil (3 a 8 mg/kg/dia); apenas um paciente recebeu imunoglobulina.

Para a coleta dos dados foi preenchida uma ficha com registros do momento do diagnóstico até o último atendimento realizado no serviço, contendo idade em anos, sexo, peso em quilogramas (kg), cálculo da superfície corporal em metros quadrados e história familiar. A apresentação clínica foi variável podendo o paciente estar assintomático, com o diagnóstico tendo sido feito como um achado de exame radiológico ou ecocardiográfico, ou apresentar insuficiência cardíaca sintomática, arritmia, choque cardiogênico, acidente vascular encefálico isquêmico.

Os dados do ecocardiograma registrados no diagnóstico e durante o acompanhamento no serviço foram: FE e fração de encurtamento (F. Enc.) em porcentagens, diâmetros sistólicos e diastólicos do ventrículo esquerdo em milímetros (mm), disfunção valvar e avaliação da pressão na artéria pulmonar e sistêmica em milímetros de mercúrio (mmHg).

Os achados de cateterismo cardíaco, quando realizado, também foram analisados. Os exames laboratoriais incluíram dados do hemograma, íons, função renal e hepática, pesquisa viral ou de outros agentes. Aspectos referentes ao tempo de reposta ao tratamento em anos, tratamento empregado e evolução para cura total com recuperação do músculo cardíaco ou para cronicidade com piora progressiva e morte, também foram analisados.

No total foram analisados 40 pacientes sendo dados coletados, tabelados e submetidos à análise estatística. Os resultados foram comparados entre os grupos de pacientes sobreviventes e de não sobreviventes.

Durante o acompanhamento alguns pacientes tiveram o diagnóstico de origem anômala da coronária esquerda (OAACE). Apesar de se tratar de uma patologia diferente, com indicação de tratamento cirúrgico, esses pacientes apresentaram quadro clínico semelhante aos demais e a condução do tratamento da insuficiência cardíaca foi feita da mesma maneira. Portanto, esses pacientes permaneceram no estudo.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (CEP - UFU) sob o número 1.559.920 e o termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado por se tratar de análise retrospectiva, sem intervenções, e que lidou somente com os registros já feitos nos prontuários. Garantiu-se total sigilo dos dados e da identidade dos pacientes participantes.

Análise estatística:

Os dados quantitativos foram descritos com média, mediana, valores mínimo e máximo e o erro padrão. Os dados qualitativos foram descritos como suas frequências absoluta e relativa. Como os pacientes tinham idades, pesos e estaturas diferentes, os dados das dimensões cardíacas foram corrigidos pela superfície corpórea de cada paciente no momento do exame.

Para a comparação dos resultados foi utilizado o teste t de Student para dados pareados devido à sua distribuição normal confirmada pelo teste de Shapiro Wilk. Para

estas comparações foram realizadas três análises. A primeira considerando-se todos os pacientes, a segunda considerando-se somente o grupo dos pacientes que apresentaram melhora, e a terceira análise considerando os pacientes que foram a óbito por problemas cardiológicos.

Já na comparação entre os grupos óbito por cardiopatia e pacientes com melhora, foi utilizado o teste de Medianas (Mann Whitney) independentes, já que muitos resultados não apresentaram distribuição normal.

Para todas análises foi adotado como nível de significância valores de $p < 5\%$. As análises foram executadas no programa SPSS, versão 20.0.

RESULTADOS:

Durante o estudo foram avaliados 40 pacientes com MCD selecionados pelos critérios apresentados previamente no método.

Dos 40 pacientes, 26 eram do sexo feminino (65%). Na maioria dos pacientes o diagnóstico de MCD foi feito até dois anos de idade (Figura 1) porém, a média de idade foi de 3,3 anos. A média de peso foi de 13,7kg e da superfície corpórea de 0,57 m².

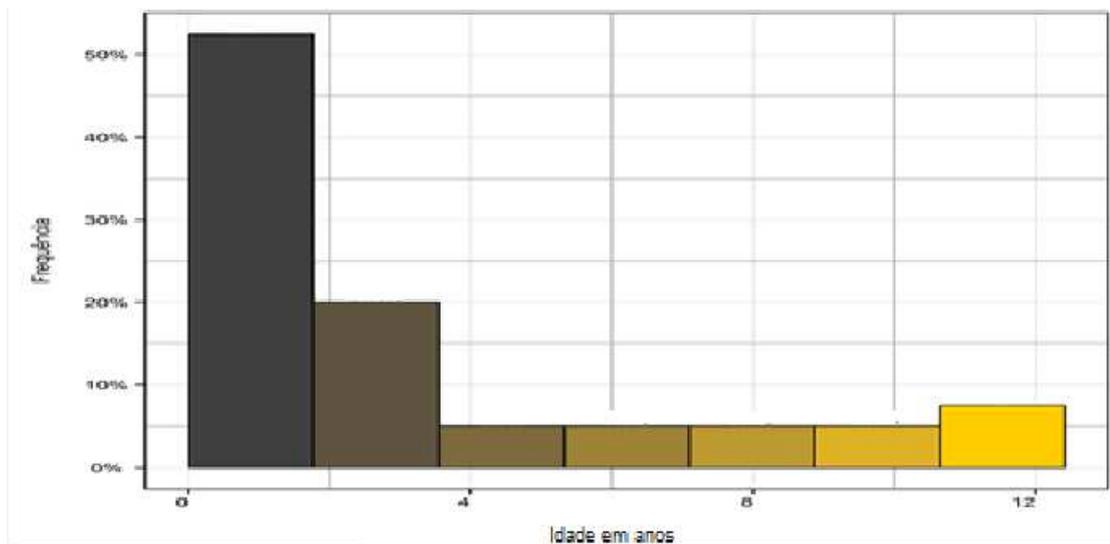


Figura 1 – Apresentação dos pacientes de acordo com a faixa etária no momento do diagnóstico.

Na apresentação clínica inicial, 82,5% dos pacientes manifestaram insuficiência cardíaca (IC), 5% choque cardiogênico, 5% eram assintomáticos (MCD diagnosticada achado de exame pelo ecocardiograma ou pela radiografia de tórax), 5% apresentaram arritmia e 2,5% evoluíram com acidente vascular encefálico isquêmico. Na busca pela etiologia, não foi possível realizar o painel viral em nenhum paciente pela indisponibilidade do teste laboratorial.

A radiografia de tórax mostrou dilatação importante da área cardíaca com índice cardiorácico > 0,65 e com melhora lenta no seguimento clínico. A melhora da dilatação do átrio esquerdo na radiografia de tórax antecedeu a melhora da dilatação ventricular.

Os achados do eletrocardiograma foram inespecíficos e semelhantes em todos os pacientes, mostrando sobrecarga do ventrículo esquerdo e do átrio esquerdo e distúrbio secundário da repolarização ventricular. Raramente foram encontradas extrassístoles atriais e ventriculares e hipertrofia discreta de ventrículo direito, sem sinais de hipertensão pulmonar.

O estudo hemodinâmico pelo cateterismo cardíaco foi realizado em oito pacientes para excluir a anomalia de artéria coronária e alterações estruturais da microcirculação coronariana que pudessem estar envolvidas na etiologia da MCD. Em cinco destes foi confirmada a anomalia de origem da artéria coronária, procedendo-se a correção cirúrgica com reimplante da artéria coronária em um paciente e revascularização miocárdica, com anastomose de artéria mamária em três pacientes devido à impossibilidade técnica de reimplante da artéria coronária. Um paciente morreu antes da cirurgia de causa extracardíaca. Nestes casos, o tratamento clínico da insuficiência cardíaca foi mantido até ocorrer a recuperação completa da função ventricular.

O tempo médio de recuperação da função miocárdica na MCD foi de 1,18 anos. As frações de ejeção e de encurtamento iniciais apresentaram grande variação, com alguns pacientes evoluindo com valores muito baixos e outros com valores próximos ao normal. (Figura 2)

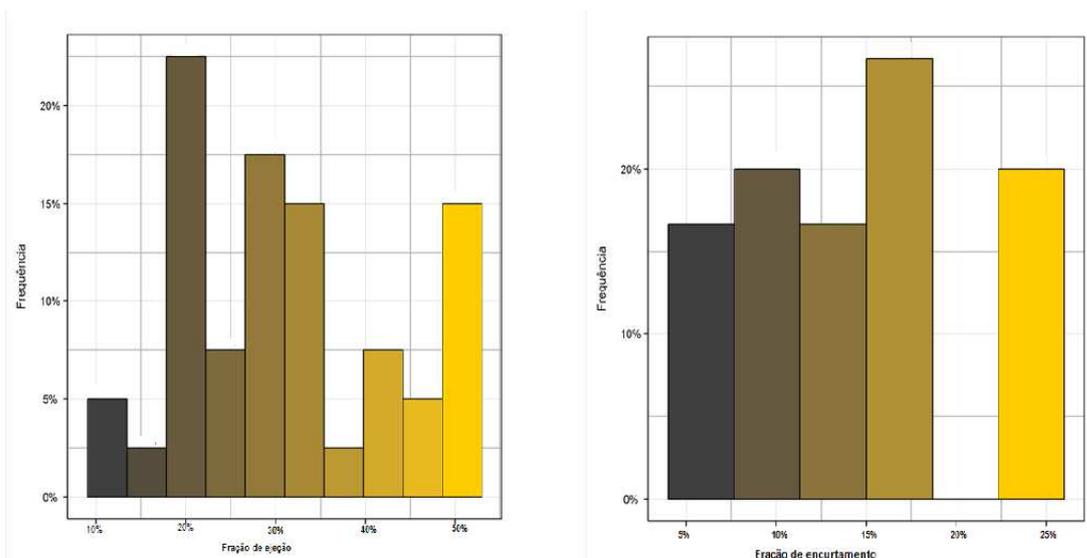


Figura 2: Apresentação da frequência dos pacientes de acordo com a fração de ejeção inicial e a fração de encurtamento inicial, respectivamente, aferida pelo ecocardiograma bidimensional com Doppler.

Os valores de fração de ejeção na última avaliação registrada nos prontuários evidenciam que os valores se concentram em níveis mais altos, dentro do valor normal, assim como a fração de encurtamento.

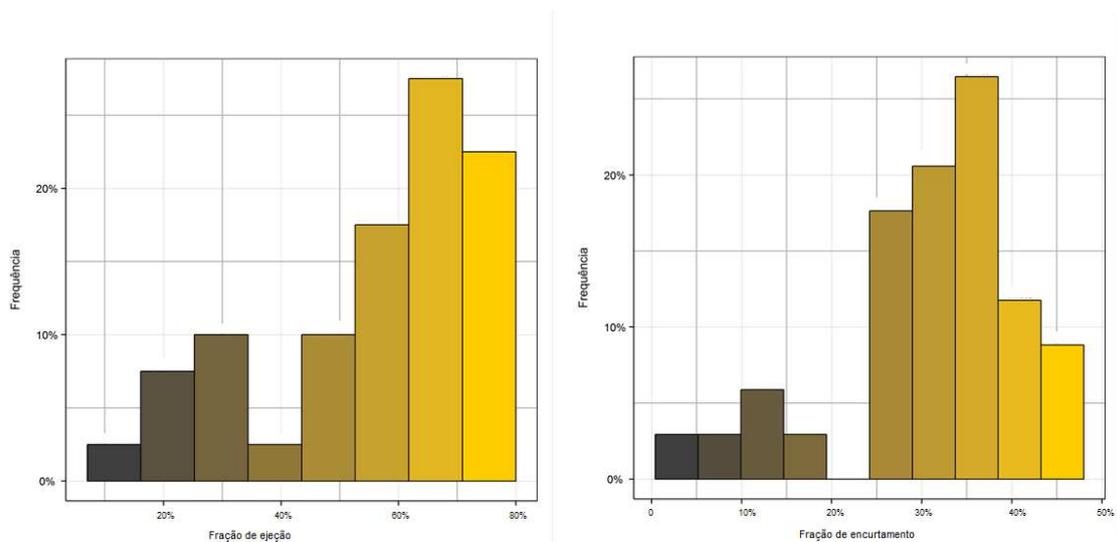


Figura 3: Apresentação da frequência dos pacientes de acordo com a fração de ejeção final e a fração de encurtamento final, respectivamente, aferida pelo ecocardiograma bidimensional com Doppler.

Quanto à evolução clínica, observa-se que 60% dos pacientes tiveram melhora completa e 12,5% apresentaram melhora parcial. Entre os não sobreviventes, em 17,5% a causa do óbito foi a MCD e em 5% o óbito ocorreu por causa não relacionada à doença cardíaca; 5% perderam o acompanhamento.

Dentre os que tiveram recuperação completa, em 60% a recuperação ocorreu no primeiro ano de evolução, 17,5% dentro dos primeiros dois anos após o diagnóstico e os demais após mais de dois anos de tratamento clínico.

Para avaliar as dimensões do ventrículo esquerdo foram realizadas as medidas no momento da sístole e da diástole, tanto no momento inicial do diagnóstico como

no último exame realizado no serviço. Como os pacientes tinham idades e tamanhos diferentes, as medidas foram corrigidas pela superfície corpórea de cada um. Foram então comparadas as diferenças das médias dessas medidas no momento inicial e final e entre os grupos de pacientes (sobreviventes e não sobreviventes).

Os diâmetros sistólico e diastólico corrigidos pela superfície corpórea foram significativamente menores no momento final quando comparados com o momento inicial (teste *t*, $p=0,005$ e $p=0,001$, respectivamente), enquanto as frações de ejeção e de encurtamento não apresentaram diferença entre os dois momentos ($p=0,339$ e $p=0,514$, respectivamente).

Na comparação entre os sobreviventes e os não sobreviventes pelo teste das medianas, as variáveis que se mostraram estatisticamente diferentes foram a fração de ejeção na última avaliação ($p=0,012$), fração de encurtamento no momento final ($p=0,044$), sendo as duas menores no grupo que não sobreviveu, e dimensão sistólica corrigida pela superfície corpórea ($p=0,012$), que foi maior no grupo de não sobreviventes. Todas as outras variáveis analisadas não apresentaram diferença.

Todos os pacientes sobreviventes e não descontinuados encontram-se em seguimento ambulatorial sob vigilância clínica e ecocardiográfica.

Dos pacientes não sobreviventes que morreram pela MCD, a idade em que o óbito ocorreu foi bastante variável sendo um pré-adolescente de 10 anos, um em idade escolar (cinco anos e oito meses), um pré-escolar (dois anos e cinco meses) e quatro lactentes (três meses, cinco meses, um ano e quatro meses e um ano e sete meses). Destes, dois foram encaminhados para transplante cardíaco dentro do primeiro ano de doença e ambos morreram aguardando na fila de transplante.

DISCUSSÃO:

O estudo da MCD envolvendo a faixa etária pediátrica é importante, oportuno e atual, não só por avaliar uma casuística razoável para uma doença rara como por refletir a abordagem terapêutica possível disponível na maioria dos centros médicos. Sabe-se que as chamadas *terapias de ponta* ainda estão distantes da realidade dos vários centros de tratamento. Além disso, este estudo abre perspectivas novas para o estudo e desenvolvimento de outras bases terapêuticas.

Nossos dados mostraram que a maior incidência da MCD ocorreu no sexo feminino, o que difere dos achados publicados por outros autores, como os de Lipshultz *et al* (2003) que estudaram a incidência de MCD em duas regiões dos Estados Unidos. Neste estudo o maior número de casos incidiu no sexo masculino.⁽⁵⁾ A maior incidência da doença no sexo masculino seria de se esperar pois, dentre as causas de MCD, existe uma parcela genética que é ligada ao cromossoma X e, ainda, as crianças do sexo masculino estão geralmente mais expostas à ambientes de maior risco para a doença. Quanto à faixa etária, o resultado encontrado em nosso estudo e no de Lipshultz *et al* foi semelhante, mostrando predomínio entre os lactentes. Isto pode ser explicado, em parte, por ser este o período da vida em que a criança é mais exposta a agentes infecciosos, especialmente os vírus.

Dos 40 pacientes estudados, 80% deles apresentaram insuficiência cardíaca. Este achado coincidiu com o resultado do estudo australiano envolvendo 184 pacientes no qual, em 89,7%, a MCD também se manifestou por insuficiência cardíaca⁽⁷⁾. Em geral, na fase inicial, a MCD é assintomática mas apresenta-se com dilatação ventricular esquerda. Os principais sintomas de perda de função sistólica aparecem e são caracterizados por dispnéia, dificuldade para alimentar, sudorese fria, cansaço aos esforços, fadiga, comprometimento do crescimento da criança. Usualmente é neste momento que os pacientes procuram o atendimento médico. No exame físico é possível identificar taquicardia, crepitações pulmonares, sinais de desconforto respiratório, hepatomegalia, sudorese fria e pegajosa e extremidades frias e úmidas.

O ecocardiograma realizado por ocasião do diagnóstico mostra, em geral, as frações de ejeção e de encurtamento muito reduzidas, indicando comprometimento grave da contratilidade miocárdica. O estudo ilustra esse dado com mais da metade dos pacientes analisados apresentando FE inicial <30%.

Puggia *et al* (2016) revisaram a história natural da MCD na criança e também detectaram função sistólica muito reduzida no momento do diagnóstico e que permaneceu assim no longo prazo ⁽⁸⁾. A causa desta diminuição importante da função sistólica na criança ainda é pouco conhecida. Em parte isto pode se dever à maior agressividade da doença e de sua associação com outros fatores imunológicos e genéticos, além de dificuldades terapêuticas que decorrem da pouca experiência ainda existente com terapêuticas eficazes mas pouco empregadas na sua totalidade até o momento em crianças.

A evolução dos pacientes acompanhados neste estudo mostrou que 60% tiveram recuperação completa, 12,5% apresentaram melhora parcial, 17,5% evoluíram ao óbito, sendo que, destes últimos, 5% foram decorrentes de outra causa ou não foram localizados durante o seguimento. Também observamos que a sobrevida foi boa quando comparada às publicações de outros serviços, como bem demonstrado por Alexander *et al* (2013). Este estudo australiano mostrou normalização da função miocárdica em apenas 33% de 175 pacientes avaliados ⁽⁹⁾. Essa diferença tão expressiva pode, em parte, ser justificada pelo fato do nosso estudo abranger todos os pacientes que tiveram diagnóstico inicial de miocardiopatia dilatada e que foram, assim, conduzidos como tal, mesmo que, em alguns deles, durante a evolução, tenha sido feito diagnóstico de OAACE e realizado tratamento cirurgico associado ao tratamento clínico obtendo-se remissão do quadro.

Outra possível explicação para os resultados melhores é que nosso centro é referência para uma área muito grande, sendo que, muitas vezes, os casos mais graves demoram para chegar, podendo até mesmo evoluir para óbito antes de ser feito o diagnóstico, não entrando, assim, nas estatísticas. Contudo, isso só aumenta a importância do nosso estudo em identificar as características epidemiológicas e divulgar em toda rede que existe assistência especial para estes pacientes com DCM.

Isto pode permitir a identificação mais precoce dos casos e o seu encaminhamento ocorrer de melhor maneira para que o tratamento adequado seja instituído.

Quando analisado o ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma, foi observado que as dimensões diastólicas não apresentaram diferença significativa entre o momento do diagnóstico e a última avaliação realizada. Este dado coincide com os achados de literatura em que a função diastólica é a primeira a se alterar e a última a normalizar, podendo levar até anos para haver retorno às dimensões originais do ventrículo esquerdo ⁽¹⁰⁾. Por outro lado, as dimensões sistólicas no momento final do acompanhamento se mostraram significativamente menores no grupo dos pacientes que sobreviveram e tiveram recuperação da função cardíaca, com recuperação da contratilidade miocárdica, melhora do fluxo sanguíneo coronariano e sistêmico. Conseqüentemente, a melhora da perfusão miocárdica leva à melhora da oxigenação e organização do remodelamento ventricular.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A comparação entre os parâmetros hemodinâmicos dos pacientes que evoluíram para óbito e os dos que sobreviveram até o momento da última avaliação foi limitado pelo desvio padrão muito elevado nos valores obtidos. Como os dados foram muito heterogêneos, identificar variáveis relacionadas com a evolução se torna estatisticamente mais difícil. Assim, apesar de notarmos diferenças entre os dois grupos, a única variável em que a diferença estatisticamente significativa ocorreu foi na dimensão sistólica final do ventrículo esquerdo.

Outra limitação do estudo foi a não realização de exames mais específicos. Apesar de, na maioria dos casos, não ser possível estabelecer uma causa exata, alguns exames como pesquisa viral, biópsia miocárdica, testes genéticos, que são pouco disponíveis na realidade do nosso meio, poderiam ter indicado uma possível etiologia. Por outro lado, esse estudo reflete a realidade do atendimento médico da maioria dos serviços que abordam essa doença na criança.

CONCLUSÕES:

A MCD é uma condição rara, de causa multifatorial e pouco explorada ainda hoje. Com esse estudo foi possível conhecer os principais fatores epidemiológicos existentes nessa população. Novos métodos para diagnóstico precoce e estratificação de risco, e novas opções terapêuticas são necessárias para melhorar a condução desses pacientes. O acompanhamento a longo prazo é importante para entender a repercussão e a evolução desta doença no músculo cardíaco que ocorre com o passar dos anos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000; 342:1077.
2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from ESC. *Eur Heart J.* 2008; 29: 270–276.
3. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper AL, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;296(15):1867–1876. doi:10.1001/jama.296.15.1867
4. Manolio TA, Baughman KL, Rodeheffer R, Pearson TA, Bristow JD, Michels VV, et al. Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop). *Am J Cardiol* 1992; 69:1458
5. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med.* 2003;348:1647-55.
6. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, McGilliom M, Barbosa N, Chan C, et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol.* 2013;29(12):1535-52
7. Daubeney PE, Nugent AW, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, et al. Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation* 2006;114(24):2671–2678. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635128
8. Puggia I, Merlo M, Barbati G, Rowland TJ, Stolfo D, Gigli M, et al. Natural history of dilated cardiomyopathy in children. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e003450.
9. Alexander PMA, Daubeney PEF, Nugent AW, Lee KJ, Turner C, Colan SD, et al. Long-Term Outcomes of Dilated Cardiomyopathy Diagnosed During Childhood Results From a National Population-Based Study of Childhood Cardiomyopathy for the National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2013; 128: 2039–46

10. Agha HM, Ibrahim H, El Satar IA, El Rahman NA, El Aziz DA, Salah Z, et al. Forgotten right ventricle in pediatric dilated cardiomyopathy. **Pediatr Cardiol** 2017;38:819–827.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BRIGDEN, W. Uncommon myocardial diseases. The noncoronary cardiomyopathies. **Lancet**, Londres v. II, p.1179-1184, dez 1957.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(57\)90159-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(57)90159-9)

ELLIOTT, P. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from ESC. **Eur. Heart. J.**, Oxford, v. 29, p. 270-276, jan 2008.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm342>

TOWBIN, J.A. et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. **JAMA**, Chicago, v. 296, n. 15, p.1867-1876, Out 2006.

<https://doi.org/10.1001/jama.296.15.1867>

NUGENT, A. W. et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. **N. Engl. J. Med.**, Massachusetts, v. 348, p. 1639-1646, Abr 2003.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa021737>

WILKINSON, J.D. et al. The Pediatric Cardiomyopathy Registry: 1995-2007. **Prog. Pediatr. Cardiol.**, v. 25, p31-36, Abr 2008.

<https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2007.11.006>

ABDULLAH, M.; BIGRAS, J.L.; MCCRINDLE, B.W. Dilated cardiomyopathy as a first sign of nutritional vitamin D deficiency rickets in infancy. **Can. J. Cardiol.** Canada, v. 15, n. 6, p. 699-701, Jun 1999.

FRUSTACI, A. et al. Selenium-and zinc-deficient cardiomyopathy in human intestinal malabsorption: preliminar results of selenium/zinc infusion. **Eur. J. Heart Fail.** Oxford, v. 14, p. 202-210, Fev 2012.

<https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr167>

PINTO, Y. M. et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice:

a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. **Eur Heart J**, Oxford, v. 37, p. 1850-1858. Jun 2016.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv727>

ZAHR, H. C, JAALOUK, D. E. Exploring the crosstalk between LMNA and Splicing Machinery Gene Mutations in Dilated Cardiomyopathy. **Frontiers in Genetics**, v. 9 n. 231, p.1-13. Jul 2018.

<https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00231>

DAUBENEY, P.E. et al. Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population-based study. **Circulation**. Dallas, v. 114, n. 24, p. 2671-2678. Dez 2006.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635128>

KANTOR, P.F. et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. **Can. J. Cardiol**. Canada, v. 29, n. 12, p. 1535-1552. Dez 2013.

<https://doi.org/10.1016/j.cjca.2013.08.008>

BHARUCHA, T. et al. Sudden death in childhood cardiomyopathy: results from a long-term national population-based study. **J. Am. Coll. Cardiol**. Washington, v. 65, p. 2302-2310, Jun 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.03.552>

RAPEZI, C. et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. **Eur. Heart J**. Oxford, v. 34, p. 1448-1458, Mai 2013.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs397>

JAYAPRASAD, N. Heart failure in children. **Heart Views**. Dubai, v. 17, n.3, p. 92-99. Out 2016.

<https://doi.org/10.4103/1995-705X.192556>

MORHY, S.S. Cardiomiopatia dilatada em crianças: existe um preditor ecocardiográfico de prognóstico. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 82, n. 6, p. 501-502, Jun 2004.

<https://doi.org/10.1590/S0066-782X2004000600001>

WEINTRAUB, R.G.; SEMSARIAN, C.; MACDONALD, P. Dilated cardiomyopathy. **Lancet**. Londres, v. 375, p. 752-762. Jul 2017.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31713-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31713-5)

FRIEDRICH, M.G. et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC white paper. **J. Am. Coll. Cardiol.** Washington, v. 53, p. 1475-1487. Abr 2009.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007>

FIERENS, C. et al. A 72 year old woman with ALCAPA. **Heart**. Londres, , v. 83. Jan 2000.

SHIVALKAR, B. et al. ALCAPA syndrome: an example of chronic myocardial hypoper-fusion. **J Am Coll Cardiol**. Washington, v. 23, p. 772-778. Mar 1994.

[https://doi.org/10.1016/0735-1097\(94\)90767-6](https://doi.org/10.1016/0735-1097(94)90767-6)

JOHNSRUDE, C. L. et al. Differentiating anomalous left main coronary artery originating from the pulmonary artery in infants from myocarditis and dilated cardiomyopathy by electrocardiogram. **Am J Cardiol**. Nova York, v. 75, p 71-74, Jan 1995.

[https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)80531-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)80531-1)

GRIBAA, R. et al. Anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery presenting as dilated cardiomyopathy: a case report. **Journal of Medical Case Reports**. Londres, v. 8, n. 1, p. 1. Jan 2014.

<https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-170>

ALMEIDA, S. L. et al. Correção cirúrgica precoce da artéria coronária esquerda com origem em tronco pulmonar: evolução tardia. **Arq Bras Cardiol**. São Paulo, v. 55, p. 319-323. Dez 1990.

TAKEUCHI, S. et al. New surgical method for repair of anomalous left coronary artery from pulmonary artery. **J Thorac Cardiovasc Surg**. Beverly, v. 78, p. 7-11. Jul 1979.

COOPER, L.T. et al. The global burden of myocarditis: part 1: a systematic literature review for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 study. **Glob Heart**. Amsterdam, v. 8, p. 121-129. Mar 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.gheart.2014.01.007>

CAFORIO, A. L. 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**. Oxford, v. 34, p. 2636-2648. Set 2013.

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz210>

ABSTON, E. D. et al. Th2 regulation of viral myocarditis in mice: different roles for TLR3 versus TRIF in progression to chronic disease. **Clin Dev Immunol**. Abingdon, 2012:129486. Jan 2012.

<https://doi.org/10.1155/2012/129486>

KUHL, U. et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. **Circulation**. Dallas, v. 112, p. 1965-1970. Set 2005.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548156>

FREEDMAN, S. B. et al. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. **Pediatrics**. Evanston, v. 120, n. 6, p. 1278-1285. Dez 2007.

<https://doi.org/10.1542/peds.2007-1073>

FELKER, G. M. et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis. **J. Am. Coll. Cardiol.** Washington, v. 36, n. 1, p. 227-232. Jul 2000.

[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00690-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00690-2)

SIMPSON, K. E.; CHARLES, E. C. Acute myocarditis in children. **Expert Review of Cardiovascular Therapy.** , v. 9, n. 6, , p. 771. Jan 2011.

<https://doi.org/10.1586/erc.11.70>

ANDREWS, R.E. et al. British Congenital Cardiac Association. New-onset heart failure due to heart muscle disease in childhood: a prospective study in the United kingdom and Ireland. **Circulation.** Dallas, v. 117, p. 79-84. Jan 2008.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671735>

TUME, S.C. et al. Pharmacologic approach to heart failure in children. **Curr. Cardiol. Rev.** Xarja, v. 12, n. 2, p. 117-120. Mai 2016.

<https://doi.org/10.2174/1573403X12666151119165438>

LOEB, H.S.; BREDAKIS, J.; GUNNER, R.M. Superiority of dobutamine over dopamine for augmentation of cardiac output in patients with chronic low output cardiac failure. **Circulation.** Dallas, v. 55, n.2, p. 375-378. Fev 1977.

<https://doi.org/10.1161/01.CIR.55.2.375>

BARRINGTON, K.; CHAN, W. The circulatory effects of epinephrine infusion in the anesthetized piglet. **Pediatr. Res.** v. 33, n. 2, p. 190-194. Fev 1993.

<https://doi.org/10.1203/00006450-199302000-00020>

PRICE, J.F.; JEEWA, A.; DENFIELD, S.W. Clinical Characteristics and Treatment of Cardiomyopathies in Children. **Curr. Cardiol. Rev.** Xarja, v. 12, n. 2, p. 85-98, Mai 2016.

<https://doi.org/10.2174/1573403X12666160301115543>

ELKAYAM, U. et al. Intravenous nitroglycerin in the treatment of decompensated heart failure: potential benefits and limitations. **J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.** Newbury Park, v. 9, p. 227-241. Dez 2004.

<https://doi.org/10.1177/107424840400900403>

KIRK, R. et. al. The International Society of Heart and Lung Transplantation guidelines for the management of pediatric heart failure: executive summary. **J. Heart Lung Transplant.** St. Louis, v. 33. p. 888-909. Set 2014.

<https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.002>

MULLER, G. et al. Cardiac dysrhythmias in children with idiopathic dilated or hypertrophic cardiomyopathy. **Pediatr. Cardiol.** Nova York, v. 16, p. 56-60. Mar-Abr 1995.

<https://doi.org/10.1007/BF00796818>

ALMOND, C.S. et al. Berlin Heart EXCOR pediatric ventricular assist device for bridge to heart transplantation in US children. **Circulation.** Dallas, v. 127, p. 1702-1711. Abr 2013.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000685>

HEIDENDAEL, J. et al. Intravenous immunoglobulins in children with new onset dilated cardiomyopathy. **Cardiology in the Young.** Hong Kong, v. 28, n.1, p. 46-54. Jan 2018.

<https://doi.org/10.1017/S1047951117001561>

MEHRA, M.R. et. al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: a 10-year update. **J. Heart Lung Transplant.** St. Louis, v. 35, p. 1-23. Jan 2016.

<https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.10.023>

DIPCHAND, A.I. et al. . The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth official pediatric heart transplantation report—2015; focus theme: early graft failure. **J. Heart Lung Transplant.** . St. Louis, v. 34, p. 1233-1243. Out 2015.

<https://doi.org/10.1016/j.healun.2015.08.002>

LEWIS, A.B.; CHABOT, M. Outcome of infants and children with dilated cardiomyopathy. **Am. J. Cardiol.** Nova York. V. 68, p. 365-369. Ago 1991.

[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(91\)90833-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90833-7)

AKAGI, T. et. al. Natural history of dilated cardiomyopathy in children. **Am. Heart J.** St. Louis, v. 121, p. 1502-1506. Mai 1991.

[https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90158-E](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90158-E)

TSIRKA, A.E. et. al. Improved outcomes of pediatric dilated cardiomyopathy with utilization of heart transplantation. **J. Am. Coll. Cardiol.** Washington, v. 44, p. 391-397. Jul 2004.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.04.035>

ALEXANDER, P.M.A. et al. Long-Term Outcomes of Dilated Cardiomyopathy Diagnosed During Childhood Results From a National Population-Based Study of Childhood Cardiomyopathy for the National Australian Childhood Cardiomyopathy Study. **Circulation.** Dallas. v. 128, p. 2039-2046. Out 2013.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002767>

RUSCONI, P. et al. Differences in presentation and outcomes between children with familial dilated cardiomyopathy and children with idiopathic dilated cardiomyopathy: a report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry study group. **Circ. Heart Fail.** Hagerstown. V. 10, n.2. Fev 2017.

<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002637>