

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas

Instituto Nacional de Cardiologia

**Validação do Escore Prognóstico de Cardiomiopatia
Dilatada e Miocardite na Infância e Adolescência.**

Sophia Akcelrud Finkel

Orientador: Prof. Dr. Vitor Manuel Pereira Azevedo

Dissertação apresentada à Fundação Oswaldo Cruz –
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas e ao
Instituto Nacional de Cardiologia visando à obtenção do
grau de Mestre em Ciências Médicas.

Rio de Janeiro

2010

Ficha Catalográfica:

Finkel, Sophia Akcelrud

Validação do Escore Prognóstico de Cardiomiopatia Dilatada e Miocardite na Infância e Adolescência. / Finkel, Sophia Akcelrud - 2010.

xii, 81 f. : il.

Orientador: Vitor Manuel Pereira Azevedo.

Dissertação (Mestrado) - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

1. Miocárdio - Doenças - Prognóstico - Teses. 2. Miocárdio - Doenças - Diagnóstico - Teses. 3. Cardiologia pediátrica - Teses. 4. Tórax - Radiografia - Teses. 5. Eletrocardiografia - Teses. 6. Doppler, Ecocardiografia - Teses. 7. Coração - Transplante - Teses. I. Azevedo, Vitor Manuel Pereira. II. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz. III. Título.

CDU

Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.
Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas
Instituto Nacional de Cardiologia
Mestrado em Cardiologia e Infecções.

Validação do Escore Prognóstico de Cardiomiopatia Dilatada e Miocardite na Infância e Adolescência.

Mestranda: Sophia Akcelrud Finkel

Orientador: Prof. Dr. Vitor Manuel Pereira Azevedo

Aprovada em 25 de fevereiro de 2010 pela banca examinadora:

Prof. Dr. Bernardo Rangel Tura

Prof. Dr. Roberto Luiz Menssing da Silva Sá

Prof. Dr. Maria Cristina Caetano Kuschnir

Rio de Janeiro

2010

Se quiseres prever o futuro, estuda o passado.

Confúcio

*À minha mãe,
"My bridge over troubled waters."*

Agradecimentos:

À minha filha Luisa pela compreensão nos momentos em que estive ausente.

Ao meu pai Vitor pela ajuda em diferentes áreas do conhecimento.

À minha tia Lení pelo incentivo.

Ao meu orientador Vitor Manuel Pereira Azevedo pela paciência, dedicação, apoio e entusiasmo que tanto se fizeram necessários na confecção desta obra.

Aos meus amigos, professores e colegas que me contagiaram com sua energia positiva.

Aos pequenos pacientes e seus familiares, razão por que e para quem este estudo foi feito.

Índice das Tabelas:

Tabela 1 - Características demográficas e patológicas das variáveis dicotômicas do grupo validação.	30
Tabela 2 - Características demográficas e patológicas das variáveis contínuas do grupo validação.	30
Tabela 3 - Comparação das características demográficas e patológicas das variáveis dicotômicas entre o grupo validação e o grupo score.	31
Tabela 4 - Comparação das características demográficas e patológicas das variáveis contínuas entre o grupo validação e o grupo score.	31
Tabela 5 - Comparação das características demográficas e patológicas das variáveis dicotômicas no grupo validação entre sobreviventes e falecidos.	32
Tabela 6 - Comparação das características demográficas e patológicas das variáveis contínuas no grupo validação entre sobreviventes e falecidos.	32

Índice das Figuras:

Figura 1 - Comparação entre as duas curvas ROC sobrepostas.	34
Figura 2 - Teste de comparação das duas curvas ROC apresenta um valor de p de 0,7713 demonstrando a sua equivalência.	34

Lista de abreviaturas:

AE	Átrio Esquerdo
AE/SC	Relação átrio esquerdo/superfície corpórea
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CDI	Cardiodesfibrilador Implantável
CF	Classe Funcional
ECG	Eletrocardiograma de superfície de 12 derivações
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Insuficiência Cardíaca
ICT	Índice cardiotorácico
IECA	Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina
IM	Insuficiência Mitral
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
MIBG	Cintilografia com Metaiodobenzylguanidina
MUGA	Multiple Gated Acquisition
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
RR	Risco Relativo
ROC	Receiver Operating Characteristic
VE	Ventrículo Esquerdo

Sumário:

Índice das Tabelas	vii
Índice das Figuras	viii
Lista de abreviaturas	ix
Resumo	xi
Abstract	xii
Introdução	1
Objetivos	25
Material e Método	26
Referências bibliográficas	58

Resumo:

Fundamento: A insuficiência cardíaca infantil é uma doença grave que apresenta alta taxa de morbidade e mortalidade e alto custo de internação. Entre as causas principais estão a cardiomiopatia dilatada e a miocardite. O transplante cardíaco é a terapia indicada para os casos refratários à terapêutica adequada. Existem fatores limitantes, como a falta de doadores compatíveis, rejeição e problemas relacionados à imunossupressão. Um escore prognóstico para cardiomiopatia dilatada e miocardite seria útil na indicação para transplante cardíaco.

Objetivos: Validar o escore prognóstico proposto por Azevedo et al aplicado em crianças e adolescentes portadores de cardiomiopatia dilatada e miocardite.

Métodos: Série histórica pediátrica de 54 casos de portadores de cardiomiopatia dilatada ou miocardite de ambos os sexos, diagnosticados entre 1990 e 2007. As variáveis estudadas foram: sexo, idade, diagnóstico clínico de cardiomiopatia dilatada ou miocardite, tipo de desfecho (sobrevivência ou óbito) e as variáveis que compõem o escore: classe funcional na apresentação (NYHA), índice cardiorácico máximo durante a evolução, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, presença de insuficiência mitral moderada/grave e de arritmia ventricular. Foi construída uma curva ROC a partir da soma dos valores de escore e confrontada com a curva ROC do trabalho original através do teste de comparação de curvas ROC.

Resultados: as populações foram consideradas semelhantes quanto à idade, gênero e gravidade da doença. A área sob a curva do trabalho original foi de $0,881 \pm 0,028$ e a da validação foi de $0,871 \pm 0,049$. As áreas das duas curvas ROC são praticamente idênticas ($p=0,77$).

Conclusão: Este estudo validou o escore proposto. A validação do escore permite prever a evolução da criança e do adolescente portador de cardiomiopatia dilatada e

de miocardite. O Escore poderá ser útil na indicação de transplante cardíaco neste grupo de pacientes.

Abstract:

Background: Pediatric heart failure is a serious illness that leads to high morbidity and mortality rates, besides of carrying a high treatment cost. Among the major etiology, dilated cardiomyopathy and myocarditis are highlight. Heart transplantation is the therapy for refractory heart failure. There are limiting factors, such as the lack of compatible donors, rejection and immunosuppression. A prognostic score would be useful in this indication.

Objectives: To validate the score proposed by Azevedo *et al* applied in children and adolescents diagnosed with dilated cardiomyopathy and myocarditis.

Methods: This is a cohort covering 54 patients with dilated cardiomyopathy or myocarditis, both genders, diagnosed between 1990 and 2007. The studied variables were gender, age, and myocarditis or dilated cardiomyopathy clinical diagnosis, outcome (survival or death), and the score variables: functional class (NYHA criteria) at presentation, maximum cardiothoracic index, left ventricular ejection fraction, mitral regurgitation grade III/IV and ventricular arrhythmia. A ROC curve was built based on score values sums and compared with original ROC trough ROC comparison test.

Results: The cohort was considered similar in age, gender, and illness severity. Both ROC curve areas are practically identical ($p=0.77$).

Conclusion: This study validated the proposed score. The score validation allows predicting child and adolescent with dilated cardiomyopathy and myocarditis outcome. This score may be useful to indicate cardiac transplantation for this patients group.

I NTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) pode ser definida como síndrome clínica na qual a função de bomba do coração é inadequada em suprir a demanda de sangue oxigenado necessária ao metabolismo tecidual normal, ou mesmo nos casos em que a função é adequada, mas à custa de grande sobrecarga, incluindo aquela necessária ao processo de crescimento e desenvolvimento, podendo ser resultante da disfunção sistólica e/ou diastólica ¹. A apresentação mais freqüente é caracterizada pela dilatação e contração inadequadas do ventrículo esquerdo ou de ambos os ventrículos ². A disfunção ventricular pode ser causada pelo aumento da pós-carga, pelo aumento da pré-carga ou por lesão intrínseca do músculo ³. Arritmias, tromboembolismo e morte súbita são comuns e podem ocorrer em qualquer estágio da doença ⁴⁻⁶.

A IC tem etiologia variada na infância. Enumerando as principais, destacam-se as cardiopatias congênitas, a doença reumática, as arritmias, a miocardite e a cardiomiopatia dilatada ⁷.

Consultando o DATASUS ⁸ verifica-se que no Brasil houve 36.474.811 internações na faixa etária de 1 dia a 19 anos, no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2008, sendo 63.211 por insuficiência cardíaca. Nesta faixa etária a média de permanência geral foi de 4,5 dias e de 8,4 dias por IC, correspondendo ao acréscimo de 86,7% no tempo de internação. É preocupante a alta taxa de mortalidade hospitalar por IC: 8,62, sendo superior em 636,7% a taxa de mortalidade hospitalar geral (1,17). Considerando os óbitos de crianças por IC no período acima, o número de anos perdidos chega aos surpreendentes e alarmantes 328.510 anos. O valor médio da Autorização de Internação Hospitalar (AIH) pago foi de R\$ 899,53 no tratamento da IC e de R\$ 400,09 no tratamento de todas as outras causas, representando um

acréscimo de 124,8%. Apenas em 2.008 ocorreram 4.972 internações de crianças e adolescentes por insuficiência cardíaca, resultando em 404 óbitos (8,1%), totalizando 45.745 dias de internação hospitalar (média de 9,2 dias por criança), tendo sido gastos alarmantes R\$7.516.563,85 (média de R\$1.511,78 por paciente), dos quais R\$2.843.748,66 em Unidades de Terapia Intensiva.

A terapêutica clássica com o uso de digital, diuréticos e vasodilatadores, incluindo os inibidores da enzima conversora da angiotensina, mostra-se ineficaz em alguns pacientes. O prognóstico é incerto, sendo a mortalidade extremamente elevada em algumas etiologias como 33% na cardiomiopatia dilatada⁹⁻¹³.

O transplante cardíaco ortotópico é o tratamento de escolha nos pacientes de má evolução com o tratamento clínico; a experiência mundial apresenta taxa de sobrevivência de 75 a 80% em 1 ano e de 60 a 75 % em 5 anos¹⁴⁻¹⁶. Entretanto, esta técnica apresenta diversas limitações: alto custo, complexidade técnica, limitação no número de doadores, nas crianças com a agravante limitação das dimensões corporais entre o doador e receptor, uso de imunossupressores, possibilidade de rejeição do órgão transplantado tanto na forma aguda, como na subaguda e mesmo no seguimento de longo prazo, envelhecimento precoce do enxerto e óbito tanto na realização do procedimento quanto no período de espera e no seguimento.

O Brasil tem feito um esforço em prol do aumento do número de transplantes de coração. Em 1.995 foram realizados 46 transplantes cardíacos no total e em 2.007 foram 138 com aumento expressivo no período (200,0%). Em relação aos recursos investidos observa-se gasto de R\$ 808.831,00 em 1.995 e R\$ 3.073.182,03 em 2.007, havendo um aumento de 280,0%. Se forem considerados os custos do procedimento por paciente, observa-se aumento de 26,7% no mesmo período (R\$ 17.583,28 versus R\$ 22.274,98)^{17,18}.

A IC é uma doença de grande importância médica e social e gera altos custos para o indivíduo e a sociedade, com perda de dias de trabalho no paciente adulto para realizar consultas médicas e exames nele próprio, em algum familiar dependente ou em seus filhos. Estas observações são verdadeiras na população dos países desenvolvidos, assim como na população brasileira ^{8,19,20}. Nos EUA mais que 2% da população, ou quase 5 milhões de pessoas, são afetadas, das quais 30 a 40% morrem de insuficiência cardíaca em até um ano após ter recebido o diagnóstico ²¹.

A cardiomiopatia dilatada é a causa mais comum de doença do músculo cardíaco na infância, sendo a indicação número um para transplante cardíaco. Cerca de 30% dos casos de cardiomiopatia dilatada tem como origem a miocardite e não existe terapêutica efetiva em longo prazo ^{22,23}.

Um estudo internacional multicêntrico comparou a ocorrência de cardiomiopatia dilatada nas populações adulta e pediátrica, em vários aspectos, quanto à incidência, evolução clínica, frequência dentre as cardiopatias, mecanismos desencadeantes e fatores agravantes. Comparando a população pediátrica com a população adulta do Canadá e dos Estados Unidos da América, constatou maior incidência de cardiomiopatia dilatada no sexo masculino e na raça negra nas crianças e adolescentes em relação à população aos adultos ²⁴.

Crianças com cardiomiopatia dilatada estão sob o mesmo nível de risco que adultos de ter morte súbita ou de necessitar de transplante cardíaco. O diagnóstico precoce permite tratar e avaliar a necessidade ou não de se indicar transplante cardíaco. ³⁴

Aproximadamente 40% das crianças com sintomas de cardiomiopatia dilatada morrem da doença ou requerem transplante nos dois primeiros anos após o diagnóstico, e esta percentagem tem permanecido inalterada há décadas ³⁹⁻⁴¹.

A miocardite é uma doença insidiosa e usualmente assintomática. Entretanto, estudos de necropsia revelam ser a causa mais comum de morte súbita encontrada em até 20% de menores de 40 anos, além de atletas jovens ^{42,43}. Provavelmente a miocardite ocorre muito mais freqüentemente do que é registrada ou diagnosticada, cursando a maioria dos casos de forma oligossintomática após clínica de virose que não requer hospitalização. Tal achado pode ter conseqüências a médio ou longo prazo considerando-se a possibilidade, não se sabe em qual percentual, de evolução para cardiomiopatia dilatada ou apresentação de arritmias cardíacas futuras como resultado de mecanismos de reentrada produzidos por áreas de fibrose cicatricial em tecidos previamente lesados por inflamação e/ou infecção.

Ao contrário do que possa parecer, chama a atenção a constatação de que uma apresentação grave de cardiomiopatia, com disfunção sistólica importante, que requer internação em unidade de terapia intensiva, foi associada com recuperação da função do ventrículo esquerdo no seguimento. São exatamente aqueles pacientes classificados como tendo uma miocardite fulminante, que quando sobrevivem, tendem a ter um bom desfecho, apesar da gravidade do quadro clínico inicial ⁴⁴.

Entre as causas de miocardite podemos enumerar as infecções por vírus, bactérias, protozoários, toxinas, drogas e doenças sistêmicas. Têm sido identificados enterovírus em biópsias de pacientes com suspeita clínica de miocardite e com cardiomiopatia dilatada idiopática através da técnica de *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Estudos recentes sugerem que o adenovírus também possa ter uma participação importante na etiologia da miocardite ⁴⁵.

Mesmo que nem sempre se consiga determinar a etiologia da miocardite ou da cardiomiopatia dilatada, parece razoável pensar que com um diagnóstico precoce

pode-se começar a aperfeiçoar a terapia medicamentosa disponível e delinear o quanto antes o prognóstico mais provável, para definir se há necessidade de iniciar os procedimentos tendo em vista o transplante cardíaco.

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, ainda temos problemas significativos em relação ao desfecho de morte, sendo necessário maior apoio à pesquisa nesta área ⁴⁶.

Em um estudo prospectivo com seguimento mínimo de um ano, envolvendo 17 centros de cardiologia pediátrica do Reino Unido e Irlanda, com crianças menores de 16 anos no seu primeiro episódio de insuficiência cardíaca na ausência de cardiopatia congênita, 104 apresentavam cardiomiopatia dilatada, sendo 50 de causa idiopática. A insuficiência cardíaca por causas não estruturais teve prevalência de 0,87/100.000 crianças/ano e a cardiomiopatia dilatada de todas as causas inclusive miocardite de 0,76/100.000 crianças/ano ⁴⁷. No estudo referido aceitou-se como provável diagnóstico de miocardite os casos com história clínica sugestiva e presença de marcadores inflamatórios (leucograma, proteína C reativa, VHS e troponina), e como diagnóstico confirmado aqueles com proteína C reativa positiva para agentes patogênicos comuns. Neste grupo de crianças, 23 foram diagnosticadas como provável miocardite, das quais 8 foram confirmados com proteína C reativa positiva. Das 23 crianças 7 evoluíram para óbito, das quais 3 com proteína C reativa positiva ⁴⁷.

Em outro estudo foram examinadas 1.426 crianças dos EUA e Canadá com idade menor do que 18 anos e diagnóstico de cardiomiopatia dilatada confirmado pelo ecocardiograma. A incidência observada foi de 0,57/100.000 habitantes/ano. Deste grupo, uma taxa de 46% foi atribuída à miocardite. O desfecho morte ou necessidade de transplante foi de 31% em um ano e 46% em 5 anos ⁴⁶.

Em um terceiro estudo encontrou-se uma incidência de 36,5/100.000 crianças com o diagnóstico de cardiomiopatia dilatada. Aproximadamente um terço desses pacientes morreu da doença, um terço continuou tendo insuficiência cardíaca requerendo tratamento médico, e o terço restante apresentou melhora da sua condição clínica. As causas de morte incluíram agravamento do quadro de insuficiência cardíaca e arritmias ventriculares malignas, além de complicações relacionadas ao transplante²³.

Em 1.400 casos de cardiomiopatia dilatada estudados a causa mais comum foi miocardite, contribuindo com 35%, sendo marcante a predominância em crianças menores de 1 ano de idade^{22,23}. Em população brasileira a miocardite foi presumida clinicamente em 42,9% de 142 crianças com diagnóstico de cardiomiopatia dilatada acompanhadas por até 22 anos⁹.

As taxas de sobrevivência para crianças com cardiomiopatia dilatada foram semelhantes às encontradas em adultos com a mesma condição. Em ambos os grupos cerca de 70% sobreviveram ao primeiro ano após a descoberta da doença, e apenas 50% permaneceram vivos após 5 anos.

Insuficiência cardíaca na população pediátrica acima de um ano de idade é a maior causa de transplante cardíaco, sendo responsável por 35% do total no grupo pediátrico⁴⁷.

Embora possa haver erro de classificação entre cardiomiopatia dilatada idiopática e após miocardite aguda, nos casos de confirmação do diagnóstico através de estudo histológico foi ratificado o diagnóstico clínico prévio²³. Tal achado permite questionar a real necessidade da realização de um método cruento e de risco como a biópsia endomiocárdica, principalmente para a população de mais baixo peso, já que os pacientes com suspeita clínica de miocardite serão tratados como tal, independente

de confirmação diagnóstica. Atualmente outros métodos não invasivos, como a cintilografia miocárdica com gálio 67, contribuem para o diagnóstico de miocardite quando se observa hiper-captação do material radioativo em área de topografia cardíaca, o que sugere processo inflamatório ou infeccioso em atividade. Outra possibilidade é a realização de ressonância magnética nuclear, atualmente considerado o método não invasivo de escolha no diagnóstico da miocardite.

Considerando-se que é grande o risco do procedimento anestésico para realizar biópsia miocárdica em criança de baixo peso e que há risco importante de acidentes, como perfuração e tamponamento cardíaco durante o referido procedimento, o benefício da confirmação histológica do diagnóstico não se justifica ²³.

Na contextualização da cardiomiopatia dilatada e da miocardite na população pediátrica, sob os diversos aspectos, serão traçadas algumas linhas a seguir.

História clínica:

O início da insuficiência cardíaca na cardiomiopatia dilatada é geralmente insidioso, em apenas 25% dos casos sendo considerado um quadro agudo. A apresentação mais comum é tosse, dificuldade de sucção, irritabilidade e taquipnéia, podendo-se encontrar também palidez, sudorese, fadiga, dificuldade de ganhar peso e baixo débito urinário. Sibilos pode ser uma manifestação importante em crianças menores. Outras formas de apresentação são: dor no peito, palpitação, ortopnéia, hemoptise, dor abdominal, síncope, déficits neurológicos e morte súbita.

A referência para um serviço de cardiologia geralmente se dá pelo achado de cardiomegalia na telerradiografia de tórax ou por arritmia detectada ao ECG. Aproximadamente 50% dos pacientes têm uma história prévia de virose precedendo o quadro de insuficiência cardíaca, geralmente infecção respiratória baixa.

O quadro clínico da miocardite é variável, desde assintomático até insuficiência cardíaca fulminante, passando por alterações isoladas do ECG, cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca descompensada. Tipicamente apresenta história clínica de infecção respiratória prévia, como gripe, cursando com febre e artralgia. O laboratório demonstra leucocitose, velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, eosinofilia, CKmb e troponinas aumentadas. No eletrocardiograma podem ser observados: extra-sístoles ventriculares, bloqueio átrio-ventricular e desnível do segmento ST. O diagnóstico depende mais de aspectos clínicos do que de testes diagnósticos ²³.

Exame Físico:

Em pacientes com doença estabelecida predominam os sinais característicos de insuficiência cardíaca. A criança pequena geralmente se apresenta taquidispneica, com pulsos periféricos fracos, extremidades frias e hepatomegalia. A pressão arterial é baixa e a pressão de pulso diminuída. Em casos extremos pode apresentar-se em choque cardiogênico. Crianças mais velhas podem apresentar edema postural, pressão venosa central elevada e crepitação fina nas bases dos pulmões.

Há predomínio de sinais respiratórios, e quando não está presente ausculta cardíaca exuberante, a doença cardíaca subjacente muitas vezes fica sem diagnóstico até que se detecta cardiomegalia na telerradiografia de tórax.

A insuficiência mitral é deletéria para a função cardíaca e geralmente é o resultado de remodelamento do ventrículo esquerdo. Com o crescimento do ventrículo esquerdo o coração adquire forma globosa que altera a relação geométrica entre os músculos papilares e folhetos mitrais causando restrição à abertura e distorção do aparato de sustentação mitral com falha da coaptação dos folhetos e regurgitação com

jato central secundária à dilatação do anel valvar. Conseqüentemente, ocorre sobrecarga de volume do ventrículo esquerdo, o que contribui ainda mais para o remodelamento, progressão da doença e sintomas. A insuficiência mitral pode ser corrigida cirurgicamente, através de plastia do anel e aproximação do aparelho subvalvar mitral.

Etiologia:

Miocardite viral responde por uma grande parcela das cardiomiopatias dilatadas na infância. Estudos epidemiológicos, sorológicos e moleculares têm detectado evidência de infecção enteroviral e, em particular, coxsackievirus B em 20 a 25% dos pacientes. Até o momento não há métodos para distinguir cepas cardiovirulentas de enterovírus daquelas que não o são. Além disso, a presença de um vírus não necessariamente estabelece uma relação de causa-efeito. O mecanismo de dano miocárdico, se por destruição rápida viral ou acometimento lento da função do cardiomiócito, ainda não está claro.

Achados Laboratoriais:

Na presença de miocardite ativa, hemograma completo, VHS e proteína C reativa podem mostrar processo de inflamação aguda. A fração miocárdica da creatinofosfoquinase (CKmb) e a troponina também podem estar elevadas.

Altos títulos de anticorpos e culturas positivas provenientes de orofaringe ou esfregaço podem sugerir etiologia viral, entretanto isto não necessariamente significa uma relação de causa-efeito.

Exames de Imagem:

- 1) **Ecocardiograma** – geralmente é a base do diagnóstico na maioria dos pacientes, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 50%. O exame serve também para excluir outras doenças, tanto congênicas como adquiridas.
- 2) **Medicina Nuclear** – MUGA traz informações sobre doença coronária, além de adicionar dados sobre disfunção segmentar, porém embora seja um método teoricamente superior à ecocardiografia na precisão das medidas, sua aplicação prática é limitada por falta de normatização e não reprodutibilidade, especialmente em crianças.
 - a) A ventriculografia radioisotópica (*gated blood pool*) é o método de quantificação da função ventricular tanto direita quanto esquerda, bem como de regurgitações valvares, sendo valiosa na evolução da função miocárdica e na indicação de transplante cardíaco por ser método de maior acurácia.
 - b) A cintilografia com gálio 67 é outro exame importante nas crianças portadoras de cardiomiopatia dilatada. Sua positividade, que se traduz por captação aumentada do radiofármaco na projeção do coração, está associada à presença de inflamação miocárdica.
 - c) MUGA é aquisição da imagem cardíaca quando da primeira passagem do radiotraçador, acoplada ao eletrocardiograma (*gated*), do escaneamento cintilográfico cardíaco, após a injeção em veia periférica de radionuclídeo, geralmente MIBI, que é o tecnécio marcado. Quando bem feito, com aparelhagem calibrada, dose suficiente de material radioativo, e boa técnica, este exame costuma dar informações bastante precisas dos volumes cavitários e do débito cardíaco, já que a aquisição é feita acoplada e sincronizada ao eletrocardiograma.

Outros Exames:

1. Eletrocardiograma – as alterações encontradas geralmente são inespecíficas. Geralmente ocorre sobrecarga atrial e ventricular esquerdas, com desvio do eixo elétrico do QRS para a esquerda. Quando a doença está avançada e já cursa com hipertensão arterial pulmonar, pode-se encontrar desvio de eixo elétrico médio do QRS para a direita, sinais de crescimento atrial direito e sobrecarga de VD. Na miocardite segmentar se podem observar sinais eletrocardiográficos semelhantes aos do infarto agudo do miocárdio. Arritmias cardíacas são freqüentemente encontradas, principalmente extra-sístolia tanto supraventriculares quanto ventriculares. Na presença de extra-sístolias sustentadas se deve pensar em taquicardiomiopatia como etiologia primária.

O coração é formado por miocárdio atrial e ventricular, além de fibras especializadas na condução e no automatismo. Estas últimas possuem o que se chama de atividade de marca-passo, que nada mais é do que a capacidade de iniciar espontaneamente um ritmo cardíaco, e estão localizadas no nódulo sinusal, em alguns locais dos átrios, na junção atrioventricular e no sistema His-Purkinje. Existe uma hierarquia entre esses marca-passos, sendo o nódulo sinusal o local onde o impulso é gerado e posteriormente propagado por todo o sistema de condução. Como a despolarização diastólica é mais rápida no nódulo sinusal, normalmente é ele quem dispara primeiro, gerando, assim, um impulso que despolarizará os demais marca-passos, impedindo que eles o façam por si mesmo, fenômeno este denominado de *overdrive supression*.²⁴⁻²⁶

Os mecanismos arritmogênicos básicos podem ser didaticamente classificados em alterações do automatismo, alterações da condução e alterações mistas. Por alteração do automatismo pode ser por exacerbação do automatismo normal, por

automatismo anormal ou por atividade deflagrada, podendo esta última ser por pós-potencial precoce ou tardio. As alterações da condução são basicamente a reentrada, bloqueios e condução decremental.

A formação anormal do impulso pode ser causada basicamente por excesso de automatismo ou por atividade deflagrada. Quanto ao automatismo ou atividade de marca-passo, as células que possuem despolarização diastólica (nódulo sinusal e atrioventricular e sistema His-Purkinje) têm a sua velocidade de despolarização influenciada pelas catecolaminas, o que faz com que a frequência sinusal se acelere no exercício. Entretanto, quando há liberação acentuada de catecolaminas, como, por exemplo, na insuficiência cardíaca, o automatismo normal pode estar muito aumentado, ao que se denomina automatismo exacerbado. Nessas circunstâncias, podem ocorrer ritmos automáticos originados no nódulo atrioventricular ou no sistema His-Purkinje.

As células miocárdicas atriais e ventriculares normalmente não apresentam despolarização diastólica espontânea. Todavia, quando o potencial de repouso dessas células é reduzido a nível crítico, pode ocorrer despolarização diastólica, gerando a formação repetitiva de impulsos. Este fenômeno pode ser desencadeado por distúrbios hidroeletrólíticos, por exemplo.

Já a atividade deflagrada refere-se à formação do impulso causada por pós-potenciais, que são oscilações do potencial de membrana durante ou após o potencial de ação.²⁴⁻²⁸ Os pós-potenciais são dependentes do potencial de ação precedente, isto é, é necessário que a célula se despolarize para haver formação de pós-potenciais. Quando os pós-potenciais têm intensidade suficiente para despolarizar a célula, o potencial de ação resultante é chamado de atividade deflagrada. Os pós-potenciais

podem ser precoces, quando ocorrem durante as fases 2 e 3 da repolarização, ou tardios, quando acontecem na fase 4.

- a) Pós-potenciais precoces são aqueles associados ao prolongamento da repolarização²⁹ e que por si só prolongam também a duração do potencial de ação. Os pós-potenciais precoces são comumente encontrados em situações de hipopotassemia ou hipomagnesemia, por exemplo.
- b) Pós-potenciais tardios estão relacionados ao grande aumento da concentração intracelular de cálcio²⁷. Parece que o cálcio atua como modulador da entrada de sódio na célula, causando um influxo transitório de sódio. A intoxicação digitalica é o exemplo clássico em que ocorre a formação de pós-potenciais tardios.²⁴⁻²⁶

Os glicosídeos cardíacos bloqueiam a bomba de sódio/potássio, fazendo com que a concentração intracelular de sódio se eleve. Isso estimula a troca eletrogênica de sódio por cálcio, aumentando, portanto, a concentração intracelular de cálcio. Os pós-potenciais tardios têm sido descritos também em várias outras condições clínicas, como excesso de catecolaminas, hipertrofia do miocárdio, insuficiência cardíaca^{27, 30}. Enquanto os pós-potenciais precoces se dão em situações de bradicardia, os pós-potenciais tardios são dependentes da taquicardia porque frequências cardíacas elevadas tendem a aumentar o cálcio intracelular. A atividade deflagrada secundária aos pós-potenciais tardios tem sido relacionada às arritmias atriais e ventriculares da intoxicação digitalica³³⁻³⁴.

A reentrada é o mais importante, freqüente e bem estudado mecanismo causador de arritmias ventriculares e supraventriculares^{24-26,35,36}.

O estímulo sinusal extingue-se após despolarizar os átrios e ventrículos porque, ao final da ativação ventricular, o impulso não encontra tecido miocárdico em

condições de ser despolarizado, já que o mesmo se encontra em período refratário, por ter sido recentemente ativado. Assim sendo, ao se deparar com o miocárdio refratário, o impulso sinusal extingue-se e os tecidos cardíacos ficam em repouso até que um novo estímulo sinusal os despolarize. No entanto, quando o impulso cardíaco encontra tecido excitável (fora do período refratário), é possível que o estímulo inicial retorne e novamente despolarize o coração total ou parcialmente, por mecanismo de reentrada. Na maioria das situações, as arritmias podem ter mais de uma causa ou mecanismo desencadeante ²⁶. Por exemplo, uma extra-sístole ventricular automática poderia desencadear taquicardia ventricular reentrante.

Na gênese das arritmias estão em jogo a presença de substrato (infarto, fibrose, hipertrofia, anisotropia), gatilhos (extra-sístoles) e fatores moduladores (sistema nervoso autônomo, eletrólitos, isquemia).

RELEVÂNCIA CLÍNICA

As arritmias cardíacas podem ser causadas por distúrbios da geração ou da condução do impulso cardíaco ou, ainda, pela combinação de ambos os mecanismos. A elucidação desses mecanismos contribuiu significativamente para que a eletrofisiologia clínica evoluísse do diagnóstico ao tratamento das arritmias. Várias formas de taquiarritmias têm sido elucidadas e tratadas à luz da eletrofisiologia e da estimulação cardíaca artificial. A compreensão dos mecanismos fundamentais das arritmias cardíacas tem possibilitado o desenvolvimento de terapias eficazes e seguras para uma ampla gama de arritmias, tanto através do manuseio do arsenal farmacológico como de técnicas sofisticadas e implantes de marca-passos e desfibriladores ^{33,34}. Os marca-passos anti-taquicardia (tanto atrial como ventricular),

hoje também incorporados aos desfibriladores implantáveis,³⁷ fundamentam-se nos conceitos dos circuitos reentrantes.

O tecido do sistema de condução cardíaco é tão vulnerável quanto os miócitos ou o interstício, tendo alteradas as propriedades de condução em resposta às diversas agressões como inflamações, fibrose, etc... Um retardo na condução pode levar ao bloqueio de ramo. O bloqueio do ramo esquerdo é preditor de morte súbita e um achado comum em pacientes com insuficiência cardíaca. Sua ocorrência também afeta a mecânica contrátil no ciclo cardíaco, o que se reflete na ativação e contração ventricular, gerando a não sincronia da contração interventricular, retardo na abertura e fechamento da válvula mitral e da aórtica e disfunção diastólica. Como resultado das anomalias mecânicas acontece alterações hemodinâmicas que incluem queda da fração de ejeção, do débito cardíaco e da pressão de pulso. Também se observa movimento não sincrônico do septo interventricular, ou assincronismo na contração do septo interventricular, aumento de volume do ventrículo esquerdo e insuficiência mitral²³.

2. Biópsia Miocárdica – desde 1.980 a biópsia endomiocárdica tem mostrado ser um método de identificação de processo inflamatório miocárdico em pessoas vivas. No entanto, os resultados das biópsias são extremamente variáveis, o que se deve provavelmente a numerosos fatores como a maior incidência de miocardite em crianças, causando muitas vezes um viés de seleção; critérios diagnósticos diferentes entre os centros realizadores do procedimento e baixa sensibilidade do método para doença inflamatória³⁷. Tem sido usada a técnica de PCR para ajudar na detecção de antígenos virais em tecidos miocárdicos de pacientes com cardiomiopatia dilatada. Estudos têm revelado uma associação entre antígeno viral e cardiomiopatia dilatada, no entanto a proporção de resultados negativos é muito grande. Os resultados são

influenciados por fatores como contaminação no próprio laboratório e escolha de controles diferentes. Também ainda não está claro se os casos de cardiomiopatia dilatada com PCR positiva realmente representam miocardite aguda ou fragmentos virais de infecções anteriores.

Até o presente momento não foi comprovada a eficácia de nenhuma terapia específica para miocardite por adenovírus ou enterovírus. A fibroelastose endocárdica, que era a maior causa de cardiomiopatia dilatada em jovens, praticamente desapareceu no início da década de 80, com o advento da vacina específica contra o vírus da parotidite epidêmica ⁴¹.

Tratamento:

O transplante cardíaco é a terapia indicada para a cardiomiopatia dilatada na infância de evolução inadequada apesar da terapêutica clínica otimizada instituída. Uma minoria dos pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada apresenta cura espontânea, sendo imprevisível qual o paciente que evoluirá favoravelmente. A evolução clínica pode ser fulminante, lenta ou permanecer inalterada por muito tempo. A terapia medicamentosa, utilizando uma combinação de drogas, pode melhorar bastante o quadro clínico, porém aqueles pacientes que não respondem à medicação e apresentam sinais e sintomas de gravidade devem ser considerados para transplante cardíaco. Existem fatores limitantes como a falta de doadores compatíveis, complicações de rejeição e relacionadas à imunossupressão prolongada em crianças ²³.

O resultado do tratamento da cardiomiopatia dilatada em criança contrasta com o sucesso do tratamento das cardiopatias congênitas ⁴⁷. Mesmo com o melhor que se pode oferecer em termos de terapêutica moderna, o que inclui além de

medicamentos, terapia de ressincronização, a insuficiência cardíaca ainda traz uma taxa de mortalidade alta.

A procura de um tratamento melhor é o maior desafio para a cardiologia. Embora a insuficiência cardíaca seja comum, fatal e não exista tratamento eficaz, pelo menos nos adultos com fração de ejeção baixa, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina e os beta-bloqueadores são essenciais no tratamento, modificando a história natural da doença, melhorando os sintomas, reduzindo internações e melhorando a taxa de sobrevida.

Em alguns pacientes com sintomas graves e persistentes e QRS alargado no ECG, a terapia de ressincronização cardíaca também diminui a mortalidade e a morbidade. Cardioversores e desfibriladores implantáveis melhoram a sobrevida, porém a relação custo-benefício ainda é discutida. Para pacientes com sintomas persistentes, bloqueadores dos receptores da angiotensina e antagonistas da aldosterona trazem benefícios adicionais. Atualmente se prefere estes medicamentos à digoxina, embora esta droga possa ainda ser útil no estágio inicial em pacientes com fibrilação atrial ⁴⁸.

Em contraste com a bibliografia em adulto, um artigo nacional relata a experiência com adolescentes os quais parecem tolerar bem o estado de insuficiência cardíaca crônica, e, uma vez adaptados a todo arsenal terapêutico, restrição hídrica e limitação física, eles poderiam aguardar o transplante por um período maior que o dos adultos. Além disso, também conclui que a terapêutica da cardiomiopatia dilatada no jovem é semelhante à do adulto, mas ainda faltam ensaios clínicos envolvendo este grupo de pacientes para que se possam definir as diretrizes do manejo da insuficiência cardíaca congestiva na criança e no jovem ⁴⁹.

Em um estudo para determinar se havia identificadores na apresentação de pacientes com insuficiência cardíaca que pudessem prever quais pacientes vão recuperar a função cardíaca e quais vão requerer transplante cardíaco ou evoluir para morte, a análise multivariada não identificou variáveis preditoras de um retorno à função sistólica normal. Função sistólica mais elevada na apresentação foi associada com pequeno decréscimo no risco de morte ou necessidade de transplante. A capacidade limitada de doadores para transplante cardíaco e o potencial para recuperação da disfunção ventricular esquerda tornam de importância crítica a avaliação risco-benefício da indicação de um transplante cardíaco na população pediátrica⁵⁰.

Além do transplante cardíaco, outras terapias como suplementação de componentes metabólicos⁵¹, inibidores da enzima de conversão da angiotensina⁵², e mais recentemente beta-bloqueadores⁵³ tem sido utilizados como terapia, o que também pode afetar o prognóstico ou interferir no desempenho do ventrículo esquerdo.

O transplante cardíaco pediátrico é uma terapia tempo limitada, com uma expectativa média de 13 anos de sobrevida⁵⁴. Além disso, doadores de órgãos pediátricos, especialmente para receptores pequenos, abaixo de 1 ano, são raros, e um número significativo de receptores pediátricos em potencial morrem antes de receber um órgão⁵⁵.

Prognóstico:

História de doença viral nos 3 meses que precederam a abertura do quadro de insuficiência cardíaca pode ser marcador de bom prognóstico, segundo alguns autores²³. Entretanto, esta observação não é compartilhada em outras séries⁹.

Quando não se detecta a etiologia da cardiomiopatia dilatada, o prognóstico depende da gravidade da disfunção miocárdica, da evolução após um ano, do ajuste da terapia e da disponibilidade de transplante cardíaco ²³. A disponibilidade de aparelhagem médica sofisticada até agora não alterou a taxa de mortalidade ou necessidade de transplante nessas crianças ⁵⁶.

São preditores de morte citados na literatura a queda da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, a elevação da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo e o índice cardiorácico (ICT). Outros possíveis fatores prognósticos incluem idade na época da apresentação clínica, sendo considerado por alguns autores como mais favorável para menores de 1 ou 2 anos, porém esta observação não é compartilhada por outros autores ⁹, arritmias sintomáticas e episódios tromboembólicos ²³. Pode ocorrer morte súbita mesmo depois que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo retorna ao normal. Secundárias à dispersão da condução normal através de tecido miocárdico não homogêneo podem ocorrer arritmias ventriculares de repetição. O risco de morte súbita em portadores de insuficiência cardíaca é de 6 a 9 vezes maior que na população adulta normal ⁵⁷.

Realizar transplante cardíaco na população pediátrica é decisão difícil pela possibilidade de melhora espontânea ou eventual resolução da dilatação e da disfunção ventricular esquerda ^{58,59}.

Embora tenha havido progresso na compreensão das múltiplas causas que levam a cardiomiopatia dilatada na infância (infecções, erros de metabolismo, mutações de proteína miocárdica), o prognóstico da cardiomiopatia dilatada na infância e na adolescência continua reservado, com relato de uma taxa de sobrevivência inferior a 64% em 5 anos ⁶⁰⁻⁶³. Na área de Saint Louis, a taxa de sobrevivência após 20 anos da apresentação do diagnóstico de cardiomiopatia dilatada foi de apenas 50%

⁶⁴. Estes resultados levam algumas instituições a considerarem recomendar o transplante cardíaco precocemente na população pediátrica com cardiomiopatia dilatada ^{62,63}.

Relembrando o dito anteriormente, alguns destes pacientes regridem o quadro clínico espontaneamente, outros evoluem bem, assintomáticos, porém requerendo medicação otimizada para controlar a IC, outros evoluem mal apesar de toda a terapêutica clínica instituída, chegando ao ponto de se tornarem candidatos ao transplante cardíaco e, infelizmente, alguns falecem. A evolução que será trilhada pelo paciente continua sendo uma incógnita no momento da apresentação clínica.

Questionam-se quais parâmetros, isolados ou combinados em forma de um escore de risco, poderiam apontar para um prognóstico e orientar a conduta médica a curto, médio e longo prazo.

Será a medida do índice cardiotorácico um parâmetro sensível na fase aguda da doença? A fração de ejeção do ventrículo esquerdo tem um papel fundamental no prognóstico ou é mais importante o tamanho das cavidades e seus respectivos volumes ou as alterações funcionais valvulares? A evolução da classe funcional pela *New York Heart Association* (NYHA) a partir do momento de internação e da medicação instituída aponta para uma previsão de evolução? Que contribuição o eletrocardiograma de 12 derivações pode dar? As alterações eletrocardiográficas que apontam para a sobrecarga das quatro cavidades são importantes no prognóstico ou apenas aquelas relacionadas às arritmias são relevantes?

Recentemente Azevedo et al realizaram análise multivariada da evolução de 142 crianças e adolescentes portadoras de Cardiomiopatia Dilatada, tendo ocorrido 36 óbitos (25,3%) ⁹. Os parâmetros marcadores independentes de óbito foram: classe funcional IV pelos critérios da NYHA na apresentação, o maior índice cardiotorácico

observado na evolução, a presença de insuficiência mitral moderada a grave, a pior fração de ejeção do ventrículo esquerdo observada pelo método de Simpson e a presença de arritmia ventricular ⁹. A partir desta observação propuseram um escore prognóstico de risco para cardiomiopatia dilatada utilizando estes cinco parâmetros oriundos do exame clínico e dos exames complementares ^{10,66}.

Considerando-se, após vasta revisão da literatura internacional, que não existe um consenso acerca dos preditores de mortalidade em cardiomiopatia dilatada na infância e adolescência, Azevedo et al ⁹ fizeram um estudo retrospectivo analisando 142 prontuários pediátricos de pacientes que foram atendidos no INC ao longo de 22 anos, entre 1982 e 2004, dos quais 36 vieram a falecer; no intuito de detectar quais parâmetros seriam indicativos de mau prognóstico e mereceriam portanto um olhar especial tendo em vista o elevado risco de morte.

Foram analisados a evolução clínica, o eletrocardiograma, a radiografia de tórax e o ecocardiograma destes pacientes e detectados possíveis fatores de risco que foram então submetidos à análise estatística.

As variáveis dicotômicas foram avaliadas pelo teste do qui-quadrado com cálculo do intervalo de confiança de 95%. As variáveis contínuas foram expressas como média e desvio-padrão e analisadas pelo teste T de Student.

Foi então elaborada uma curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) com o intuito de estabelecer pontos de corte das variáveis contínuas.

Revido conceitos de estatística podemos lembrar que a curva ROC foi desenvolvida por engenheiros elétricos e engenheiros de sistemas de radar durante a Segunda Guerra Mundial para detectar objetos inimigos em campos de batalha, também conhecida como teoria de detecção de sinais.

A Curva ROC permite correlacionar sensibilidade (capacidade de identificar corretamente quem realmente é doente) com especificidade (capacidade de identificar corretamente quem realmente não é doente) em um teste que use uma variável contínua e um desfecho dicotômico. Ela facilita o entendimento entre a relação da sensibilidade e a especificidade de um teste diagnóstico quantitativo ao longo de valores contínuos de ponto de corte.

Para construir uma curva ROC traça-se um diagrama que represente a sensibilidade em função da proporção de falsos positivos (1 - especificidade) para um conjunto de valores de ponto de corte. Para cada ponto de corte são calculados valores de sensibilidade e especificidade, que podem então serem dispostos em um gráfico que apresenta no eixo das ordenadas os valores de sensibilidade e nas abscissas o complemento da especificidade, ou seja, o valor (1- especificidade).

Neste tipo de curva observa-se que um aumento da sensibilidade de um teste diagnóstico acarreta um aumento do número de falsos positivos (1 - especificidade). As Curvas ROC permitem assim determinar qual o melhor teste diagnóstico a partir da avaliação de qual o melhor ponto de corte para a variável contínua.

Uma curva ROC demonstra várias coisas: o equilíbrio entre sensibilidade e especificidade (um aumento na sensibilidade será acompanhado por uma diminuição na especificidade); quanto mais perto da curva segue a fronteira do lado esquerdo e depois o limite superior do espaço de ROC, mais preciso o teste; a área sob a curva (AUC) é uma medida de precisão do texto. A área sob a curva ROC quantifica a capacidade global do teste para discriminar entre os indivíduos com a doença e aqueles sem a doença. Um teste perfeito (aquele que tem zero de falsos positivos e zero de falsos negativos) tem uma área de 1,00. ⁶⁷⁻⁶⁹

Retomando o trabalho original de Azevedo, a sobrevida foi analisada pelo método de Kaplan-Meier. Utilizou-se a análise e Cox para predizer a associação entre variáveis clínicas e morte. As variáveis que poderiam predizer prognóstico reservado na análise univariada ($p=0,1$) foram divididas em grupos e analisadas segundo o modelo de regressão de Cox para determinar preditores independentes de morte. Todos os valores encontrados com alfa menor que 0,05 foram considerados significativos.

O ICT máximo atingido foi significativamente menor no grupo sobrevivente, bem como o ICT médio. O ponto de corte para o ICT Max foi de 0,69, com sensibilidade de 91,7%, especificidade de 65,1% e área sobre a curva de 0,848. A medida do ICT é muito simples de se obter e mostrou ser o método com maior poder de prever a morte nesta coorte. A FEVE média foi maior no grupo sobrevivente e naqueles com mais de 3 meses de evolução. Para a FEVE foi encontrado um ponto de corte de 0,32 com sensibilidade de 73,3%, especificidade de 68,6% e área sobre a curva de 0,752. A análise de Cox mostrou que a FEVE reduzida foi preditor independente de morte. As análises tanto univariadas quanto multivariadas mostraram que as arritmias ventriculares indicaram um pior prognóstico.

A análise univariada apontou como preditores de morte: a classe funcional IV da NYHA na apresentação ($p=0,0001$), o índice cardiotorácico aumentado ($p=0,0001$), a presença de arritmias ventriculares ($p=0,0148$), a presença de insuficiência mitral graus III e IV ($p=0,00266$) e a fração de ejeção do VE ($p=0,0266$).

A análise multivariada apontou como preditores independentes de morte: o índice cardiotorácico máximo aumentado ($p=0,00001$), a fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($p=0,0013$), a presença de insuficiência mitral graus III e IV

($p=0,0017$), a classe funcional IV da NYHA na apresentação ($p=0,0028$) e a presença de arritmias ventriculares ($p=0,0253$).

Propuseram então baseados nestes resultados que fossem usados dados clínicos e de exames complementares não invasivos, de fácil obtenção à beira do leito, que sob a forma de um score, dependendo da pontuação alcançada, pudesse ser utilizado como um divisor de águas entre aqueles de menor e de maior risco de morte, sendo então estes últimos vistos como possíveis candidatos para transplante cardíaco. O score proposto certamente é válido na população pediátrica portadora de cardiomiopatia dilatada estudada. Todavia, questiona-se se o mesmo score seria válido em outra população portadora da mesma doença ou portadora de miocardite. Para responder esta questão é necessário realizar a validação do score prognóstico.

OBJETIVO:

Validar o escore prognóstico proposto por Azevedo et al.⁹

METODOLOGIA:

1. Estudo de Validação

Trata-se de um estudo de casos, série histórica, no qual se analisa os registros contidos nos prontuários médicos de pacientes pediátricos não consecutivos com miocardite e cardiomiopatia dilatada acompanhados no Instituto Nacional de Cardiologia (INC) e cujo diagnóstico ocorreu entre 1.990 e 2.008. Foram revistos no total 54 prontuários que tinham dados adequados à validação. É importante realçar que estes 54 pacientes, apesar de ser da mesma instituição, não fizeram parte do estudo que elaborou o escore prognóstico que se deseja validar.

2. Casuística

Trata-se de uma amostra de conveniência de prontuários de pacientes com idades entre 0 e 18 anos portadores de miocardite ou cardiomiopatia dilatada de ambos os sexos. Estes prontuários médicos fazem parte do arquivo geral do INC. O levantamento geral dos dados foi feito pela própria pesquisadora.

Foram considerados critérios de inclusão: pacientes com diagnóstico clínico de miocardite ou cardiomiopatia dilatada que apresentavam cardiomegalia associada à IC e um ventrículo esquerdo não obstruído, dilatado e com redução de sua contratilidade visualizada ao ecocardiograma. Foram considerados critérios de exclusão os pacientes portadores de outras cardiopatias tais como: cardiopatias congênitas, entre elas a origem anômala das artérias coronárias, doença de Kawasaki, cardiomiopatia arritmogênica do VD, lesão isquêmica por asfixia neonatal ou após ressuscitação cardiorrespiratória, história de uso de droga antineoplásica, erro inato do metabolismo como a doença de Pompe, arritmias primárias, defeitos orovalvulares congênitos ou

por doença reumática, hipertensão arterial, Doença de Chagas e miocardite diftérica. Excluídas também qualquer outra doença crônica diagnosticada previamente, incluindo talassemia, anemia falciforme, hipertireoidismo e hipotireoidismo congênito.

3. Variáveis estudadas e qualidade da informação

As variáveis relacionadas aos desfechos e exposição foram obtidas através dos dados contidos nos prontuários e coletados e armazenados no aplicativo *Access* do *Microsoft Office* através de instrumento desenvolvido pelos pesquisadores.

3.1. Sexo (M ou F) e idade (em anos de vida completos) ao diagnóstico.

3.2. História prévia de doença viral nos últimos três meses antes do diagnóstico.

3.3. Tipo de desfecho: sobrevivência ou óbito.

3.4. Classe funcional na apresentação pelos critérios da NYHA.

3.5. Índice cardiotorácico (ICT) na apresentação e ICT máximo durante a evolução.

3.6. Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) na apresentação e FEVE mínima durante a evolução.

3.7. Presença de insuficiência mitral moderada a grave.

3.8. Presença de arritmia ventricular durante a evolução.

4. Análise

A análise estatística foi desenvolvida no programa Statistica versão 8.0 da Statsoft Inc e no programa livre R, versão 2.10.1. Os dados descritivos são expressos em média±DP ou mediana e seus quartis. Nas variáveis contínuas foi utilizado o teste t de Student ou de Mann-Whitney U ou ANOVA como o adequado em cada situação,

e nas dicotômicas o teste exato de Fisher. Foi construída uma curva ROC a partir dos valores de escore obtidos por cada paciente e confrontada com a curva ROC do escore original através do teste de comparação de curvas ROC. Foi utilizado um valor de $\alpha=0,05$.

A SPECTOS ÉTICOS:

Por tratar-se de estudo observacional, revisando dados de prontuários, a nossa pesquisa foi considerada de muito baixo risco aos pacientes e seus familiares. Não foram realizados quaisquer procedimentos. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do INC, credenciado junto à Comissão Nacional de Ética em pesquisa tendo recebido o número 0254/21.09.2009.

RESULTADOS:

1. Características demográficas do grupo validação:

A amostra analisada no presente estudo no grupo validação é composta de 54 crianças e adolescentes, com as características demográficas resumidas nas tabelas 1 e

2. Em relação ao sexo, 34 (63,0%) eram do sexo feminino e em relação à cor da pele 34 (63%) eram pardos ou negros.

Tabela 1 - Características demográficas e/ou patológicas das variáveis dicotômicas do grupo validação.

	Presente		Ausente	
	n	%	n	%
Idade <2anos	37	68,5	17	31,5
Miocardite	28	51,8	26	48,2
IM moderada/grave	22	40,7	32	59,3
CF IV (NYHA)	21	38,9	33	61,1
Arritmia ventricular	6	11,1	48	88,9

Tabela 2 - Características demográficas e/ou patológicas das variáveis contínuas do grupo validação.

	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Quartil 25	Quartil 75	DP
ICT máximo	42	0,690	0,715	0,430	0,820	0,650	0,740	0,08
Pior FEVE	38	0,437	0,435	0,070	0,780	0,240	0,670	0,22
Total_Pontos Escore	54	2,796	2,500	0,000	7,000	0,000	5,000	2,41
Idade (anos)	54	2,554	0,683	0,054	16,907	0,380	2,724	3,88
T evol. (m)	54	41,000	17,215	0,000	241,248	4,731	57,987	51,94
NYHA inicial	54	3,092	3,000	1,000	4,000	3,000	4,000	0,89
NYHA evol.	54	2,351	2,000	1,000	4,000	1,000	4,000	1,21

Observação: dos 54 prontuários examinados apenas foram encontrados os dados necessários à análise de 42 do total de 54 para o ICT e de 38 do total de 54 para a FEVE por falta dos exames ou de anotações referentes aos mesmos nos prontuários.

2. Comparação entre o grupo validação e o grupo escore:

Comparando as duas amostras utilizadas se pode observar que elas são homogêneas com exceção da classe funcional IV que esteve mais presente na amostra original (tabelas 3 e 4).

Tabela 3 - Comparação das características demográficas e/ou patológicas das variáveis dicotômicas entre o grupo validação e o grupo escore.

	Validação		Escore		p
	n	%	n	%	
Idade <2anos	37	68,5	100	70,4	0,79
Sexo Feminino	34	63,0	80	56,3	0,25
Cor parda/negra	34	63,0	75	52,8	0,20
Miocardite	28	51,9	61	43,0	0,26
Óbito	13	26,0	37	26,1	0,78
IM mod/grave	22	40,7	53	37,3	0,66
Arritmia ventricular	6	11,1	23	16,2	0,37
CF IV	21	38,9	83	58,4	0,014

Tabela 4 - Comparação das características demográficas e/ou patológicas das variáveis contínuas entre o grupo validação e o grupo escore.

	Validação			Escore			p
	n	Média	DP	n	Média	DP	
ICT máximo	42	0,69095	0,08423	142	0,67303	0,08439	0,227466
Pior FEVE	38	0,43737	0,18848	139	0,42906	0,22033	0,816926
T. Pontos Escore	54	2,79630	2,72937	142	3,24648	2,41364	0,288729
Idade (anos)	54	2,55449	3,45262	142	2,45134	3,88726	0,857035
T evol. (m)	54	41,00023	52,58690	142	49,71929	51,94267	0,299389
NYHA inicial	54	3,09259	0,93693	142	3,33803	0,89587	0,098929
NYHA evol.	54	2,35185	1,24318	142	2,39437	1,21558	0,829840

3. Análise dos possíveis marcadores de óbito no grupo validação:

Em relação aos marcadores de óbito no grupo validação se pode observar que todos os utilizados na elaboração do escore foram significativos, exceto a presença de arritmia ventricular que ficou próxima à significância ($p=0,11$) (tabelas 5 e 6).

Tabela 5 - Comparação das características demográficas e/ou patológicas das variáveis dicotômicas no grupo validação entre sobreviventes e falecidos.

	Sobrevivente		Falecido		p
	n	%	n	%	
Idade <2anos	27	65,8	10	76,9	0,45
Sexo Feminino	27	65,8	7	53,8	0,32
Cor parda/negra	28	68,3	6	46,1	0,15
Miocardite	21	51,2	7	53,8	0,87
IM mod/grave	12	29,3	10	76,9	0,0023
Arritmia ventricular	3	7,3	3	23,1	0,11
CF IV	10	24,4	11	84,6	0,0001

Tabela 6 - Comparação das características demográficas e/ou patológicas das variáveis contínuas no grupo validação entre sobreviventes e falecidos.

	Sobrevivente			Falecido			p
	n	Média	DP	n	Média	DP	
ICT máximo	29	0,670	0,091	13	0,737	0,039	0,0143
Pior FEVE	33	0,470	0,215	5	0,222	0,099	0,0168
T. Pontos Escore	41	2,024	2,091	13	5,230	1,641	<0,0001
Idade (anos)	41	2,624	3,674	13	2,334	4,654	0,8177
T evol. (m)	41	49,682	55,902	13	13,616	20,728	0,0278
NYHA inicial	41	2,902	0,889	13	3,692	0,630	0,0005
NYHA evol.	41	1,878	0,953	13	3,846	0,555	<0,0001

4. Análise da área sob a curva ROC dos escores prognósticos:

A curva ROC do grupo escore apresenta Sensibilidade de 94,4%, Especificidade de 76,4% e Área sob a curva de $0,881 \pm 0,028$ e a do grupo validação apresenta Sensibilidade de 84,6%, Especificidade de 75,6% e Área sob a curva de $0,871 \pm 0,049$.

Na figura 1 podemos observar as duas curvas ROC sobrepostas e se pode apreciar que elas são muito próximas. Na figura 2 podemos observar o cálculo da concordância entre as curvas ROC ($p=0,7713$), comprovando que as curvas são equivalentes.

Neste ponto cabe o comentário de que no teste de concordância entre as curvas ROC, o valor de $p=1,00$ significa concordância perfeita entre as curvas, o valor de p entre 0,10 e 0,99 significa concordância entre as curvas em variados graus, o valor de p maior que 0,05 e menor que 0,10, concordância questionável e menor que 0,05 não haver concordância. Portanto, o valor de $p=0,7713$ demonstra um alto grau de concordância entre as curvas ROC.

Figura 1 - Comparação entre as duas curvas ROC sobrepostas.

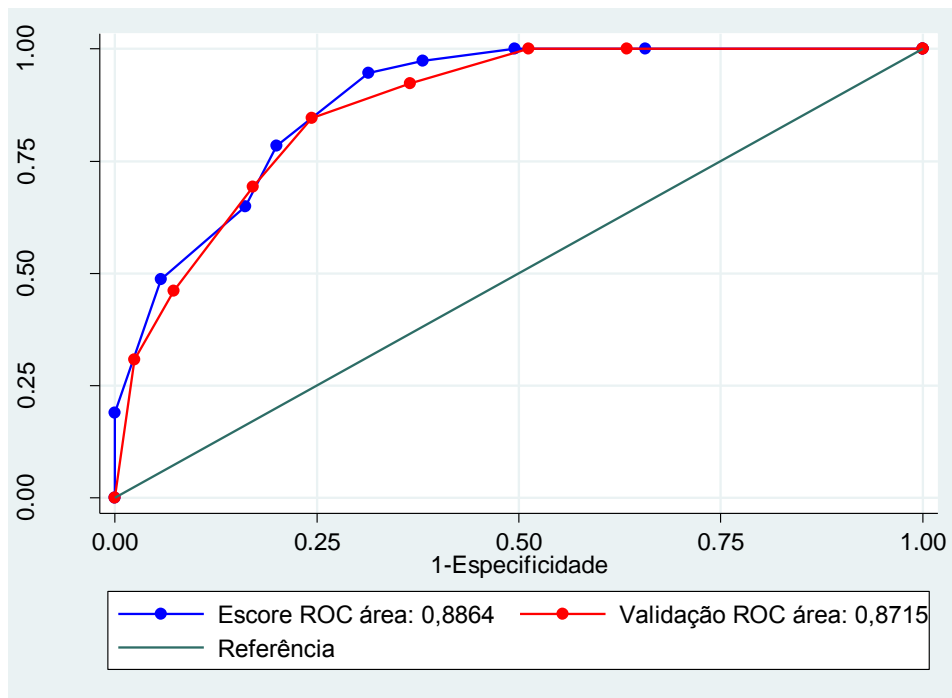
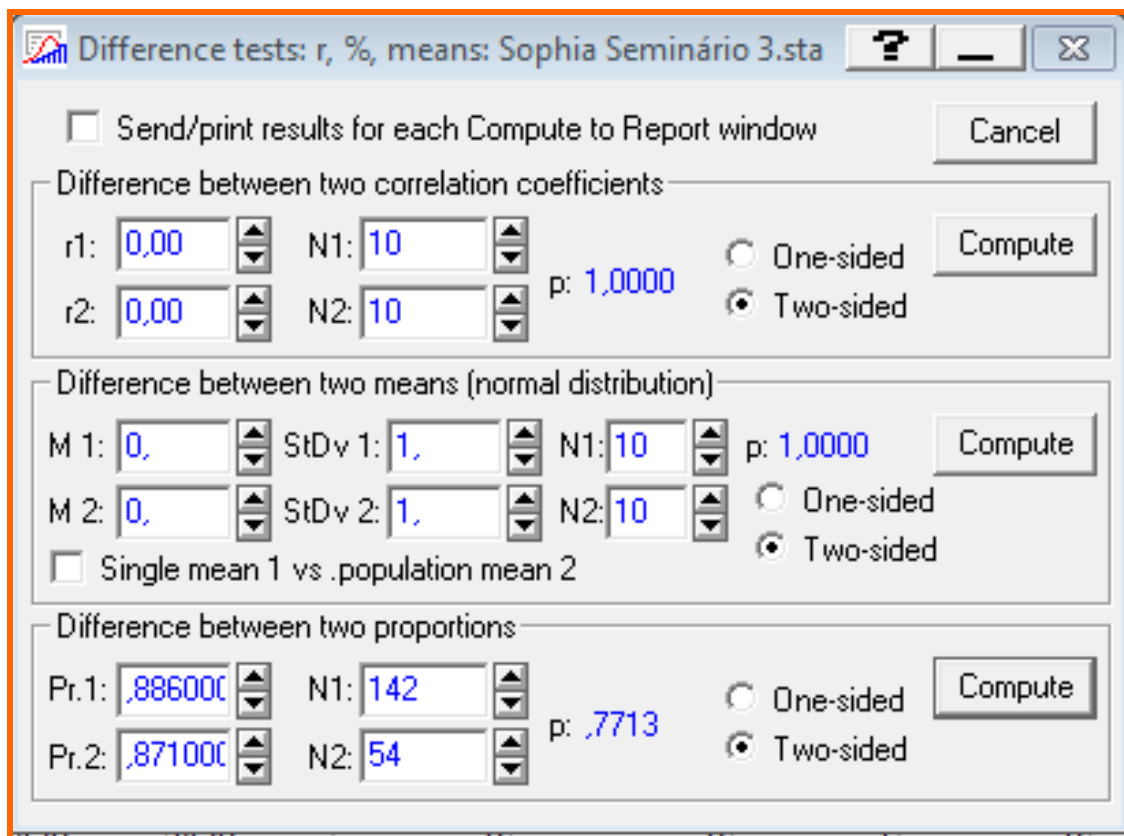


Figura 2 - Teste de proporção entre duas curvas ROC de populações diferentes apresenta um valor de p de 0,7713 demonstrando a sua equivalência.



D I SCUSSÃO:

O Instituto Nacional de Cardiologia é um centro de referência terciário que concentra o acompanhamento da maioria das crianças com cardiomiopatia dilatada no Estado do Rio de Janeiro. Talvez por esta razão, as crianças que aqui chegam já se encontrem em estado avançado da doença e o perfil possa revelar tanto no estudo atual, como no prévio aqui realizado, uma maior gravidade dos casos do que a observada em outros centros não terciários ou de países em fase mais avançada de desenvolvimento.

A seguir serão abordados os aspectos nesta casuística e os encontrados na literatura acerca das principais características envolvidas no diagnóstico, tratamento e prognóstico da cardiomiopatia dilatada em crianças e adolescentes.

Epidemiologia e aspectos demográficos:

O último censo nacional realizado em 2.000 estimou a população do Estado do Rio de Janeiro em 14,4 milhões de pessoas, sendo 3,6 milhões menores de 15 anos de idade. A incidência de cardiomiopatia dilatada foi de 6,4 novos casos por ano ou 0,39 por 100.000 crianças. A incidência de novos casos por ano é semelhante à encontrada na Finlândia ⁷². Isto pode refletir a grande susceptibilidade às doenças virais nesta coorte, bem como na de Griffin et al e Burch et al ^{59,71}.

No Paquistão ocorre uma alta incidência de cardiomiopatia dilatada na população pediátrica com alta mortalidade. É especulado que os pacientes não são conduzidos ao hospital no devido momento porque a maioria apresenta inicialmente dispnéia e palidez, sendo eles tratados para infecções das vias aéreas inferiores ou para anemia, em centros de atenção primária à saúde ⁷². Entretanto, esta especulação

não é compartilhada por outros autores ^{58,73}. Ainda em relação ao Paquistão ⁷², a maioria dos casos surge no inverno e no início da primavera, o que é consistente com um estudo feito em Lahore por Sadiq M et al que afirmam haver um padrão sazonal para a doença, com predomínio no início da primavera e no inverno ⁷⁴.

Quanto à idade, neste estudo a maioria dos pacientes apresentou sintomas antes dos 2 anos de idade, como aconteceu em estudo prévio realizado no mesmo centro em população semelhante ⁷⁵. Parece que os pacientes mais jovens são mais suscetíveis às infecções virais em relação aos mais velhos e que elas são o substrato fisiopatológico para o desenvolvimento de miocardite clinicamente detectável ou não e cardiomiopatia dilatada futura. A idade média de apresentação dos pacientes deste estudo foi de 2,62 anos, o que está de acordo com a maioria das séries publicadas ^{62,71,76-80} e em desacordo com poucas outras séries ^{59,70}.

Como nesta coorte a idade, o gênero, a cor da pele e o diagnóstico de miocardite não foram diferentes dos encontrados na coorte que foi utilizada na formulação do escore prognóstico, por isso acredita-se que não houve viés de seleção.

A maioria dos pacientes que evoluíram para óbito tiveram menor tempo de evolução, morrendo nos 2 primeiros anos da doença. Neste grupo o ICT foi maior, a fração de ejeção do VE menor e conseqüentemente o número total de pontos do escore maior.

A insuficiência cardíaca devida à cardiomiopatia dilatada continua sendo a primeira causa de transplante cardíaco em crianças acima de 1 ano de idade. A idade menor que 2 anos tem sido apontada como um fator de bom prognóstico na evolução da cardiomiopatia dilatada por alguns autores ^{45,54} enquanto a idade acima de 2 anos e os adolescentes foram considerados por outros um fator de risco para morte ou transplante ⁴⁴. Idade acima de 2 anos foi considerada por Burch como preditor de

evento adverso ⁶³. Questiona-se se este achado poderia ser atribuído à imaturidade do sistema imunológico que seria ainda incapaz de produzir grande quantidade de anticorpos responsáveis pela reação inflamatória persistente e esta acabaria por deteriorar a função cardíaca.

A idade na apresentação não influenciou na sobrevida nesta série analisada, assim como o observado por outros autores ^{61,64,81,82}. Entretanto, Arola et al ⁷⁰ encontraram maior mortalidade em pacientes com fibroelastose endocárdica, nos menores de 1 ano de idade e nos adolescentes, em contraposição ao achado de um estudo realizado em Karachi no Paquistão que demonstrou que doenças cardíacas adquiridas são mais comuns após os 6 anos de idade e menos comuns no primeiro ano de vida ⁸³. Vale ressaltar que a fibroelastose endocárdica fez parte do nosso critério de exclusão. Tanto quanto à etnia como quanto ao gênero, nesta casuística tais fatores não influenciaram na sobrevivência, observação compartilhada pela maioria dos autores ^{36,61,62,70,71,73,76,77,82,42-86}. Todavia, Arola et al ⁷⁰ encontraram em sua série uma maior mortalidade nos adolescentes masculinos.

Telerradiografia de Tórax:

Quanto à telerradiografia de tórax o ICT no acompanhamento longitudinal de crianças com cardiomiopatia dilatada foi preditor de mal prognóstico, mortalidade e provável necessidade de transplante. Em outro estudo realizado no Paquistão ⁸⁷ a telerradiografia de tórax revelou cardiomegalia importante em cerca de 70%, enquanto o restante das crianças apresentava cardiomegalia leve a moderada e neste subgrupo encontrou-se hipofluxo pulmonar comumente, ao passo que o edema pulmonar foi raro.

No trabalho de Azevedo et al ⁹ a maioria das crianças apresentou cardiomegalia, o que é uma característica da cardiomiopatia dilatada, além de

congestão pulmonar, que é secundária à disfunção diastólica do VE, agravada pela insuficiência mitral, e este parâmetro pôde predizer a morte. O achado de maior ICT no grupo mortalidade em relação ao sobrevivente chama a atenção para a necessidade de observação e acompanhamento do aumento progressivo do ICT durante a evolução, apontando mal prognóstico.

A cardiomegalia tem sido relatada em mais de 75% das séries de estudos, variando de acordo com a gravidade da população estudada ^{73,88}. Azevedo et al encontraram no grupo original a congestão pulmonar em 90% dos pacientes que faleceram. O ICT máximo alcançado tanto no trabalho original como no grupo da validação foi inferior no grupo sobrevivente em relação ao falecido. O valor de corte foi de 0,69, acima do qual o risco de morte foi maior. A medida do índice ICT é muito fácil de obter e foi o método mais poderoso para predizer a morte na série de Azevedo et al ⁹ e outras séries nas quais o ICT na apresentação de 0,65 predisse o óbito ⁶². Azevedo et al ⁹ encontraram ICT mais baixo no sub-grupo de miocardite, o que pode ter sido devido ao fato de que com uma evolução mais rápida não ter havido tempo suficiente para os mecanismos compensatórios atuarem a ponto do coração dilatar.

Eletrocardiograma de 12 derivações e ambulatorial de 24h:

Quanto ao ECG, foi publicado um estudo onde foi feita a monitorização eletrocardiográfica ambulatorial de 24 horas em 21 de um total de 63 pacientes (33%) e foi encontrada taquicardia ventricular não sustentada em 4 pacientes, 3 dos quais morreram subitamente. Estes últimos autores concluem que existe risco persistente de morte súbita mesmo naquelas crianças em que as dimensões cardíacas permanecem normais ⁵⁹. Em uma publicação paquistanesa 100% dos casos estudados de

cardiomiopatia dilatada na infância apresentaram taquicardia e 37% baixa voltagem do QRS e alterações do segmento ST-T ⁸⁷.

A literatura sobre morte súbita em criança portadora de cardiomiopatia dilatada idiopática relata que o prognóstico de crianças portadoras de tal enfermidade é reservado, com uma taxa de mortalidade em 5 anos que varia de 14% a 50%, quer seja por arritmia ou falência de bomba. Em recente estudo, Dimas et al observaram arritmias ventriculares ou supraventriculares em 21 pacientes dos 85 pacientes acompanhados. Entretanto, apenas 1 faleceu de morte súbita, o que contra-indicou o uso de rotina de cardiodesfibrilador implantável para prevenção de morte súbita em crianças com o diagnóstico de cardiomiopatia dilatada ⁶⁵.

Em relação aos achados eletrocardiográficos, a análise multivariada feita por Azevedo et al encontrou sobrecarga atrial direita como marcadora de morte apenas no grupo original do score. Esses achados foram encontrados em 5% dos casos vistos por Ciszewski et al ⁸⁰. Akutsu et al ⁸⁹ demonstraram que as alterações do nóculo sino-atrial foram preditoras independentes de recorrência da taquicardia e da fibrilação ventricular nos pacientes com história prévia dessas arritmias e concluíram que a cintilografia com I 131 – MIBG pode ser uma boa opção para o rastreamento de pacientes com alto risco de morte súbita.

Na série de Azevedo et al ⁹ tanto a análise univariada como a multivariada demonstraram que as arritmias ventriculares indicam pior prognóstico. A esse respeito Nogueira et al ⁸⁰ também encontraram maior frequência de arritmias ventriculares no grupo que foi a óbito, enquanto Griffin et al ⁷¹ acharam de mau prognóstico a associação de arritmias supraventriculares e ventriculares. A frequência cardíaca média foi mais elevada naqueles pacientes que morreram, estando de acordo com a literatura ⁹.

A indicação de marca-passo e desfibrilador na criança é controversa. Em adultos com fração de ejeção do VE menor que 35% já se recomenda a implantação do dispositivo. Em linha com as diretrizes da sociedade norte-americana de cardiologia, o implante de marca-passo e desfibrilador são indicados nessa população pelo alto risco de morte súbita. Segundo a portaria ⁹⁰ que estabelece as Diretrizes para Avaliação e Tratamento de Pacientes com Insuficiência Cardíaca, Estimulação Cardíaca Artificial e Indicações para o Implante de Ressincronizadores Cardíacos (Marca-passos Multi-Sítio) no Brasil, a presença de cardiomiopatia dilatada grave estabelece, não somente risco de morte súbita por arritmias ventriculares, mas também aspectos de maior morbidade que limitam a qualidade de vida e aumentam as chances de morte cardíaca. Nos casos de cardiomiopatia dilatada com insuficiência cardíaca grave e bloqueio intraventricular (QRS maior ou igual a 130ms), diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo maior ou igual a 55mm e fração de ejeção do VE menor ou igual a 35%, em condições clínicas estáveis nos últimos dois meses sob tratamento medicamentoso otimizado; está indicada e já bem estabelecida a Estimulação Biventricular.

De fato, a análise epidemiológica dos principais ensaios clínicos de prevenção primária ou secundária de morte súbita aponta a importância da disfunção ventricular e do grau de insuficiência cardíaca.

Por outro lado, estudos sobre ressincronização cardíaca, demonstraram o papel da arritmia ventricular como preditor de morte. Tais evidências clínicas estabelecem que o Cardiodesfibrilador Implantável (CDI) e a estimulação multi-sítio desempenham funções sinérgicas para redução de mortalidade e melhora da qualidade de vida. O cardioversor e desfibrilador automático implantável (CDI) é a terapêutica

mais efetiva no adulto para evitar a morte súbita em pacientes com taquiarritmias ventriculares. Várias séries clínicas e os ensaios prospectivos randomizados concluídos (AVID, MADIT, MUSTT) mostraram de modo convincente que em casos selecionados o CDI é superior às drogas antiarrítmicas na redução da morte súbita cardíaca e melhora da sobrevida. Os avanços tecnológicos simplificaram o implante do CDI tornando-o parecido com o do marca-passo antibradicardia. Isso justifica o aumento dos implantes de CDI em todo o mundo. A utilização dos CDI, para manter uma relação custo/benefício apropriada, requer diretriz adequada às condições de saúde e sócio-econômicas da população. Estas recomendações são transitórias, já que o avanço tecnológico e a finalização de diversos ensaios prospectivos randomizados em curso (SCD-HeFT, MADIT II, DEFINITE, BEST+ICD, IRIS, DINAMIT) poderão expandi-las ou modificá-las. Vale lembrar que estas recomendações são comumente feitas para população adulta, não havendo até o presente momento, nenhuma indicação formal para o seu uso em crianças, a não ser em condições muito específicas que não vamos aqui considerar. A impressão é de que não acontecem estudos multicêntricos de seguimento de crianças com arritmias cardíacas, ou até a presente data não foram ainda publicados, de modo que aquilo que já é consenso em população adulta não quer dizer que possa ser extrapolado para população pediátrica.

Ecocardiograma:

É descrito na literatura que as presenças de insuficiência mitral, tricúspide e pulmonar de intensidade moderada a grave são deletérias à sobrevida. No trabalho de Azevedo et al foram encontrados como marcadores de óbito as dimensões do AE, do ventrículo esquerdo (sistólica e diastólica) e do ventrículo direito, além da relação AE/SC, a massa estimada do VE, a fração de ejeção e a percentagem de encurtamento do VE e as pressões estimadas (sistólica e diastólica) do ventrículo direito. A massa

do VE e a maior relação massa/superfície corporal foram preditores evolutivo da cardiomiopatia dilatada na infância. Ocorreu maior massa do VE no grupo de óbito. Pode-se sugerir que crianças com estes preditores ecocardiográficos de morte e que não respondem à terapêutica convencional otimizada devam ser acompanhadas de perto e consideradas para inscrição no protocolo de transplante cardíaco.

Nesta a insuficiência mitral moderada/grave e a fração de ejeção do VE foram marcadores de óbito. Alguns autores não encontraram diferença significativa na fração de ejeção do VE entre os grupos sobreviventes e falecidos ⁸⁰. Outros encontraram relação estreita entre a queda na fração de encurtamento circunferencial da fibra cardíaca e o desfecho derradeiro, porém este grupo utilizou a técnica de cintilografia com MIBG (Metaiodobenzylguanidine) ao invés de ecocardiografia ⁹¹.

Towbin diz que a fração de encurtamento padronizada do VE baixo é fator de risco para morte ou transplante subsequente ⁴⁴. Um estudo libanês com 55 crianças portadoras de cardiomiopatia dilatada avaliadas clinicamente e pelo ecocardiograma sugere que a idade mais jovem na apresentação e o escore z mais elevado da dimensão do septo interventricular e a dimensão da parede posterior do VE na diástole são preditores favoráveis de prognóstico, enquanto que o escore z da dimensão diastólica final do VE elevado está relacionado ao prognóstico desfavorável ⁹².

Os achados ecocardiográficos descritos na literatura corroboraram a impressão de que a insuficiência mitral moderada/grave tem importância no prognóstico ⁹³. Em estudo realizado no Paquistão ⁸⁷ o ecocardiograma revelou importante dilatação e hipocinesia ventricular esquerda global em quase todos os pacientes com cardiomiopatia dilatada. Outro achado importante no referido estudo foi a insuficiência mitral e tricúspide e a hipertensão pulmonar presente em 22% dos casos.

A sobrecarga atrial direita reflete a gravidade da insuficiência tricúspide e esta é secundária à hipertensão pulmonar devido à hipertensão atrial esquerda por causa da insuficiência mitral resultante da dilatação do anel mitral pelo remodelamento cardíaco que ocorre na insuficiência cardíaca ⁹. A relação átrio esquerdo/aorta foi 38,2% maior no grupo falecido e esta relação também aumentou no grupo que faleceu após 6 meses de seguimento ⁹³.

Miocardite:

Em relação ao diagnóstico presuntivo de miocardite, nesta série não houve variação significativa quanto à presença ou ausência da mesma tanto entre os grupos de comparação (escore versus validação) quanto entre o grupo sobrevivente versus falecido. O diagnóstico de certeza de miocardite é baseado em biópsia endomiocárdica, no entanto existe na literatura referência a miocardite e a cardiomiopatia dilatada como sendo as fases aguda e crônica de uma mesma doença inflamatória miocárdica, que pode ser idiopática, viral ou auto-imune ^{2,94}.

O significado prognóstico dos achados de miocardite na apresentação é mal definido e o manuseio esbarra na dificuldade em estabelecer a etiopatogenia ^{42,94-100}. Taliercio et al ⁸⁵ foram os primeiros a especular um possível efeito protetor da ocorrência de virose nos 3 meses precedentes à apresentação da cardiomiopatia dilatada. Esta observação não é confirmada no presente estudo.

O termo miocardite quando primeiramente introduzido na literatura médica no início do século XIX era usado para descrever qualquer doença do músculo cardíaco não associada a doença valvular ¹⁰¹. Atualmente define-se miocardite como sendo uma afecção infamatória do músculo cardíaco caracterizado por um infiltrado

leucocitário e necrose ou degeneração dos miócitos. Ocorre em qualquer idade, mesmo no período neonatal.

O termo miocardite vem sendo questionado quanto a sua utilização, se para identificar estado inflamatório de maneira geral, infecção viral aguda ou crônica, se na presença de agente infeccioso ou apenas de processo imunológico/inflamatório muitas vezes remanescente de alguma agressão anterior ao músculo cardíaco, como acontece com crianças submetidas à quimioterapia, especialmente com o uso de doxorubicina, que recebem alta com função cardíaca normal e anos mais tarde vem a desenvolver cardiomiopatia dilatada, apresentar arritmias cardíacas e até mesmo morte súbita ¹⁰².

Na segunda metade do século XX uma série de observações clínicas despertou o interesse pela inflamação do músculo cardíaco e foi identificada miocardite em vários estudos de necropsia ¹⁰¹. Estudos mais recentes em animais têm melhorado a compreensão da complexa interação entre a lesão viral direta ao miócito e a resposta imunológica do hospedeiro ¹⁰⁴. O despertar da atenção para a possibilidade de inflamação cardíaca presente em doenças sistêmicas possibilitou o reconhecimento por parte dos clínicos generalistas do envolvimento cardíaco em uma gama de doenças ¹⁵³. Em nossa opinião a prevalência de cardiomiopatia dilatada secundária à miocardite em crianças brasileiras pode ser bastante elevada e os dados do DATASUS podem estar subestimados exatamente por subnotificação de doenças infecciosas em um país de dimensões continentais com grande índice de analfabetismo, pobreza e escassez de médicos na rede pública, além do difícil acesso a unidades de saúde no interior do país e na zona rural. Soma-se a isto o fato mundialmente constatado de que comumente o diagnóstico de miocardite se funde e mescla de tal forma com o da cardiomiopatia dilatada que fica muitas vezes difícil, senão impossível, fazer o

diagnóstico diferencial entre estas talvez duas formas de expressão de uma mesma doença.

Existe uma relação entre o curso clínico e virológico na miocardite. Tem sido detectado um grande espectro de genomas virais em biópsias endomiocárdicas realizadas em pacientes com suspeita clínica de miocardite no passado apresentando cardiomiopatia dilatada posteriormente. Este achado permite que se faça uma relação entre a permanência do vírus no miocárdio e a progressão da clínica de miocardite para cardiomiopatia dilatada com o decorrer do tempo ^{2,57}.

Recentemente têm sido detectados outros genomas virais como ADV, PVB19 e HHV6 no miocárdio de pacientes com insuficiência cardíaca aguda causada por miocardite com início súbito de sintomas que mimetizam o infarto agudo do miocárdio e com disfunção crônica do VE que havia sido diagnosticada como cardiomiopatia dilatada “idiopática” ¹⁰⁵⁻¹¹¹. A história natural dessas infecções virais e a prevalência da persistência viral nestes grupos ainda não foram até o presente momento investigadas. Para tentar responder a esta pergunta e elucidar a relevância da persistência viral na função do VE um estudo realizou 172 biópsias consecutivas em pacientes com vírus positivo e disfunção persistente do VE. Durante o acompanhamento de pacientes com suspeita clínica de miocardite no passado ou com insuficiência cardíaca de origem desconhecida pode-se observar melhora espontânea ou progressão da disfunção ventricular apesar da medicação constante para ICC. Os resultados encontrados sugerem que estas alterações espontâneas da função ventricular possam refletir o curso dinâmico de uma infecção viral com tropismo cardíaco. Independente do tipo de vírus envolvido, um “clearance” viral foi associado à melhora espontânea da função do VE. Parece que pacientes com fração de ejeção do VE inferior a 45% melhoram de forma mais acentuada do que aqueles com disfunção

leve do VE. Fenômeno semelhante foi observado em estudo anterior no qual se induziu a eliminação do vírus através do uso de interferon beta ¹¹².

Mesmo que diante da persistência viral, a função cardíaca não se modifica para mais ou para menos, a simples permanência de uma disfunção miocárdica constante, mesmo que leve, é deletéria ao longo do tempo, podendo progredir para uma disfunção significativa após anos. Os autores concluem que a persistência viral detectada no miocárdio de pacientes com disfunção do VE foi associada com progressiva piora da função, enquanto a eliminação espontânea da carga viral foi associada à melhora do desempenho do VE.

A infecção viral persistente pode constituir a maior causa da progressão da disfunção ventricular nos pacientes com suspeita clínica de miocardite no passado ou cardiomiopatia dilatada. Os dados sugerem que apenas a biópsia com análise viral permite o diagnóstico acurado, o que é fundamental para o tratamento efetivo antiviral destes pacientes ¹¹³.

Matitiau et al ⁸⁴ acharam que enquanto a evidência histológica de miocardite em crianças vivas, no momento do diagnóstico da miocardite, resultou em alguma forma de tratamento, havia ausência de relação entre a miocardite e a sobrevida quando se tratava de crianças abaixo de 2 anos de idade na apresentação.

O diagnóstico de miocardite é baseado em biópsia endomiocárdica ^{2,94} e a PCR tem se tornado o padrão ouro para o diagnóstico de miocardite viral ^{43, 112, 114-119}. Alguns estudos sugeriram que um achado de PCR positiva para vírus pode ser um preditor desfavorável e têm sido propostos estudos prospectivos para melhor relação entre tais achados e seu significado clínico ⁹⁸.

Justifica-se a não realização de biópsia endomiocárdica de rotina, mesmo quando existe sorologia positiva para vírus em sangue periférico, porque o diagnóstico de miocardite viral é difícil mesmo quando são feitas biópsias ¹²². Na Inglaterra e na Irlanda já é consenso que o risco de realizar anestesia e biópsia endomiocárdica em crianças com insuficiência cardíaca supera os benefícios da confirmação histológica do diagnóstico. Embora exista a possibilidade de confusão diagnóstica entre miocardite e cardiomiopatia dilatada, quando o diagnóstico histológico esteve disponível houve confirmação do diagnóstico clínico. De 104 crianças estudadas com o diagnóstico de insuficiência cardíaca em CF III/IV NYHA, 23 foram consideradas como tendo como causa provável a miocardite, das quais apenas 8 tiveram resultado da presença de vírus pela PCR ^{11,45,70,85}.

Como muitas recomendações para terapia de adulto nem sempre são apropriadas às crianças, seria interessante discutir também a aplicabilidade deste tipo de intervenção, que é a biópsia endomiocárdica, na faixa etária pediátrica. Parece que a biópsia endomiocárdica é muitas vezes realizada na tentativa de se identificar um agente patogênico a quem se possa atribuir a deterioração da função cardíaca, agente este que muitas vezes não é encontrado e quando encontrado nem sempre é o algoz, sendo freqüentemente difícil estabelecer relação de causa e efeito. O agente etiológico encontrado pode significar infecção passada, muitas das vezes assintomática e despercebida. Seria a permanência do agente etiológico no local a responsável pela ausência de resposta do miócito às drogas rotineiramente empregadas que em outras situações respondem tão bem? Através da PCR foi observado que as crianças com doença idiopática ficaram pior que aquelas com miocardite (HR=2,06) ⁴⁴. Estudos tantos retrospectivos quanto prospectivos tem identificado inflamação miocárdica em 1 a 9 % de autopsias realizadas de rotina ^{42,95,96}.

Quanto à terapêutica, como a epidemiologia e o curso clínico da cardiomiopatia dilatada em crianças ainda não estão bem estabelecidos, muitas crianças são subdiagnosticadas, o que limita o potencial para terapias específicas que pudessem combater a causa e não apenas a consequência ⁴⁴.

Como já é recomendado para crianças sobreviventes de câncer expostas a quimioterapia sabidamente cardiotoxica, um acompanhamento longitudinal de longo prazo das crianças que tiveram miocardite viral ajudaria a traçar cronogramas para seguimento e possibilitaria o estudo em longo prazo do emprego rotineiro em crianças de drogas, por exemplo, as IECA ¹²³.

Faltam estudos randomizados em cardiologia pediátrica do uso de betabloqueadores como o carvedilol. Não existem até o momento estudos suficientes para indicar o uso crônico de drogas antiarrítmicas como amiodarona para profilaxia de morte súbita em crianças acometidas por miocardite ou cardiomiopatia dilatada, tampouco para o implante de desfibriladores ou cardioversores ¹²⁴.

Além do transplante cardíaco, outras terapias como suplementação de componentes metabólicos, ⁵⁰ inibidores da enzima de conversão da angiotensina ⁵² e mais recentemente beta-bloqueadores ⁵³ tem sido utilizados como terapia, o que também pode afetar o prognóstico ou interferir no desempenho do ventrículo esquerdo. Um grupo de Teerã encontrou melhora da insuficiência cardíaca em crianças com cardiomiopatia dilatada após a administração da coenzima Q10 ¹²⁵.

Como as consequências da miocardite no longo prazo parecem estar relacionadas à ativação da autoimunidade celular e humoral, muitos clínicos acreditam que um tratamento imunossupressor seria benéfico. Vários estudos demonstraram que agentes imunossupressores promoveram uma resolução mais

rápida da inflamação na doença cardíaca 101. Além disso, o uso de imunoglobulina intravenosa melhorou significativamente o desempenho do VE em crianças ¹¹⁷ e em adultos ¹¹⁸.

A imunoglobulina intravenosa também foi usada no início recente dos sintomas de insuficiência cardíaca na cardiomiopatia dilatada periparto ¹¹⁹. Contudo, a resolução histológica da inflamação miocárdica não se relaciona com a melhora da função ventricular ¹¹². Além disso, a incidência de melhora espontânea no desempenho do VE é fundamental e as curvas de sobrevida dos pacientes com miocardite não diferem substancialmente daquelas de pacientes com cardiomiopatia dilatada ^{120,121}, soma-se a isto o fato dos resultados de ensaios clínicos recentes randomizados placebo controlados (incluindo um estudo com imunoglobulina intravenosa) não conseguirem demonstrar efeitos benéficos da imunossupressão ^{100,126}. Levando-se todo o acima exposto em consideração estes estudos sugerem que não deve ser feita imunossupressão de rotina em pacientes com miocardite ¹²⁷.

Outro trabalho que estudou a incidência de miocardite nos casos de cardiomiopatia dilatada recém diagnosticados com o objetivo de testar a resposta à prednisona, que foi associada ao tratamento clássico da insuficiência cardíaca em 50% dos 52 pacientes envolvidos no estudo, concluiu que a adição de prednisona à terapia convencional não melhorou a sobrevida, todas as miocardites diagnosticadas por biópsia sofreram resolução no prazo de 3 meses após a biópsia, independente do uso de prednisona ou não, contudo encontrou a disfunção do ventrículo direito diagnosticada por estudo hemodinâmico como indicador de pior prognóstico, sendo a sua ausência um preditor de sobrevida ¹²⁸.

Outro estudo concluiu que as características clínicas podem ser usadas para identificar pacientes com características histopatológicas de miocardite primária cuja função do VE espera-se que melhore e estes pacientes não se beneficiariam de transplante cardíaco.

A miocardite fulminante é uma entidade distinta, caracterizada por comprometimento hemodinâmico importante na apresentação, porém com excelente prognóstico no longo prazo dos sobreviventes. Estes achados servem de guia para delinear a conduta médica na insuficiência cardíaca aguda ⁷⁰.

A imunossupressão pode ser benéfica nos pacientes com doenças sistêmicas ou autoimunes cursando com miocardite, em casos de miocardite viral pode aumentar a replicação viral e piorar a injúria miocárdica ⁷⁵. Em outro estudo realizado por McNamara et al ⁸⁴ foram incluídos 62 pacientes com miocardite ou início recente de cardiomiopatia dilatada com o objetivo de testar a eficácia do uso de imunoglobulina intravenosa. A mesma não melhorou significativamente a função do VE ou a mortalidade quando comparado com o grupo placebo, não havendo, portanto, evidência científica para indicar terapia imunomodulatória para pacientes com miocardite ou cardiomiopatia dilatada de início recente. Os achados apontam para a importância de se identificar subgrupos de pacientes de acordo com o agente etiológico, que poderiam se beneficiar desta terapia. Em outro estudo com 102 pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática tratados com imunossupressão, houve melhora da função do VE apenas naqueles com evidência de inflamação, chamados de pacientes reativos ⁶².

O uso de antivirais para prevenir dano miocárdico é uma abordagem possível. É necessário que se faça mais pesquisa para compreender melhor os mecanismos da

cardiopatia viral e se poder identificar terapias específicas relacionadas à etiologia para que se adquira segurança na indicação de terapia imunossupressora para doença autoimune e que se contra-indique esta terapia nos casos de miocardite viral ou doença infecciosa ⁵⁸.

Quanto ao transplante cardíaco Griffin et al ⁷¹ recomendam que todas as crianças que tenham insuficiência cardíaca e sejam maiores de 2 anos e que sobreviveram por mais um mês fossem consideradas para transplante cardíaco. Verdade que em sua série havia um grande percentual de crianças com história de cardiomiopatia dilatada familiar e grande incidência de arritmias cardíacas.

Estudos demonstram que a taxa de mortalidade hospitalar reduziu significativamente com o uso de dispositivos de assistência mecânica ventilatória e direcionamento precoce para a lista de transplante cardíaco ¹²⁹. O transplante cardíaco é a terapia de escolha para aqueles pacientes com insuficiência cardíaca que evoluem mal, apesar do arsenal terapêutico disponível instituído. Embora as perspectivas da evolução do transplante cardíaco estejam paulatinamente melhorando, existe grande dificuldade de obtenção de doadores, principalmente na população pediátrica, enquanto a tendência da fila de espera é de aumentar ¹³⁰.

De cerca de 400 transplantes cardíacos realizados anualmente nos Estados Unidos, aproximadamente 100 são em crianças abaixo de 1 ano de idade. A taxa de sobrevivência em 15 anos é de 50% e entre aqueles que sobreviveram aos primeiros 5 anos é de 80% indicando, segundo alguns autores, ser o transplante cardíaco um procedimento seguro capaz de salvar a vida de muitos bebês com doença terminal. Todo ano, cerca de 50 crianças colocadas em lista de espera por transplante cardíaco morrem enquanto aguardam o órgão a ser doado. Na realidade as crianças sofrem risco 10 vezes maior do que os adultos de morrer enquanto aguardam na fila por

transplante, por isso alguns protocolos têm reduzido para 2 minutos o tempo de espera para doadores após morte cardiocirculatória declarada, o que é crítico quando se trata de risco de isquemia e perda do órgão ^{59,130}. Embora o curso da cardiomiopatia dilatada em crianças seja extremamente variável, entender o padrão de melhora da função ventricular é tão importante que chega a ser crucial para a tomada de decisão, especialmente quando se trata de transplante. Teoricamente a morte por insuficiência cardíaca na cardiomiopatia dilatada poderia ser reduzida com o transplante.

O transplante cardíaco pediátrico é uma terapia limitada no tempo, com uma expectativa média de 13 anos de sobrevivência ⁵⁴. Além disso, doadores de órgãos pediátricos, especialmente para receptores pequenos, abaixo de 1 ano, são raros e número significativo de receptores pediátricos em potencial morre antes de receber um órgão ⁵⁵.

Em um estudo para determinar se haveria identificadores na apresentação de pacientes com insuficiência cardíaca que pudessem prever quais pacientes vão recuperar a função cardíaca e quais vão requerer transplante cardíaco ou evoluir para morte, a análise multivariada não identificou variáveis preditoras de um retorno à função sistólica normal ou necessidade de transplante. A capacidade limitada de doadores para transplante cardíaco e o potencial para recuperação da disfunção ventricular esquerda tornam de importância crítica a avaliação risco-benefício da indicação de um transplante cardíaco na população pediátrica ^{2,94}.

Quanto ao prognóstico Griffin et al ⁷¹ foram os primeiros a sugerir uma relação entre a idade da apresentação e o prognóstico, comparando a faixa etária de zero a 2 anos com a acima de 2 anos e encontraram pior prognóstico nas crianças mais velhas. A taxa de sobrevivência acumulada varia de 75 a 80% em 1 ano e de 60 a 75% em

5 anos ^{9,131}. Estudos têm demonstrado taxa de mortalidade de 50% em 7 anos em adultos com disfunção assintomática do VE ¹³².

A maioria dos autores concorda que cerca de 1/3 dos portadores de cardiomiopatia dilatada na infância apresentam melhora espontânea, 1/3 permanecem dilatados e cerca de 1/3 evoluem de forma muito desfavorável para morte ou transplante apesar da terapêutica otimizada ³⁶.

Taliercio et al ⁸⁵ descreveram baixa mortalidade em pacientes com história patológica pregressa de infecção nos 3 meses que antecederam à apresentação da doença. Uma história de doença viral prévia esteve presente em cerca de 50 % da nossa série, enquanto o estudo original mostrou taxa em torno de 40% ⁹ e em outros estudos de 4,8 a 54,2% ^{59,85}.

Na apresentação 38,9% dos pacientes era grave em classe funcional IV e 84,6% das mortes ocorreram neste grupo, como aconteceu também na experiência de outros autores ^{73,80,85}. Friedman et al ⁷⁶ relataram a persistência de insuficiência cardíaca no seguimento como fator indicador de mau prognóstico e preditor de morte. Nogueira et al ⁸² relataram que a maioria dos pacientes de suas séries estava em CF I e II mas não mencionaram a influência da CF na mortalidade como o fez Azevedo et al ⁹ que relacionaram o desfecho de morte com a gravidade da doença na apresentação inicial além de identificarem a CF IV na apresentação como marcadora independente de morte, o que foi também observado nesta série.

Poucos autores têm demonstrado uma relação entre a apresentação clínica e a morte. Taliercio et al ⁸⁵ observaram insuficiência mitral grave registrada em cateterismo cardíaco como marcadora de mal prognóstico. Insuficiência ventricular direita na apresentação também tem sido descrita como preditora de morte ⁷⁰.

Embora Nogueira et al ⁸² tenham focado a atenção na má perfusão periférica os dados clínicos na apresentação que são supostos preditores de morte na análise univariada refletem a gravidade da insuficiência cardíaca inicial, o que implica em pior prognóstico. A análise multivariada de Azevedo et al ⁹ revelou como sendo os piores marcadores de morte a dispnéia e os pulsos periféricos reduzidos, além da insuficiência mitral moderada/grave. Tais sintomas são de fácil detecção na beira do leito e sugerem insuficiência cardíaca grave e risco elevado de morte, indicando a necessidade de acompanhamento de perto, otimização terapêutica e podendo sugerir uma pré-seleção para a realização de exames necessários à colocação futura em lista de espera para transplante cardíaco.

São complicações comuns associadas com a cardiomiopatia dilatada as arritmias cardíacas, presença de trombos nos ventrículos, a endocardite bacteriana e o AVC secundário ao tromboembolismo.

Propostas, dúvidas e sugestões:

Quem seriam de fato os candidatos a transplante? Depende da idade, da etiologia, da evolução, da presença de anomalias genéticas e estruturais, do tamanho do coração, da sua função global ou segmentar, das manifestações sistêmicas, do grau de dificuldade de aderência ao tratamento, da infra-estrutura familiar, doméstica, social. Por que 2 irmãos com a mesma doença podem apresentar evoluções e respostas terapêuticas tão diferentes? São feitos ensaios clínicos duplos cegos e randomizados com drogas em crianças ou seu uso permanece empírico?

Uma boa estratégia de pesquisa poderia ser uma abordagem multidisciplinar envolvendo cardiologistas, pediatras, epidemiologistas, bioestatísticos, geneticistas, enfermeiros e psicólogos, uma vez que o desfecho da cardiomiopatia dilatada em

crianças pode ser transplante cardíaco ou morte. Como sugerido por Lipshultz SE ³⁷, um estudo multicêntrico na cardiomiopatia pediátrica poderia facilitar ensaios clínicos com poder para estabelecer diretrizes de conduta com sucesso semelhante ao do grupo de oncologia pediátrica e à rede de cardiologia pediátrica (*Pediatric Heart Network*). Como ainda não existe consenso na predição da morte em crianças com cardiomiopatia dilatada, propomos que os achados clínicos e de exames complementares, que são fáceis de serem obtidos e podem ser realizados em qualquer lugar, desde um serviço de atenção primária à saúde até um serviço terciário, sirvam de guia para separar casos de maior dos de menor risco relativo à morte em crianças com cardiomiopatia dilatada, principalmente naqueles que respondem mal à terapêutica. Isto pode servir de base para o desenvolvimento de um novo projeto.

O desenvolvimento de novas estratégias se impõe com o objetivo de salvar mais vidas, de se fazer mais diagnósticos precoces e de evitar transplantes na medida do possível. Conhecendo-se melhor a doença pode-se prever sua evolução e ganhar tempo nas estratégias terapêuticas traçadas de tal forma que a conduta clínica possa ser otimizada, falência cardíaca extrema evitada e métodos invasivos utilizados quando de fato necessários, quando houver indicador suficiente e evidência científica que comprove o real benefício de tal ou qual procedimento.

O estudo original encontrou após análise multivariada, utilizando o método de Cox, cinco fatores prognósticos independentes para óbito, são eles: classe funcional IV NYHA na apresentação, insuficiência mitral moderada/grave, ICT>0,69, fração de ejeção do VE <0,32 e arritmia ventricular. A partir dessa análise foi construído um escore de pontos em que o valor de beta corresponde ao *odds ratio* (razão de chance). O escore foi graduado para valer 1 ponto quando o valor de beta estivesse abaixo de 2,0, 2 pontos quando beta ficasse entre 2,0 e 6,0 e 3 pontos quando beta fosse maior

que 6,0. Foi construída uma escala de pontos para cada paciente e somado o número total de pontos que cada paciente obteve e a partir daí, deste total de pontos, foi criada uma curva ROC. O ponto de corte que separa aqueles de maior dos de menor risco de morte foi de 5 pontos, sendo o risco relativo de 4 vezes mais morte naquele grupo com pontuação maior ou igual a 5.

No presente grupo de validação, a maioria apresentou idade abaixo de 2 anos, cerca de metade miocardite, 40% insuficiência mitral grave e apenas uma minoria arritmia ventricular. Comparando os grupos score e validação conclui-se que os grupos são homogêneos sem diferenças significativas nas variáveis estudadas. Nas variáveis categóricas a única diferença entre os grupos score e validação foi a CF IV na apresentação mais freqüente no grupo do score, o que não invalida o estudo.

Comparando os grupos sobreviventes e óbito, a idade menor que 2 anos, a miocardite e a arritmia ventricular não sofreram variação significativa. A insuficiência mitral e a classe funcional IV foram marcadoras de óbito. Os pacientes que evoluíram para óbito tiveram menor tempo de evolução, morrendo nos 2 primeiros anos de doença. Neste grupo o ICT era muito maior, a fração de ejeção do VE muito menor e o número total de pontos muito maior.

Quando comparamos as curvas ROC dos grupos score e validação encontramos $p=0,77$, o que significa que as curvas são semelhantes. Quando p é menor que 0,05 as curvas são diferentes. Quando p é maior que 0,10 as curvas são semelhantes. Quando p é igual a 1 as curvas são idênticas. Como o valor de p no presente estudo é igual a 0,77 isto quer dizer que as curvas são muito semelhantes e tal achado valida o score.

Conclusão:

Quando se compara as curvas ROC dos grupos escore e validação se encontra curvas semelhantes e, portanto o presente estudo valida o estudo original de Azevedo et al, que propôs um escore prognóstico para cardiomiopatia dilatada na infância e adolescência, encontrando como divisor de águas entre evolução favorável e desfavorável, a pontuação de 5 pontos no escore, com risco relativo $RR=4,0$, levando em consideração 5 itens: a presença de classe funcional IV NYHA na apresentação, ICT maior que 0,69, fração de ejeção do VE menor que 32%, presença de arritmia ventricular e insuficiência mitral moderada/grave, estes últimos em qualquer momento da evolução, tendo como único desfecho a morte.

Espera-se poder como desdobramento deste estudo contribuir para o direcionamento precoce para inscrição na fila de protocolo para realização de transplante cardíaco daqueles pacientes que se apresentam, pela pontuação obtida no escore, como candidatos ao desfecho de morte.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. TALNER, N.S. – Heart Failure. In: MOSS & ADAMS. – Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. 5 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995, Vol. 2. p.1746-73.
2. RICHARDSON, P. – Report of the 1995 World Health Organization / International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation. 1996, Vol 93, No 5: 841-842.
3. LEWIS, A.B. – The Failing Myocardium. In: CHANG, A.C.; HANLEY, F.L.; WERNOVSKY, G.; WESSEL, D.L. – Pediatric Cardiac Intensive Care. 1 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. p.483-496.
4. GÜNTHARD, J. – Dilated Cardiomyopathy in Children and Thrombo-Embolism. Eur J Pediatr. 1997, Vol 156, No 1: 3-6.
5. CHANG, Y.C. – Left Ventricular Thrombi in Children with Dilated Cardiomyopathy. J Formos Med Assoc. 1995, Vol 94, No 8: 469-73.
6. BERGER, S. – Sudden Cardiac Death in Infants, Children and Adolescents. Pediatr Clin North Am. 1999, Vol 46, No 2: 221-34.

7. O'LAUGHLIN, M.P. – Congestive Heart Failure in Children. *Pediatr Clin North Am.* 1999, Vol 46, No 2: 263-73.
8. DATASUS: Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) – Ministério da Saúde. Internet: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/miuf.def> - acessada em 08 de julho de 2.009.
9. AZEVEDO VM, SANTOS MA, ALBANESI FILHO FM, CASTIER MB, TURA BR, AMINO JG. Outcome factors of idiopathic dilated cardiomyopathy in children - a long-term follow-up review. *Cardiol Young.* 2007 Apr; 17(2):175-84.
10. AZEVEDO, VM; SANTOS, MA; CASTIER, MB; AMINO, JGC; CUNHA, MOM; TURA, BR; ALBANESI FILHO, FM; Xavier, RMA. Outcome factors of idiopathic dilated cardiomyopathy in children. A follow-up review over twenty years. In: 42nd Annual Meeting of The Association for European Paediatric Cardiology, 2007, Warsaw. *Cardiology in the Young.* Cambridge : Cambridge University Press, 2007. v. 17. p. 11-11.
11. AZEVEDO, VM; ALBANESI FILHO, FM; CASTIER, MB; SANTOS, MA; CUNHA, MOM; TURA, BR; AMINO, JGC. Is it possible to predict prognosis at presentation by tree classification analysis in infantile idiopathic dilated cardiomyopathy? In: World Congress of Cardiology, 2006, Barcelona. *European Heart Journal.* Oxford : Oxford Journals, 2006. v. 27. p. 396-396.

12. SHADDY, R.E. - β -Blocker Therapy in Young Children with Congestive Heart Failure under Consideration for Heart Transplantation. Am Heart J. 1998, Vol 136, No 1: 19-21.
13. SHADDY, R. E. - Beta-Blocker Treatment of Dilated Cardiomyopathy with Congestive Heart Failure in Children: a Multi-Institutional Experience. J Heart Lung Transplant. 1999, Vol18, No 3: 269-274.
14. WONG, P.C.; STARNES, V.A. – Pediatric Heart and Lung Transplantation. In: CHANG, A.C.; HANLEY, F.L.; WERNOVSKY, G.; WESSEL, D.L. – Pediatric Cardiac Intensive Care. 1 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. p.327-343.
15. CANTER, C.E. – Current Outcomes in Pediatric Thoracic Transplantation. ACC Current Journal Review. 1999, Vol 6, No 4: 65-68.
16. AZEKA, E.; BARBERO-MARCIAL, M.; JATENE, M.; CAMARGO, P.R.; AULER, J.O.C.; ATIK, E.; RAMIRES, J.A.F.; EBAID, M. – Transplante Cardíaco no Neonato e na Infância. Resultados a Médio Prazo. Arq Bras Cardiol. 2000, Vol 74, No 3: 197-202.
17. COORDENAÇÃO GERAL DO SISTEMA NACIONAL DE TRANSPLANTES/ DAE/SAS/MS – Ministério da Saúde. Internet – <http://dtr2001.saude.gov.br/transplantes/> - acessada em 26 de julho de 2.009.

18. PROCEDIMENTOS HOSPITALARES DO SUS – Ministério da Saúde. Internet – <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/piuf.def> - acessada em 26 de julho de 2.009.
19. HEART DISEASE AND STROKE STATISTICS 2005 UPDATE. American Heart Association, 2005.
20. DAYER M, COWIE MR. Heart failure: diagnosis and healthcare burden. Clin Med 2004; vol 4(1):13-8.
21. MC MURRAY JJ, PFEFFER MA. Heart Failure. Lancet. 2005 May 28-Jun 3;365(9474):1877-89.
22. AGARWAL AK, VENUGOPALAN P, MEHARALI A, DE BONO D. Survival analysis of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Oman. Saudi Med J. 2005 Feb;26(2):220-4.
23. VENUGOPALAN P. Idiopathic Dilated Cardiomyopathy (IDC) Mc Kesson Health Solutions LLC Updated: Nov 2002. NEJM – Heart Failure.
24. HOFFMAN BF, ROSEN MR. Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. Circ Res 1981;49:1-15.

25. WIT A. Cellular electrophysiologic mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cardiol Clin* 1990;8:393-409.
26. WALDO AL, WIT A. Mechanisms of cardiac arrhythmias. *Lancet* 1993;341:1189-93.
27. ANTZELEVITCH C, SICOURI S. Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarizations. The role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:259-65.
28. VOLDERS PG, VOS MA, SZABO B, et al. Progress in the understanding of cardiac early afterdepolarizations and torsades de pointes: time to revise current concepts. *Cardiovasc Res* 2000;46:376-92.
29. CAMM AJ, JANSE M, RODEN DM, et al. Congenital and acquired long QT syndrome. *Eur Heart J* 2000;21:1232-7.
30. WIT AL, JANSE MJ. Experimental models of ventricular tachycardia and fibrillation caused by ischemia and infarction. *Circulation* 1992;85:132-42.

31. CHEN SA, CHIANG CE, YANG CJ, et al. Sustained atrial tachycardia in adult patients. Electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1994;90:1262-78.
32. IWAI S, LERMAN BB. Management of ventricular tachycardia in patients with clinically normal hearts. *Curr Cardiol Rep* 2000;2:515-21.
33. WELLENS HJ. Electrophysiology: ventricular tachycardia: diagnosis of broad QRS complex tachycardia. *Heart* 2001;86:579-85.
34. JOSEPHSON ME, WELLENS HJ. Electrophysiologic evaluation of supraventricular tachycardia. *Cardiol Clin* 1997;15:567-86.
35. JOSEPHSON ME, CALLANS DJ, Buxton AE. The role of the implantable cardioverter-defibrillator for prevention of sudden cardiac death. *Ann Intern Med* 2000;133:901-10.
36. VENUGOPALAN P. Dilated Cardiomyopathy. Artigo eletrônico da emedicine January 1, 2002. Disponível em <http://www.emedicine.com/ped/topic2502.htm> e acessado em 29 de dezembro de 2009.
37. LIPHULTZ SE. Ventricular dysfunction clinical research in infants, children and adolescents. *Prog Pediatr Cardiol* 2000; 12(1):1-28.

38. BILGIC A, OZBARLAS N, OZKUTH S, OZER S, OZME S. Cardiomiopathy in Children: clinical, epidemiological and prognostic evaluation Jpn Heart J 1990; 31(6): 789-97.
39. NEUBAUER S. The failing heart--an engine out of fuel. N Engl J Med. 2007 Mar 15;356(11):1140-51.
40. DRORY Y, TURETZ Y, HISS Y, LEV B, FISMAN EZ, PINES A, KRAMER MR. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age. Am J Cardiol. 1991 Nov 15;68(13):1388-92.
41. MCCAFFREY FM, BRADEN DS, STRONG WB. Sudden cardiac death in young athletes. A review. Am J Dis Child. 1991 Feb;145(2):177-83.
42. MCCARTHY RE 3RD, BOEHMER JP, HRUBAN RH, HUTCHINS GM, KASPER EK, HARE JM, BAUGHMAN KL. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. N Engl J Med. 2000 Mar 9;342(10):690-5.
43. GRUMBACH IM, HEIM A, PRING-AKERBLOM P, VONHOF S, HEIN WJ, MÜLLER G, FIGULLA HR. Adenoviruses and enteroviruses as pathogens in myocarditis and dilated cardiomyopathy. Acta Cardiol. 1999 Apr;54(2):83-8.
44. TOWBIN JA, LOWE AM, COLAN SD, SLEEPER LA, ORAV EJ, CLUNIE S, MESSERE J, COX GF, LURIE PR, HSU D, CANTER C, WILKINSON JD,

- LIPSHULTZ SE. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. JAMA. 2006 Oct 18;296(15):1867-76.
45. ANDREWS RE, FENTON MJ, RIDOUT DA, BURCH M; 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. 2008 Jan 1;117(1):79-84.
46. KLEINERT S, WEINTRAUB RG, WILKINSON JL, CHOW CW. Myocarditis in children with dilated cardiomyopathy: incidence and outcome after dual therapy immunosuppression. J Heart Lung Transplant. 1997 Dec;16(12):1248-54.
47. STRAUSS A, LOCK JE. Pediatric cardiomyopathy--a long way to go. N Engl J Med. 2003 Apr 24;348(17):1703-5.
48. MCMURRAY JJ, PFEFFER MA. Heart failure. Lancet. 2005 May 28-Jun 3;365(9474):1877-89.
49. HOROWITZ ESK. Miocardiopatia Dilatada, Manejo Clínico. Revista da Sociedade de Cardilogia do Rio Grande do Sul. 2004 Ano XIII nº01.
50. TSIRKA AE, TRINKAUS K, CHEN SC, LIPSHULTZ SE, TOWBIN JA, COLAN SD, EXIL V, STRAUSS AW, CANTER CE. Improved outcomes of pediatric dilated cardiomyopathy with utilization of heart transplantation. J Am Coll Cardiol. 2004 Jul 21;44(2):391-7.

51. HELTON E, DARRAGH R, FRANCIS P, FRICKER FJ, JUE K, KOCH G, MAIR D, PIERPONT ME, PROCHAZKA JV, LINN LS, WINTER SC. Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy. *Pediatrics*. 2000 Jun;105(6):1260-70.
52. STERN H, WEIL J, GENZ T, VOGT W, BÜHLMAYER K. Captopril in children with dilated cardiomyopathy: acute and long-term effects in a prospective study of hemodynamic and hormonal effects. *Pediatr Cardiol*. 1990 Jan;11(1):22-8.
53. BRUNS LA, CANTER CE. Should beta-blockers be used for the treatment of pediatric patients with chronic heart failure? *Paediatr Drugs*. 2002;4(12):771-8.
54. BOUCEK MM, EDWARDS LB, KECK BM, TRULOCK EP, TAYLOR DO, MOHACSI PJ, HERTZ MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Sixth Official Pediatric Report--2003. *J Heart Lung Transplant*. 2003 Jun;22(6):636-52.
55. MCGIFFIN DC, NAFTEL DC, KIRKLIN JK, MORROW WR, TOWBIN J, SHADDY R, ALEJOS J, ROSSI A. Predicting outcome after listing for heart transplantation in children: comparison of Kaplan-Meier and parametric competing risk analysis. Pediatric Heart Transplant Study Group. *J Heart Lung Transplant*. 1997 Jul;16(7):713-22.

56. KUMAK K, THATAI D, SAXENA A. Pediatric DCM: prognosis in a developing nation is comparable to developed nations. *Int J Cardiol* (in press).
57. FELDMAN AM, MCNAMARA D. Myocarditis. *N Engl J Med*. 2000 Nov 9;343(19):1388-98.
58. LEWIS AB. Late recovery of ventricular function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 1999 Aug;138(2 Pt 1):334-8.
59. BURCH M, SIDDIQI SA, CELERMAJER DS, SCOTT C, BULL C, DEANFIELD JE. Dilated cardiomyopathy in children: determinants of outcome. *Br Heart J*. 1994 Sep;72(3):246-50.
60. LIPSHULTZ SE, SLEEPER LA, TOWBIN JA, LOWE AM, ORAV EJ, COX GF, LURIE PR, MCCOY KL, MCDONALD MA, MESSERE JE, COLAN SD. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1647-55.
61. NUGENT AW, DAUBENEY PE, CHONDROS P, CARLIN JB, CHEUNG M, WILKINSON LC, DAVIS AM, KAHLER SG, CHOW CW, WILKINSON JL, WEINTRAUB RG; NATIONAL AUSTRALIAN CHILDHOOD CARDIOMYOPATHY STUDY. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1639-46.

62. AKAGI T, BENSON LN, LIGHTFOOT NE, CHIN K, WILSON G, FREEDOM RM. Natural history of dilated cardiomyopathy in children. *Am Heart J.* 1991 May;121(5):1502-6.
63. BURCH M, SIDDIQI SA, CELERMAJER DS, SCOTT C, BULL C, DEANFIELD JE. Dilated cardiomyopathy in children: determinants of outcome. *Br Heart J.* 1994 Sep;72(3):246-50.
64. CHEN SC, NOURI S, BALFOUR I, JUREIDINI S, APPLETON RS. Clinical profile of congestive cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol.* 1990 Jan;15(1):189-93.
65. DIMAS VV, DENFIELD SW, FRIEDMAN RA, CANNON BC, KIM JJ, SMITH EO, CLUNIE SK, PRICE JF, TOWBIN JA, DREYER WJ, KERTESZ NJ. Frequency of cardiac death in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2009 Dec 1;104(11):1574-7.
66. AZEVEDO, VMP; ALBANESI FILHO, FM; CASTIER, MB; SANTOS, MA; CUNHA, MOM; TURA, BR. Um Novo Escore Prognóstico na Cardiomiopatia Dilatada Idiopática em Crianças Que Orienta a Indicação do Transplante Cardíaco. In: *Anais do 61º Congresso Brasileiro de Cardiologia, 2006, Recife. Rio de Janeiro : SBC, 2006. v. 87. p. 26-26.*
67. <http://www.nhn.ou.edu/marzban>

68. GRINER PF, MAYEWSKI RJ, MUSHLIN AI, P GREENLAND(1981), seleção e interpretação de exames diagnósticos e procedimentos. *Annals of Internal Medicine*, 94, 555-600.
69. METZ CE (1978) Os princípios básicos da análise ROC. *Seminários em Medicina Nuclear*, 8, 283-298.
70. AROLA A, TUOMINEN J, RUUSKANEN O, JOKINEN, E. Idiopathic dilated cardiomyopathy in children: prognostic indicators and outcome. *Pediatrics* 1998; 101: 369–376.
71. GRIFFIN ML, HERNANDEZ A, MARTIN TC. Dilated cardiomyopathy in infants and children. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 139–144.
72. KHAN MA. DCM in children with cardiac failure. *Pak J Med Sci* 2004 Vol. 20 n 2.
73. SILVA MAD, SILVA RP, MORAIS SC, FRAGATA FILHO AA, CORREIA EB. Clinical and follow-up aspects of the dilated cardiomyopathy in infants and childhood. *Arq Bras Cardiol* 1991; 56: 213–218.
74. SADIQ M, ROSHAN B. Pattern of paediatric heart diseases in Pakistan. *J Coll Physicians Surg Pak* 2002; 12(3): 149-53.

75. AZEVEDO VM, ALBANESI FILHO FM, SANTOS MA, CASTIER MB, TURA BR. The impact of malnutrition on idiopathic dilated cardiomyopathy in children. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80: 211–216.
76. FRIEDMAN RA, MOAK JP, GARSON JR A. Clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:152–156.
77. TORRES F, ANGUITA M, TEJERO I. Acute myocarditis with severe cardiac dysfunction in the pediatric population. The evolution and differential characteristics with respect to adult myocarditis. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 660–665.
78. MÜLLER G, ULMER HE, HAGEL KJ, WOLF D. Cardiac dysrhythmias in children with idiopathic dilated or hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 1995; 16: 56–60.
79. LEWIS AB. Prognostic value of echocardiography in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1994; 128:133–136.
80. CISZEWSKI A, BILINSKA ZT, LUBISZEWSKA B. Dilated cardiomyopathy in children: clinical course and prognosis. *Pediatr Cardiol* 1994; 15: 121-126.

81. LEWIS AB. Outcome of infants and children with dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1991; 68: 365-369.
82. NOGUEIRA G, PINTO FF, PAIXAO A, KAKU S. Idiopathic dilated cardiomyopathy in children: clinical profile and prognostic determinants. *Rev Port Cardiol* 2000; 19: 191-200.
83. KALIM UDDIN AZIZ. Cardiomyopathies in childhood; A developing world prospective. *Pakistan Paed Cardiol J* Dec 2001; 3: 3-9.
84. MATITIAU A, PEREZ-ATAYDE A, SANDERS SP. Infantile dilated cardiomyopathy – relation of outcome to left ventricular mechanics, hemodynamics, and histology at the time of presentation. *Circulation* 1994; 90: 1310–1318.
85. TALIERCIO CP, SEWARD JB, DRISCOLL DJ, FISHER LD, GERSH BJ, TAJIK AJ. Idiopathic dilated cardiomyopathy in the young: clinical profile and natural history. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1126–1131.
86. CABRERA A, HERNAEZ E, CLERIGUE N. Dilated myocardopathy in children. *Rev Esp Cardiol* 1990; 43: 246–250.

87. KHAN MA, MOHAMMAD J & HUSSAIN M. Frequency & echocardiographic study of dilated cardiomyopathy in children presenting with cardiac failure. Pak J Med Sci April-June 2004 Vol. 20 No. 2 113-6.
88. HERDY GV, MENEZES DM, LOPES VG. Myocarditis due to cytomegalovirus in infants. Arq Bras Cardiol 1988; 50: 397–400.
89. AKUTSU Y, KANEKO K, KODAMA Y. The significance of cardiac sympathetic nervous system abnormality in the long-term prognosis of patients with a history of ventricular tachyarrhythmia. J Nucl Med.2009;50(1):61-7.
90. Secretaria de Assistência à Saúde, acessado em 02 fevereiro 2010 na URL http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/port2002/pt987-anexo_i.htm.
91. ACAR P, MERLET P, ISERIN L, BONNET D. Impaired cardiac adrenergic innervation assessed by MIBG imaging as a predictor of treatment response in childhood dilated cardiomyopathy. Heart June; 2001 June 85 (6): 692-696.

92. INAS ABDULLSATTAR SAAD. Idiopathic dilated cardiomyopathy in children; Natural history and predictors of prognosis. Acessado em: www.ljm.org.ly. Peer-reviewed Open –access Medical Journal, ISSN:1819-6357,2008.
93. AZEVEDO VM, ALBANESI FILHO FM, SANTOS MA, CASTIER MB, TURA BR. How can the echocardiogram be useful for predicting death in children with idiopathic dilated cardiomyopathy? Arq Bras Cardiol 2004; 82: 510–514.
94. ANGELINI A, CROSATO M, BOFFA GM, CALABRESE F, CALZOLARI V, CHIOIN R, DALIENTO L, THIENE G. Active versus borderline myocarditis: clinicopathological favorecendo correlações e implicações diagnósticas. Heart 2002;87:210–215.
95. COOPER LT, BERRY GJ, SHABETAI R. Idiopathic giant cell myocarditis - natural history and treatment. N Engl J Med 1997;336:1860–1866.
96. CAPPOLA TP, FELKER GM, KAO WHL, HARE JM, BAUGHMAN KL, KASPER EK. Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy. Patients with myocarditis are at higher risk. Circulation 2002;105:1663–1668.

97. MENDES LA, DEC GW, PICARD MH, PALACIOS IF, NEWELL J, DAVIDOFF R. Right ventricular dysfunction: an independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. *Am Heart J* 1994;128:301–307.
98. MAGNANI JW, DEC W. Myocarditis. Current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006;113:876–890.
99. MASON JW, O’CONNELL JB, HERSKOWITZ A, ROSE NR, MCMANUS BM, BILLINGHAM ME, MOON TE, THE MYOCARDITIS TREATMENT TRIAL INVESTIGATORS. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995;333:269–275.
100. CAFORIO ALP, GOLDMAN JH, HAVEN AJ, BAIG KM, DALLA LIBERA L, MCKENNA WJ. Circulating cardiac autoantibodies as markers of autoimmunity in clinical and biopsy-proven myocarditis. *Eur Heart J* 1997;18:270–275.
101. MATTINGLY TW. Changing concepts of myocardial diseases. *JAMA* 1965;191:127-131.
102. LIPSHULTZ SE, LIPSITZ SR, SALLAN SE. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:2629–2636.

- 103.SAPHIR O. Myocarditis: a general review, with an analysis of two hundred and forty cases. *Arch Pathol* 1941;32:1000-1051.
- 104.LIU P, MARTINO T, OPAVSKY MA, PENNINGER J. Viral myocarditis: balance between viral infection and immune response. *Can J Cardiol* 1996;12:935-943.
- 105.SAPHIR O. Nonrheumatic inflammatory diseases of heart. In: Gould SE, ed. *Pathology of the heart*. 2nd ed. Springfield, Ill.: Thomas, 1960:779-823.
- 106.KÜHL U, PAUSCHINGER M, BOCK T, KLINGEL K, SCHWIMMBECK PL, SEEBERG B, KRAUTWURM L, SCHULTHEISS HP, KANDOLF R. Parvovirus B19 infection mimicking acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 108: 945–950.
- 107.KÜHL U, PAUSCHINGER M, MICHEL NOUTSIAS M, SEEBERG B, BOCK T, LASSNER DPW, KANDOLF R, SCHULTHEISS HP. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with "idiopathic" left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005; 111: 887–893.

108. BABOONIAN C, TREASURE T. Meta-analysis of the association of enteroviruses with human heart disease. *Heart*. 1997; 78: 539–543.
109. PAUSCHINGER M, DOERNER A, KUEHL U, SCHWIMMBECK PL, POLLER W, KANDOLF R, SCHULTHEISS HP. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation*. 1999; 99: 889-95.
110. BOWLES NE, NI J, KEARNEY DL, PAUSCHINGER M, SCHULTHEISS HP, MCCARTHY R, HARE J, BRICKER JT, BOWLES KR, TOWBIN JA. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 466–472.
111. BUELTMANN BD, KLINGEL K, SOLTAR K, BOCK CT, BABA HA, SAUTER M, KANDOLF R. Fatal parvovirus B19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: an endothelial cell-mediated disease. *Human Pathol*. 2002; 34: 92–95.
112. KÜHL U, PAUSCHINGER M, SCHWIMMBECK PL, SEEBERG B, LOBER C, NOUTSIAS M, POLLER W, SCHULTHEISS HP. Interferon- β treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients

with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction.
Circulation. 2003; 107: 2793–2798.

113. KÜHL U. Viral Persistence in the Myocardium Is Associated With Progressive Cardiac Dysfunction *Circulation*. 2005;112:1965-70.

114. WHY HJ, MEANY BT, RICHARDSON PJ, OLSEN EGJ, BOWLES NE, CUNNINGHAM L, FREEKE CE, ARCHARD LC. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1994;89:2582–2589.

115. FRUSTACI A, CHIMENTI C, CALABRESE F, PIERONI M, THIENE G, MASERI A. Immunosuppressive therapy for active lymphocytic myocarditis: virological and immunologic profile of responders versus nonresponders. *Circulation* 2003;107:857–863.

116. FUJIOKA S, KITaura A, DEGUCHI H, KAWAMURA K, ISOMURA T, SUMA H, SHIMIZU A. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1920–1926.

117. CALABRESE F, VALENTE M, THIENE G, ANGELINI A, TESTOLIN L, BIASIOLO MA, SOTERIOU B, LIVI U, PALU' G. Enteroviral genome in native hearts may influence outcome of patients who undergo cardiac transplantation. *Diagn Mol Pathol* 1999;8:39–46.
118. CALABRESE F, CARTURAN E, CHIMENTI C, PIERONI M, AGOSTINI C, ANGELINI A, CROSATO M, VALENTE M, BOFFA GM, FRUSTACI A, THIENE G. Overexpression of TNF- α and TNF receptor- α I in human viral myocarditis: clinicopathologic correlations. *Mod Pathol* 2004;17:1108–1118.
119. CALABRESE F, ANGELINI A, THIENE G, BASSO C, NAVA A, VALENTE M. No detection of enteroviral genome in the myocardium of patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Clin Pathol* 2000;53:382–387.
120. BOWLES NE, NI J, KEARNEY DL, PAUSCHINGER M, SCHULTHEISS HP, MCCARTHY R, HARE J, BRICKER JT, BOWLES KR, TOWBIN JA. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:466–472.

121. FIGULLA HR, STILLE-SIEGERER M, MALL G, HEIM A, KREUZER H. Myocardial enterovirus infection with left ventricular dysfunction: a benign disease compared with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1170–1175.
122. HINGORANI AD. Post infectious myocarditis: still a largely clinical diagnosis *BMJ* 1992 ;304:1676-8.
123. LIPSHULTZ SE, COLAN SD. Cardiovascular trials in long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:769–773.
124. SHADDY RE, BOUCEK MM, HSU DT. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007;298:1214–1216.
125. KOCHARIAN A, SHABANIAN R, RAFIEI-KHORGAMI M, KIANI A, HEIDARI-BATENI G. Coenzyme Q10 improves diastolic function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy *Cardiol Young*. 2009 Sep;19(5):501-6.
126. NEUMANN DA, BUREK CL, BAUGHMAN KL, ROSE NR, HERSKOWITZ A. Circulating heart-reactive antibodies in patients with myocarditis or cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:839–846.

127. CAFORIO ALP, GRAZZINI M, MANN JM, KEELING PJ, BOTTAZZO GF, MCKENNA WJ, SCHIAFFINO S. Identification of a and b myosin heavy chain isoforms as major autoantigens in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85:1734–1742.
128. LAUER B, SCHANNWELL M, KUHL U, STRAUER BE, SCHULTHEISS HP. Antimyosin autoantibodies are associated with deterioration of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:11–18.
129. MCMAHON AM, DOORN C V, BURCH M, WHITMORE P, NELIGAN S. Improved early outcome for end-stage dilated cardiomyopathy in children. *J.ThoracCardiovascSurg* 2004;126:1781-1787.
130. MCELHINNEY DB, COLAN S, MORAN AM, WYPIJ D. Recombinant Human Growth Hormone Treatment for Dilated Cardiomyopathy in Children; *Pediatrics* Vol. 114 No. 4 October 2004, pp. e452-e458.
131. WONG PC, STARNES VA. Pediatric heart and lung transplantation. In: Chang AC (ed.). *Pediatric Cardiac Intensive Care*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1998, pp 327-343.

132. SHARPE N, DOUGHTY R. Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction. *Lancet* 1998;352(Suppl 1):3-7.