

Miocardites Agudas na Infância e Adolescência na Era da COVID-19

Acute Myocarditis in Childhood and Adolescence in the Covid-19 Era

Ana Flávia Malheiros Torbey,¹ Aurea Lúcia Alves de Azevedo Grippa de Souza,¹ Ana Catarina Durán Bustamante,¹ Carmen Z. Brandão,¹ Luan Rodrigues Abdallah,¹ Yves P. D. March e Souza,¹ Evandro Tinoco Mesquita¹

Universidade Federal Fluminense,¹ Niterói, RJ - Brasil

Resumo

A miocardite em crianças e adolescentes é uma doença inflamatória do miocárdio com apresentação heterogênea, podendo se mostrar oligossintomática, sem comprometimento da fração de ejeção, ou com apresentação clínica catastrófica, com choque cardiogênico (miocardite fulminante) ou morte súbita. Dessa forma, a miocardite permanece um grande desafio dos pontos de vista diagnóstico e terapêutico. Apesar das diversas etiologias listadas, a forma mais frequente parece estar relacionada às doenças virais; atualmente, novas formas de miocardite, como as alérgicas (eosinofílica e uso de fármacos, em particular a imunoterapia do câncer), têm sido descritas. Aumentar o índice de suspeita é crucial. A dosagem dos níveis séricos de troponina e N-terminal do peptídeo natriurético tipo B, bem como a utilização de métodos avançados de cardiologia, como ecocardiograma com *strain*, tomografia por emissão de pósitrons e ressonância magnética cardíaca, são parte integral da avaliação multimodal nos pacientes suspeitos. Apesar de a biópsia endomiocárdica permanecer o padrão ouro para diagnóstico da doença, a tendência, atualmente, é realizá-la em situações específicas, como em apresentação clínica fulminante e miocardite crônica ou recidivante. O manuseio inclui cuidados gerais de suporte, abordagem da insuficiência cardíaca, controle das arritmias quando presentes, avaliação de suporte mecânico e transplante cardíaco. Tratamentos voltados à imunossupressão e imunoterapia permanecem controversos. Neste artigo, propomos uma revisão ampla dos métodos de diagnóstico e de tratamento, bem como as diferentes etiologias na faixa etária pediátrica.

Introdução

A miocardite representa um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias do miocárdio dos pontos de vista etiológico, da resposta inflamatória, do curso clínico e da resposta ao tratamento, apresentando elevada morbidade e mortalidade na população pediátrica.¹ É considerada a causa mais comum

de insuficiência cardíaca (IC) em crianças previamente hígidas.^{1,2} Sua apresentação clínica possui espectro de sinais e sintomas, variando desde casos oligossintomáticos até choque cardiogênico e morte súbita, o que constitui um desafio diagnóstico na pediatria.³ A cardiomiopatia dilatada (CMD) é uma grave complicação da miocardite, sendo uma causa comum de transplante cardíaco na infância.^{1,2,4}

Este artigo tem como objetivo apresentar os avanços na área de diagnóstico e tratamento, propondo um algoritmo para auxiliar pediatras, médicos de família e cardiologistas pediatras na abordagem de pacientes com miocardite.

Definição

A miocardite se caracteriza pela inflamação do miocárdio associada a um processo de degeneração e necrose do miócito, podendo ser focal ou difusa e podendo ocasionar disfunção cardíaca e/ou arritmias.¹ Em 1995, foi classificada como cardiomiopatia inflamatória pela Organização Mundial da Saúde, sendo seu diagnóstico estabelecido através de critérios histopatológicos, imunológicos e imuno-histoquímicos. Além disso, podem estar envolvidas causas infecciosas, agentes tóxicos, condições autoimunes e autoinflamatórias e reações alérgicas ou idiopáticas,⁵ caracterizando a natureza heterogênea da doença.

Epidemiologia

A incidência e a prevalência da miocardite são de difícil determinação devido à apresentação clínica variada da doença.^{1,6,7} Em um estudo populacional do tipo registro, realizado por Arola et al.⁸ na Finlândia, observou-se uma incidência de miocardite de 1,95:100.000 pessoas/ano (considerando crianças e adolescentes de 0 a 15 anos de idade).

Apesar de rara, é significativa,³ sendo que grande parte dos pacientes necessita de internação em unidade de terapia intensiva e suportes ventilatório e circulatório.⁶ A miocardite é responsável por 0,5 casos a cada 10.000 atendimentos em emergência pediátrica;¹ no entanto, a frequência verdadeira provavelmente é maior do que a relatada devido a casos não diagnosticados ou assintomáticos.⁸

Em estudos internacionais, não envolvendo países da América Latina, a distribuição etária de diagnóstico da doença é bimodal, com um pico no primeiro ano de vida e outro aos 16 anos de idade. Em adolescentes, a doença é mais frequente no sexo masculino (81%) do que no sexo feminino.^{8,9} Ainda segundo o trabalho de Arola et al.,⁸ a incidência entre adolescentes do sexo masculino pode atingir até 18,1:100.000 pessoas/ano. Esse aumento da

Palavras-chave

Miocardite; Cardiomiopatia; Insuficiência Cardíaca; Crianças; Adolescentes.

Correspondência: Ana Flávia Malheiros Torbey •

Hospital Universitário Antônio Pedro, Faculdade de Medicina, Departamento Materno Infantil - Rua Marquês de Paraná, 303.

CEP 24033-900, Centro, Niterói, RJ - Brasil

E-mail: anatorbey@id.uff.br

Artigo recebido em 28/04/2021, revisado em 26/05/2021, aceito em 20/06/2021

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20210008>

incidência entre adolescentes do sexo masculino pode ser justificado pela presença da testosterona.

Embora o desfecho seja favorável em cerca de 50% dos pacientes, a morbimortalidade permanece significativa. Sequelas e evolução crônica ocorrem em aproximadamente 30% dos casos, com 80% dos casos de cardiomiopatia crônica levando a transplante cardíaco ou morte.⁵ Em estudos de autópsia em pacientes pediátricos, observa-se a miocardite como causa de óbito em até 2% dos casos.¹⁰ Em um estudo recente de autópsia pediátrica, 1,8% dos pacientes apresentou evidências histológicas compatíveis com miocardite, sendo que, desses, 57% apresentaram morte súbita e 54% eram crianças com menos de 1 ano de idade.¹¹

A miocardite é responsável por 30 a 35% das crianças com fenótipo de CMD nos registros da Austrália e da América do Norte e por 22% da disfunção ventricular esquerda de início recente no Reino Unido.¹²⁻¹⁴

A miocardite em crianças está associada a altas taxas de IC, hospitalização, permanência em unidade de terapia intensiva e uso de suporte inotrópico no momento do diagnóstico em comparação com crianças com CMD idiopática. Um estudo recente de pacientes hospitalizados nos Estados Unidos demonstrou que quase metade dos pacientes necessitava de suporte inotrópico, 37,5% necessitavam de ventilação mecânica e 7,4% necessitavam de suporte de oxigenador de membrana extracorpórea (ECMO).^{15,16}

A mortalidade na fase aguda varia de 7 a 15 % dos casos, sendo a miocardite uma importante causa de CMD e transplante cardíaco em crianças sem cardiopatia congênita, que correspondem a 80% dos casos.⁶

Fisiopatologia

Embora a patogênese da miocardite dependa da sua etiologia, muito do que se compreende sobre a doença se deve a modelos experimentais de cobaias infectadas com o coxsackievírus.¹⁷ Na miocardite viral, é proposta a existência de três fases. Inicialmente, ocorre um período de replicação viral, causando lesão aguda do miócito e consequente evolução para CMD, que está associada a alterações na matriz extracelular do tecido miocárdico.¹

Etiologia

Um amplo espectro de causas infecciosas, imunomediadas e de hipersensibilidade a medicamentos, drogas e toxinas estão envolvidas na etiologia da miocardite.^{1,18-20} A maioria dos casos na população pediátrica é causada por infecções virais, principalmente por adenovírus, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e enterovírus, sendo o vírus coxsackie tipo B o principal. Entretanto, com o advento de novas modalidades diagnósticas, incluindo a reação em cadeia da polimerase (PCR) e a biópsia endomiocárdica (BEM), detectaram-se outros vírus, incluindo o parvovírus B19 e o herpesvírus humano tipo 6, em vários pacientes com miocardite comprovada por biópsia em estudos europeus.¹⁸ Podem estar envolvidos, também, os arbovírus Chikungunya, dengue e Zika vírus.²¹ Recentemente, foram documentados casos de miocardite devido a infecção pelo H1N1.¹

Assim, exposições infecciosas, especialmente vírus, são responsáveis pela grande maioria das miocardites pediátricas no Canadá e nos Estados Unidos,¹⁹ enquanto a causa mais comum globalmente é o *Trypanosoma cruzi*. Na América Latina, devemos ressaltar que a miocardite chagásica pode acometer crianças e adolescentes em áreas endêmicas e, do ponto de vista migratório, pacientes provenientes dessas áreas podem ser diagnosticados na América do Norte, Europa e Ásia.^{5,19}

Atualmente, diante da pandemia causada pela doença do coronavírus 2019 (COVID-19), casos de miocardite relacionados ao coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) têm sido descritos.^{22,23} Na pediatria, a miocardite tem se mostrado relacionada a quadros de síndrome inflamatória multissistêmica e associada a sinais clínicos da doença de Kawasaki.²² Nesses casos, a elevação da troponina é um dos principais marcadores do envolvimento miocárdico.^{23,24} Dolhnikof et al.²⁵ demonstraram a presença de partículas de SARS-CoV-2 no tecido miocárdico através de estudo com microscopia eletrônica e detecção de RNA viral com transcrição reversa seguida de PCR (RT-PCR). A síndrome inflamatória multissistêmica em crianças ocorre algumas semanas após a infecção pelo SARS-CoV-2, podendo, portanto, o paciente apresentar sinais de IC aguda e RT-PCR negativo para o SARS-CoV-2, associados a elevação significativa da troponina e de marcadores inflamatórios.²⁶

A miocardite autoimune pode ser uma condição isolada, como na miocardite de células gigantes e eosinofílica, ou fazer parte de uma doença sistêmica, como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, vasculite e polimiosite.²⁷ Nos quadros de miocardite autoimune, há infiltrado linfocitário, sugerindo importante participação das células T.²⁷ Simpson et al.²⁸ demonstraram evidências do mecanismo autoimune em crianças com quadro clínico de miocardite através da presença de elevação significativa de anticorpos antimiosina cardíaca humana.²⁸

Além da quimioterapia e radioterapia utilizadas no tratamento para o câncer infantil, as novas terapias com imunoterapia – inibidores do *checkpoint* – caracterizam riscos potenciais para toxicidade cardíaca e estão relacionadas a casos de miocardite.²⁹⁻³¹ Esses pacientes devem receber atenção especial, pois podem cursar inicialmente com ecocardiograma normal, podendo ser necessários métodos diagnósticos mais complexos para confirmação da inflamação miocárdica.³¹ A Tabela 1 mostra as diversas causas de miocardite.

Apresentação clínica

O diagnóstico de miocardite pediátrica permanece um desafio devido ao quadro clínico variável da doença, desde pacientes assintomáticos com apenas achados sutis no eletrocardiograma (ECG) até IC fulminante e morte súbita.¹ Assim, é necessária suspeita clínica inicial para que o diagnóstico seja confirmado, principalmente nos casos oligossintomáticos.

Estudos como os de Rodriguez-Gonzales et al.⁶ e Durani et al.⁴ mostram que, na maioria dos pacientes, o diagnóstico de miocardite não é feito na avaliação inicial (59 a 83%),

Artigo de Revisão

Tabela 1 – Etiologia da miocardite na infância e na adolescência

Etiologia	Exemplos
Infecciosa	Vírus Adenovírus, echovírus, enterovírus (coxsackie), herpes (citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, herpesvírus humano tipo 6), hepatite C, HIV, H1N1, parvovírus B19, arbovírus (dengue, Chikungunya e Zika vírus), SARS-CoV-2
	Bactérias Clamídia, <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus A</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Trypanosoma pallidum</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
	Fungos <i>Actinomyces</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>
	Protozoários <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i>
Autoimune	Doença celíaca, síndrome de Churg-Strauss, dermatomiosite, miocardite de células gigantes, síndrome hipereosinofílica, doença de Kawasaki, lúpus eritematoso sistêmico, miocardite linfocítica, artrite reumatoide, sarcoidose, colite ulcerativa, esclerodermia
Reações de hipersensibilidade	Penicilina, ampicilina, cefalosporina, tetraciclina, sulfonamidas, benzodiazepínicos, clozapina, diuréticos tiazídicos e de alça, metildopa, toxina tetânica, vacina varicela, antidepressivos
	Anfetaminas, antraciclina, catecolaminas, cocaína, ciclofosfamida, fenitoína, transtuzumabe, amitriptilina, anfotericina B, <i>cannabis</i> , monóxido de carbono, choque elétrico, etanol, Hymenoptera, isoniazida, lidocaína, metildopa, veneno de cobra e escorpião

HIV: vírus da imunodeficiência humana; SARS-CoV-2: coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave.

sendo necessária mais de uma avaliação médica até que o diagnóstico de miocardite ou CMD seja realizado.¹⁸ Nos estudos, as crianças frequentemente recebiam um diagnóstico inicial de doença respiratória (bronquiolite, asma ou pneumonia) ou infecção gastrointestinal.¹

A apresentação clínica também varia com a idade do paciente. Os neonatos e lactentes podem apresentar sintomas inespecíficos sugestivos de infecção, incluindo febre, hipoatividade e dificuldade de sucção, ou podem apresentar sinais mais graves, como apneia, cianose e choque cardiogênico.^{2,7}

Em crianças mais velhas e em adolescentes, as manifestações clínicas também podem ser diferentes. A maioria das crianças apresenta queixas respiratórias ou gastrointestinais inespecíficas; apenas uma minoria relata dor no peito. Os sinais de miocardite mais frequentemente relatados são sintomas inespecíficos, como falta de ar (69%), vômitos (48%) ou dificuldade alimentar (40%). A morte súbita pode ocorrer em alguns casos de miocardite.² Todo paciente com início recente de IC ou arritmia deve ter a miocardite considerada como possível diagnóstico.

A apresentação clínica da miocardite pode ser categorizada em síndromes clínicas como dor torácica, IC com fenótipo de CMD ou miocardite fulminante, arritmias e morte súbita.

Dor torácica: dor torácica intensa, semelhante ao infarto agudo do miocárdio, associada a alterações eletrocardiográficas típicas e elevação de biomarcadores como troponina e peptídeo natriurético cerebral (BNP).¹ Geralmente, há comprometimento pericárdico associado, porém com função cardíaca normal.³² Nesses pacientes, é preciso assegurar que as coronárias não apresentem alterações anatômicas adquiridas ou congênitas através de exames de imagem como ecocardiograma e angiotomografia de coronárias.

Morte súbita: a morte súbita na população pediátrica, apesar de ser um evento raro, é comumente associada à miocardite,¹⁶ podendo ser a apresentação inicial da doença.

Nesses casos, o diagnóstico é feito histologicamente, em que um processo inflamatório infiltrativo se torna foco arritmogênico, gerando uma arritmia fatal, ou através de cardioimagem após um evento de morte súbita abortado. A miocardite é responsável por aproximadamente 9% das mortes súbitas em jovens atletas nos Estados Unidos nos quais um evento cardiovascular confirmado foi documentado.²⁸

1. Arritmias

Sintomas como palpitações e síncope ocorrem em pacientes pediátricos com miocardite, mesmo na ausência de IC ou de redução demonstrável da função ventricular esquerda.

A taquicardia sinusal em repouso também é uma característica sutil importante e, embora nem sempre seja um achado consistente, pode ser o único achado das formas leves.

A presença de arritmias ventriculares em corações estruturalmente normais e taquiarritmias ventriculares em atletas tem sido associada à miocardite.^{30,31} A miocardite deve sempre ser considerada em uma criança com bloqueio cardíaco completo adquirido. A cardite de Lyme e a doença de Chagas têm sido associadas a bloqueio cardíaco completo. A maioria recupera, porém em alguns casos o implante do marcapasso pode ser necessário.³²⁻³⁴

2. IC com fenótipo de CMD

A apresentação mais clássica do quadro de miocardite é o aparecimento de sintomas de IC em um fenótipo de CMD algumas semanas após uma história compatível com uma doença viral. Sintomas respiratórios e gastrointestinais e mialgia são característicos dessa fase, podendo a febre estar ou não presente.^{19,35}

Sinais de IC congestiva são observados na grande maioria dos pacientes,¹⁸ variando na gravidade dos sintomas de acordo com o grau de inflamação do miocárdio.¹ Geralmente, são observadas taquidispnéia, taquicardia, alterações na ausculta

cardíaca e respiratória e hepatomegalia, acompanhadas de sinais de baixo débito cardíaco.

3. A miocardite aguda fulminante

É um subconjunto distinto de miocardite aguda caracterizada por IC com comprometimento hemodinâmico grave que requer suporte circulatório mecânico ou inotrópico em pelo menos dois dos seguintes critérios: febre, início distinto dos sintomas de IC dentro de um período de 1 a 2 dias e história consistente com doença viral nas 2 semanas antes da hospitalização. A miocardite fulminante está associada a sintomas de disfunção ventricular esquerda significativa e IC inesperada dentro de 2 a 3 semanas após o início da infecção viral.^{14,36} A miocardite fulminante representa de 10 a 38% de todos os casos de miocardite,³⁷ tendo sido descrita em crianças com mortalidade variando de 48,4, no Japão, a 9%, na França. Apesar da apresentação severa, os resultados são substancialmente melhores do que em adultos com miocardite aguda. Em crianças que se apresentam com choque cardiogênico, arritmia ventricular ou bloqueio atrioventricular será necessária a estabilização com suporte circulatório mecânico (MCS), como a oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO). Nos pacientes que não respondem após o período de 1 a 2 semanas, deve-se considerar a realização da biópsia endomiocárdica (BEM) a fim de se afastar miocardite por células gigantes que apresenta resposta ao tratamento com imunossupressão, apesar de ter prognóstico reservado.³⁸

Diagnóstico

O diagnóstico de miocardite é especialmente desafiador devido à variabilidade de apresentação clínica da doença, observando-se desde pacientes assintomáticos com apenas achados sutis no ECG até IC fulminante e morte súbita. O diagnóstico permanece, em grande parte, baseado no alto grau de suspeita clínica, apoiado em biomarcadores como a troponina cardíaca e o BNP e técnicas avançadas de cardiologia, como o eco-Doppler tecidual e a ressonância magnética cardíaca, sendo a BEM considerada o padrão ouro para o diagnóstico.

As características clínicas são, geralmente, as de IC, sendo a causa mais comum de IC de início recente em crianças hígidas. Pacientes com sintomas leves correm risco de deterioração e, portanto, o diagnóstico precoce é importante no estabelecimento de monitoramento e cuidados de suporte adequados.^{5,39}

Após a suspeita clínica, baseada em anamnese e exame físico, inicia-se a investigação com os exames complementares. A Tabela 2 e a Figura 1 resumem as principais ferramentas diagnósticas e os possíveis achados.

ECG

Em crianças com miocardite, o ECG está alterado em pelo menos 93% dos pacientes,²⁰ embora o ECG normal não exclua o diagnóstico da doença. As alterações são inespecíficas e variam desde taquicardia sinusal até arritmias ventriculares, podendo haver baixa voltagem do complexo QRS, bloqueio do átrio ventricular e alterações do segmento ST e do intervalo QT.^{15,19,20}

Biomarcadores

Os níveis de marcadores de atividade inflamatória, como velocidade de hemossedimentação e proteína C-reativa, frequentemente estão elevados, podendo também haver leucocitose, embora níveis normais não descartem o diagnóstico de miocardite.^{11,19}

Níveis anormais de troponina podem apoiar o diagnóstico de miocardite. A troponina T pode fornecer melhor sensibilidade para detecção de micronecrose na miocardite devido a uma elevação proporcionalmente mais alta e mais duradoura dos seus níveis séricos quando comparada com a creatina quinase.^{11,35} Acredita-se que a BEM deva ser realizada no momento em que a troponina se apresenta elevada, pois há melhores chances em demonstrar o infiltrado inflamatório miocárdico.¹⁵

Soongswang et al.⁴⁰ demonstraram que a troponina T apresenta boa sensibilidade (71%) e especificidade (86%) para

Tabela 2 – Principais ferramentas diagnósticas nas miocardites agudas em crianças e adolescentes

Ferramentas de investigação	Possíveis achados
Anamnese	Sintomas típicos de resfriado/gripe, gastroenterite, picada de insetos, história familiar de cardiomiopatia e dor precordial. Início recente de sinais de insuficiência cardíaca ou arritmia em criança previamente hígida.
Exame físico	Taquicardia em repouso e sinais clínicos de insuficiência cardíaca.
Biomarcadores	Elevação de troponina e do BNP.
Radiografia de tórax	Imagem sugestiva de aumento da área cardíaca, congestão pulmonar, derrame pleural e infiltrado pulmonar.
Eletrocardiograma	Taquicardia sinusal, hipertrofia ventricular, anormalidades do segmento ST e da onda T, arritmias, BAV, prolongamento do segmento QT e baixa voltagem do complexo QRS.
Ecocardiograma	Aumento da dimensão telessistólica ou diastólica do ventrículo, anormalidade da motilidade da parede, espessamento septal ou ventricular, redução da fração de ejeção, regurgitação valvar e presença de trombos.
Cintilografia com gálio	Captação do gálio.
Ressonância nuclear magnética	Edema, inflamação e necrose/fibrose do tecido cardíaco.
Biópsia do miocárdio	Presença de infiltrado linfocitário, edema e necrose das células musculares cardíacas, pesquisa de PCR viral.

BAV: bloqueio atrioventricular; BNP: peptídeo natriurético cerebral.

Artigo de Revisão

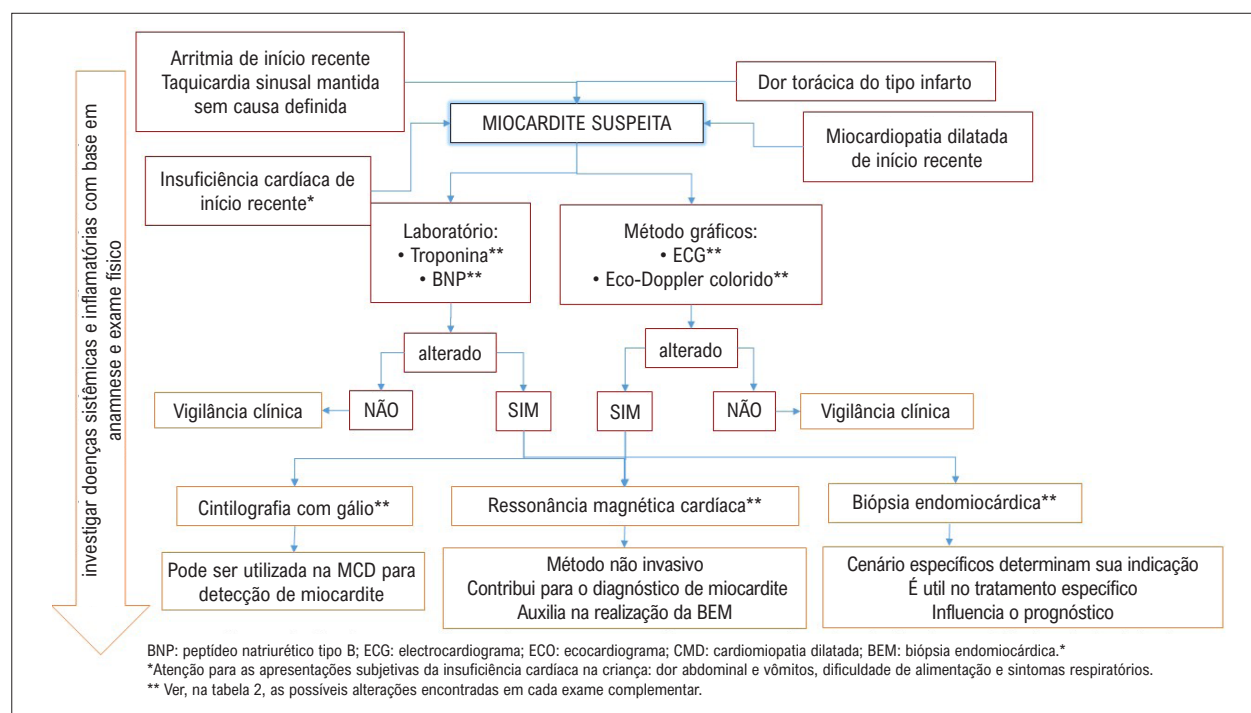


Figura 1 – Fluxograma diagnóstico para paciente pediátrico com suspeita de miocardite.

o diagnóstico de miocardite aguda em crianças. Além disso, a troponina T se mostrou mais elevada em pacientes com miocardite quando comparada em pacientes portadores de CMD.⁴⁰ No entanto, é importante ressaltar que, na prática clínica, os valores de troponina T e I utilizam diferentes métodos, sendo fundamental que sejam conhecidos os valores de corte para os respectivos kits de testagem na instituição na qual o paciente é atendido.

Níveis elevados de peptídeo natriurético [BNP e N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP)] podem estar presentes na miocardite e são úteis para a determinação da etiologia cardíaca em crianças com sintomas respiratórios.¹⁹ Rodriguez-Gonzalez et al.⁶ demonstraram que níveis NT-proBNP > 5.000 pg/mL estão associados a um pior prognóstico em crianças com miocardite.

Radiografia de tórax

Os achados das radiografias de tórax geralmente incluem aumento da área cardíaca à custa do aumento dos diâmetros do ventrículo esquerdo (VE) e/ou derrame pericárdico^{7,20} e podem demonstrar congestão e edema pulmonar, infiltrados ou derrames pleurais.⁷

Ecocardiograma

Os achados ecocardiográficos típicos da miocardite são o aumento dos diâmetros sistólico e diastólico do VE e a redução das frações de encurtamento ou ejeção do VE, caracterizando o fenótipo de CMD.^{19,41} A regurgitação valvar atrioventricular e as anormalidades segmentares da motilidade

das paredes ventriculares, bem como o derrame pericárdico, também podem ser observados.^{7,19,41} Alterações na função do ventrículo direito (VD) podem estar associadas a uma maior probabilidade de resultados adversos, incluindo transplante cardíaco ou morte.⁷

A miocardite fulminante pode ser caracterizada por aumento da espessura do septo interventricular devido a edema intersticial e dimensões do VE próximas do normal.^{19,41} Esses pacientes possuem um melhor prognóstico na recuperação da função do VE.¹⁹ Fenótipos de cardiomiopatia hipertrófica e restritiva já foram descritos em pacientes com diagnóstico confirmado de miocardite por estudo histopatológico.^{7,19}

O uso de Doppler tecidual e *strain* ventricular também contribuem para o diagnóstico da miocardite.^{32,41} Entretanto, o valor diagnóstico do ecocardiograma é limitado, já que muitos pacientes com quadro leve de miocardite podem apresentar exame normal.⁴² O ECO também é importante para descartar outras causas de IC, principalmente anormalidades coronárias.⁷

Medicina nuclear

A presença de inflamação cardíaca pode ser demonstrada através de estudo por cintilografia.^{16,38} Em crianças com CMD, a cintilografia cardíaca com gálio 67 pode ser utilizada para a detecção de miocardite, apresentando alta sensibilidade (87%) e especificidade (81%) quando comparada à BEM.⁴³ No entanto, essa técnica não é realizada com frequência em crianças com suspeita de miocardite.^{1,38}

Ressonância magnética cardíaca

A ressonância magnética cardiovascular é uma ferramenta amplamente aceita na investigação do paciente com suspeita de miocardite, tendo se tornado o método diagnóstico não invasivo de escolha para o diagnóstico da miocardite.^{2,44-46} Na pediatria, além de contribuir para o diagnóstico, é capaz de contribuir no prognóstico, principalmente nos casos de miocardite fulminante.⁴⁷ Martinez-Villar et al.⁴⁵ demonstraram a contribuição da ressonância no diagnóstico de miocardite em adolescentes com apresentação do tipo infarto.

Essa técnica permite uma avaliação detalhada das dimensões e da espessura das paredes ventriculares e da função cardíaca, além de fornecer dados sobre o tecido miocárdico que demonstrem a presença de edema, inflamação e fibrose.¹³ O edema é visto através do aprimoramento da imagem ponderada em T2, enquanto o realce precoce na imagem ponderada em T1 está relacionado à hiperemia. Por outro lado, o realce tardio com o gadolínio traduz a presença de fibrose, a qual se caracteriza por não ser restrita a um território vascular, sendo geralmente mesomural e subepicárdica.^{2,13,32} As Figuras 2 e 3 ilustram essas alterações. A ressonância cardíaca também é capaz de identificar alterações segmentares nas paredes ventriculares, mais comumente nas paredes inferolateral e basal.³⁴

Friedrich et al. publicaram, em 2009, o Consenso para ressonância magnética cardiovascular para as cardiomiopatias inflamatórias – os critérios de Lake Louise –, no qual a presença de edema, hiperemia e necrose/fibrose é avaliada através de imagens ponderadas em T2 e realces precoce e tardio com gadolínio. A presença de dois ou mais critérios sugere fortemente a presença de miocardite,⁴² com sensibilidade de 67% e especificidade de 91%.¹³ A precisão diagnóstica pode ser melhorada com a avaliação miocárdica em T1.⁴⁷ Dessa forma, o uso do mapeamento em T1 junto a imagens ponderadas em T2 ou realce tardio com gadolínio elevam a acurácia diagnóstica para 96%.^{45,46}

Outros achados inespecíficos de miocardite incluem alterações regionais na motilidade das paredes ventriculares, redução da função miocárdica e derrame pericárdico.⁴⁵

Além do diagnóstico da miocardite, a ressonância magnética pode fornecer informações sobre a progressão e resolução da doença.⁴⁵

Biópsia endomiocárdica (BEM)

A demonstração histopatológica definida pelos critérios de Dallas, propostos em 1986,¹⁴ continua sendo necessária para o diagnóstico definitivo de miocardite, assim como a BEM permanece o exame padrão ouro.^{2,16,19} A BEM demonstra a etiologia da miocardite, pois as alterações infecciosas, inflamatórias, tóxicas, infiltrativas e autoimunes ocorrem a nível celular, e os métodos não invasivos não são capazes de demonstrá-las.⁴⁹ Apesar de apresentar alguns fatores que limitam sua realização de forma rotineira,^{1,6,38} a indicação da BEM se justifica pelo fato de doenças inflamatórias específicas do miocárdio terem tratamento único, impactando no prognóstico.^{16,48,49-51} Esse é o caso do tratamento das miocardites mediadas por processo imune, que diferem das miocardites virais e dificilmente são diagnosticadas por métodos não invasivos.^{1,49}

O procedimento da BEM, embora raramente, pode estar relacionado a algumas complicações, como tamponamento cardíaco e bloqueio atrioventricular com necessidade de marca-passo temporário.^{7,13,16} Em pacientes pediátricos, o risco geral de complicações é relativamente baixo, podendo variar de 1 a 6%,¹ e está diretamente relacionado à condição clínica do paciente, à experiência da equipe médica na realização do procedimento e à disponibilidade de cirurgia cardíaca caso necessário.³⁸ A mortalidade varia de 0 a 0,4%.¹ Assim, o risco/benefício da biópsia deve ser avaliado individualmente.

Os critérios de Dallas possuem sensibilidade para o diagnóstico de miocardite de cerca de 55%. No entanto, a utilização da imuno-histoquímica e do PCR para pesquisa viral eleva a sensibilidade do diagnóstico através da BEM,^{13,38} já que alguns trabalhos demonstraram presença de vírus na ausência dos critérios de Dallas.^{14,36,48}

A realização de BEM em ambos os ventrículos aumenta a sensibilidade para o diagnóstico de miocardite.⁴³

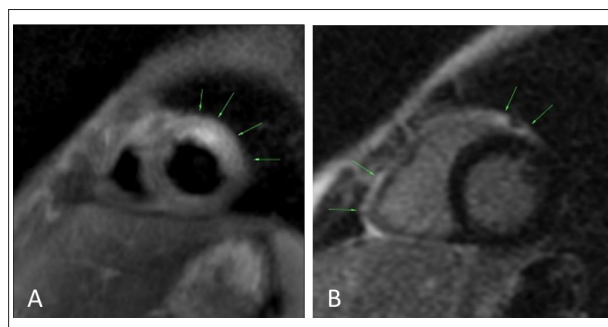


Figura 2 – Ressonância magnética cardíaca mostra edema de miocárdio em paredes ântero-lateral basal e medial. (A) Derrame, espessamento e realce pericárdico mais evidentes junto aos segmentos basais dos ventrículos direito e esquerdo. (B) O aspecto é sugestivo de miopericardite recente ou em atividade.

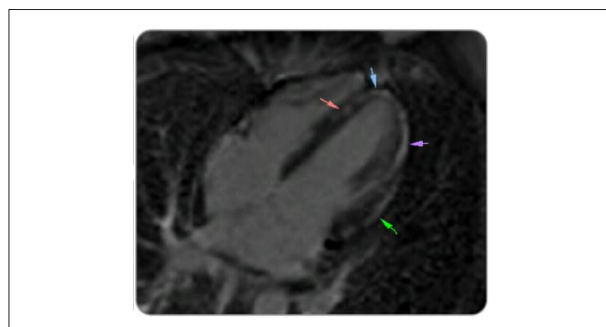


Figura 3 – Presença de realce tardio atípico para doença coronária, de padrão heterogêneo, poupando o endocárdio localizado nos segmentos anteriores ântero-septais e inferiores. Compatível com necrose/fibrose de origem não isquêmica (miocardite).

Artigo de Revisão

O diagnóstico pode ser potencializado com o uso conjunto de BEM e ressonância magnética, pois a ressonância pode direcionar o melhor local para a realização de BEM quando houver presença de lesões focais no VD ou no VE1.^{3,16,50}

Em 2007, a *American Heart Association* (AHA), a *American College Of Cardiology Foundation* (ACCF) e a *European Society of Cardiology* (ESC), em publicação conjunta, definiram como classe I de recomendação para realização de BEM dois de 14 cenários: IC inexplicada associada a comprometimento hemodinâmico de início recente com duração de menos de 2 semanas; ou IC inexplicada de início recente, com duração de 2 semanas a 3 meses, associada a dilatação, arritmias ventriculares ou distúrbio da condução.⁴⁹ No entanto, a ESC recentemente incluiu a presença de pseudoinfarto como recomendação para realização de BEM após a exclusão de doença coronariana.⁴⁸ Na população pediátrica, a presença de cardiomiopatia inexplicada recebe recomendação IIa para a realização da BEM.⁴⁹

De acordo com os critérios de Dallas, a miocardite aguda é definida pela presença de infiltrados linfocitários em associação com a necrose de miócitos, enquanto a miocardite limítrofe é caracterizada por infiltrado inflamatório na ausência de necrose.⁵¹

Tratamento

A abordagem terapêutica da miocardite na infância e na adolescência ainda permanece controversa e baseia-se, principalmente, no tratamento de suporte.^{1,12,20} No entanto, um tratamento específico pode ser necessário de acordo com o resultado obtido através da BEM e com a apresentação clínica e o prognóstico da doença.⁴⁸

Medidas gerais

Consistem no tratamento da IC e das arritmias e na prevenção da morte súbita a redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio, o tratamento da anemia e a restrição hídrica e do consumo de sal, com controle rigoroso do balanço hídrico.^{2,12}

1. Limitação de atividade física/repouso: atividades competitivas devem ser suspensas em até 6 meses, desde que a função ventricular seja normal e não haja evidências de arritmias com relevância clínica.^{12,19}
2. Tratamento da IC: a estabilização da criança com comprometimento hemodinâmico é fundamental; a internação em unidade de terapia intensiva pediátrica para suportes hemodinâmico e ventilatório é necessária em casos de apresentações com IC.^{1,11,12} A infusão de inotrópicos, a utilização de redutores da pós-carga e o uso de diuréticos auxiliam na melhora da função cardíaca.

A administração de diuréticos deve ser feita com cautela, pois a redução rápida da volemia pode agravar a hipotensão e comprometer a perfusão tecidual em um paciente com o débito cardíaco já reduzido.^{2,11} O uso de inotrópicos como dobutamina, dopamina, noradrenalina e adrenalina é necessário em pacientes com hipotensão, baixo débito cardíaco e redução da função cardíaca; sua infusão pode aumentar o risco para arritmias. O uso da

milrinona (inibidor da fosfodiesterase) auxilia na redução da pós-carga, melhora a função cardíaca e tem menor risco de predispor o paciente a arritmias.^{2,11,19}

O uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e betabloqueadores em pacientes adultos está associado a bom prognóstico.¹⁹ A administração de betabloqueadores em crianças, no entanto, não deve ser realizada na fase aguda da miocardite, em que há baixo débito cardíaco. Após a fase de estabilização e a transição para o uso de diurético oral, o uso de betabloqueadores como o carvedilol passar a ser recomendado, assim como o uso de IECA, que está associado à redução do remodelamento reverso e melhora na classe funcional.² O uso da digoxina deve ser feito com extrema cautela em pacientes na fase aguda da doença, já que sua administração pode precipitar arritmias e aumentar a produção de citocinas inflamatórias.¹¹

3. Arritmias: em pacientes com miocardite, as arritmias geralmente são transitórias e ocorrem durante a fase aguda da doença. Entretanto, as alterações de ritmo podem estar associadas a maior mortalidade, devendo ser abordadas de modo convencional. No entanto, alguns pacientes necessitarão de implante de marca-passo para bloqueio atrioventricular total (BAVT), enquanto aqueles com arritmias ventriculares sustentadas necessitarão de amiodarona e, em casos selecionados, de cardiodesfibrilador implantável.^{11,49}
4. Suporte avançado de vida: a assistência circulatória mecânica (ACM) é necessária em pacientes com choque cardiogênico refratário. Os dispositivos de ACM são capazes de substituir a função de bomba do coração até que a função miocárdica se recupere (terapia de resgate) ou até que o transplante cardíaco seja possível (terapia de ponte para o transplante).^{2,11,43}

Pacientes pediátricos com quadro de miocardite fulminante se beneficiam do suporte de ECMO, já que a recuperação da função ventricular pode ocorrer em algumas semanas.^{1,7,52}

Medidas específicas

1. Imunoglobulina intravenosa (IGIV): o uso da imunoglobulina em pacientes pediátricos com miocardite ou CMD de início recente permanece controverso, já que não estão disponíveis estudos controlados que demonstrem o seu benefício.^{1,2,53-55} O uso da imunoglobulina se baseia no seu potencial antiviral e imunomodulador, que reduz a produção de citocinas e inflamação.^{1,7} Robinson et al.⁵⁶ conduziram um trabalho de revisão Cochrane com diversos bancos de dados e concluíram que a IGIV pode ser útil em crianças com miocardite associada a encefalite, sendo necessários mais ensaios clínicos controlados para demonstrar o benefício da IGIV na miocardite pediátrica. Entretanto, trabalhos com séries de casos pediátricos mostram que o uso da imunoglobulina melhora a função ventricular e a sobrevida dessa população, sugerindo o papel benéfico da imunoglobulina na miocardite pediátrica.^{1,7,49,54} Huang et al.,⁵³ em estudo de metanálise, demonstraram que pacientes com miocardite fulminante

apresentaram melhor sobrevida no acompanhamento e que o uso da IGIV se mostrou superior na redução da mortalidade intra-hospitalar quando comparado ao tratamento convencional.⁵³ Entretanto, em revisão sistemática e metanálise conduzida por Yen et al.,⁵⁵ a imunoglobulina não modificou a taxa de sobrevida, não devendo ser, portanto, administrada rotineiramente para miocardite aguda pediátrica.

Na I Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca (IC) e transplante cardíaco no feto, na criança e em adultos com cardiopatia congênita da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), o uso da IGIV é considerado recomendação IIb, com nível de evidência B, diante quadro de CMD idiopática (tratamento clínico otimizado, acima de um ano de sintomas de IC) com presença de altos títulos de genoma viral de parvovírus B19 no tecido miocárdico comprovada por BEM e biologia molecular e para miocardite comprovada por BEM através de imuno-histoquímica e presença de genoma viral no tecido miocárdico por biologia molecular.⁴³

2. Imunossupressão: o papel da imunossupressão ainda é discutido no tratamento da miocardite. Seu objetivo é suprimir a resposta inflamatória e a atividade autoimune, visando à melhora clínica e da função ventricular, além de reduzir a mortalidade.^{12,16,44,57} Pode ser considerada terapia adjuvante quando a BEM é realizada e a presença de atividade viral é afastada através da pesquisa de PCR e a atividade inflamatória é documentada.¹¹ O estudo TIMIC confirma a eficácia da terapia imunossupressora nessa situação.⁵⁷

Na miocardite de células gigantes confirmada pela BEM, a imunossupressão tem classe de recomendação I e nível de evidência B. Já na cardiomiopatia inflamatória comprovada por BEM através de imuno-histoquímica com tratamento clínico otimizado e mais de 6 meses de sintomas de IC, na ausência de genoma viral por biologia molecular, a imunossupressão tem classe de recomendação IIb e nível de evidência B.⁴³ O uso de imunossupressão também está indicado para miocardite eosinofílica.¹⁹

Camargo et al.⁵⁸ demonstraram que a terapia imunossupressora é benéfica em pacientes pediátricos com inflamação demonstrada através da BEM, independentemente da presença de genoma viral ou não. No entanto, o estudo não utilizou grupo controle de pacientes com miocardite em atividade tratados convencionalmente.⁵⁸

A terapia pode ser baseada na associação de prednisona e azatioprina ou corticoide associado ou não a ciclosporina.^{16,19,43}

3. Terapia antiviral: a presença de genoma viral no material da BEM tem guiado a terapia antiviral. O interferon- β (IFN- β) e a IGIV são as principais opções terapêuticas, cujo objetivo é interromper a replicação viral, promovendo sua eliminação. É necessária confirmação de atividade inflamatória associada à replicação viral documentada pela BEM.^{16,49} Pacientes com CMD e persistência da presença de genoma viral apresentaram melhora da função cardíaca após o uso de IFN- β subcutâneo.^{7,49} O uso da terapia antiviral apresenta sua melhor eficácia nos estágios mais precoces da miocardite.¹⁹

Infecções por citomegalovírus, herpes simples e vírus da imunodeficiência humana (HIV) devem receber terapia pré-estabelecida.¹²

Prognóstico

O prognóstico da miocardite é tão variável quanto sua apresentação clínica. Os pacientes podem se recuperar ou posteriormente evoluir para CMD ou óbito.^{44,59,60} Pacientes que apresentam função cardíaca normal geralmente têm bom prognóstico, diferentemente daqueles que apresentam CMD.^{1,44} De modo geral, cerca de 50% dos pacientes irão evoluir com melhora após 2 a 4 semanas do início do quadro e cerca de 30% irão desenvolver CMD, enquanto os 20% restantes poderão evoluir com piora clínica, necessidade de transplante cardíaco ou morte.¹⁷

Fração de ejeção inferior a 30%, fração de encurtamento inferior a 15%, dilatação do VE e regurgitação mitral moderada a grave são consideradas preditores de mau prognóstico.¹ Em um estudo realizado por Kim et al.,⁶⁰ a dilatação do VE foi o principal fator associado à mortalidade em crianças com miocardite aguda. A sobrevida livre de transplante em crianças com miocardite viral aguda varia de 70 a 75%.⁵⁴ Entretanto, neonatos e lactentes apresentam mortalidade significativa em até 45% dos casos.¹

Pacientes com miocardite fulminante apresentam maior chance de recuperar a função ventricular quando sobrevivem à fase aguda com choque cardiogênico.^{1,44}

Novos horizontes

Os novos modelos de identificação de patógenos pelo sequenciamento metagenômico de nova geração (*metagenomic next-generation sequencing*, mNGS) têm contribuído para a abordagem em grandes centros. Na maioria dos estudos com mNGS, observa-se que os vírus identificados não estavam incluídos nos painéis virais de rotina.^{61,62} Tais estudos reforçam, também, a necessidade de frentes de pesquisa populacional específicas para a epidemiologia e etiologia das miocardites. A perseguição do diagnóstico etiopatogênico contribuirá para a caracterização de desfechos e prognóstico em populações específicas, possibilitando a inclusão de pesquisas em vacinas e terapêuticas antivirais apropriadas.

Conclusões

A miocardite se apresenta como uma doença multifacetada, capaz de promover distintos quadros clínicos e desfechos. Inúmeros avanços tecnológicos, diagnósticos e terapêuticas vêm modificando sua história natural; no entanto, estudos epidemiológicos de registro clínico são essenciais para a caracterização da população em cada país.

O *Children and Adolescents Myocarditis and Cardiomyopathy Registry* (ChARisMa), realizado pela Universidade Federal Fluminense (UFF), em Niterói, Rio de Janeiro, com instituições parceiras e com apoio do Departamento de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DEIC-SBC), tem por objetivo mapear e caracterizar a população pediátrica e adolescente

Artigo de Revisão

com suspeita ou diagnóstico de miocardite e cardiomiopatia. Os dados populacionais obtidos contribuirão para a orientação e produção de protocolos de medidas de educação, diagnóstico, terapêutica e acompanhamento.

Promover as orientações de pesquisa na suspeita diagnóstica na infância poderá contribuir para melhor desfecho, não somente nessa faixa etária, como também na população adulta com CMD de etiologia desconhecida.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Torbey AFM, Souza ALAAG, Mesquita ET; Obtenção de dados: Torbey AFM, Souza ALAAG, Bustamante ACD, Brandão CZ, Abdallah LR, Souza YPDM; Redação do manuscrito: Torbey AFM, Souza ALAAG, Bustamante ACD, Brandão CZ, Abdallah LR, Souza YPDM, Mesquita ET.

Referências

1. May LJ, Patton DJ, Fruitman DS. The evolving approach to paediatric myocarditis: a review of the current literature. *Cardiol Young*. 2011;21(3):241-51. doi: 10.1017/S1047951110001964.
2. Singh RK, Yeh JC, Price JF. Diagnosis and treatment strategies for children with myocarditis. *Prog Pediatr Cardiol*. 2016;43:23-30. doi: 10.1016/j.ppedcard.2016.08.022.
3. Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, Sleeper LA, Orav EJ, Clunie S, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*. 2006;296(15):1867-76. doi: 10.1001/jama.296.15.1867.
4. Durani Y, Egan M, Baffa J, Selbst SM, Nager AL. Pediatric myocarditis: presenting clinical characteristics. *Am J Emerg Med*. 2009;27(8):942-7. doi: 10.1016/j.ajem.2008.07.032.
5. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93(5):841-2. doi: 10.1161/01.cir.93.5.841.
6. Rodriguez-Gonzalez M, Sanchez-Codez MI, Lubian-Gutierrez M, Castellano-Martinez A. Clinical presentation and early predictors for poor outcomes in pediatric myocarditis: a retrospective study. *World J Clin Cases*. 2019;7(5):548-61. doi: 10.12998/wjcc.v7.i5.548.
7. Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;52(4):274-88. doi: 10.1016/j.pcad.2009.11.006.
8. Arola A, Pikkariainen E, Sipilä JO, Pykälä J, Rautava P, Kytö V. Occurrence and features of childhood myocarditis: a nationwide study in Finland. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e005306. doi: 10.1161/JAHA.116.005306.
9. Simpson KE, Canter CE. Acute myocarditis in children. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(6):771-83. doi: 10.1586/erc.11.70.
10. Wu MH, Wu ET, Wang CC et al. Contemporary Postnatal Incidence of Acquiring Acute Myocarditis by Age 15 Years and the Outcomes From a Nationwide Birth Cohort. *Pediatr Crit Care Med*. 2017; (12):1153-1158.
11. Merchant Q, Haque A, Hasan BS. Management of acute myocarditis in children. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(6):803-11.
12. Howard A, Hasan A, Brownlee J, Mehmood N, Ali M, Mehta S, et al. Pediatric myocarditis protocol: an algorithm for early identification and management with retrospective analysis for validation. *Pediatr Cardiol*. 2020;41(2):316-26. doi: 10.1007/s00246-019-02258-1.
13. Gannon MP, Schaub E, Grines CL, Saba SG. State of the art: evaluation and prognostication of myocarditis using cardiac mri. *J Magn Reson Imaging*. 2019;49(7):e122-e131. doi: 10.1002/jmri.26611.
14. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation*. 2006;113(4):593-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.589663.
15. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation*. 2006;113(4):593-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.589663.
16. ontera MW, Mesquita ET, Colafranceschi AS, Oliveira AC Jr, Rabischofsky A, Ianni BM, et al. I Brazilian guidelines on myocarditis and pericarditis. *Arq Bras Cardiol*. 2013;100(4 Suppl 1):1-36. doi: 10.5935/abc.20135004.
17. Buggey J, Elamm CA. Myocarditis and cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(3):341-46. doi: 10.1097/HCO.0000000000000514.
18. Kühl U, Schultheiss HP. Myocarditis in children. *Heart Fail Clin*. 2010;6(4):483-96. doi: 10.1016/j.hfc.2010.05.009.
19. Canter CE, Simpson KE. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. *Circulation*. 2014;129(1):115-28. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001372.
20. Levine MC, Klugman D, Teach SJ. Update on myocarditis in children. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(3):278-83. doi: 10.1097/MOP.0b013e32833924d2.
21. Alvarez ME, Bolívar-Mejía A, Rodríguez-Morales AJ, Ramírez-Vallejo E. Cardiovascular involvement and manifestations of systemic Chikungunya virus infection: a systematic review. *F1000Res*. 2017;6:390. doi: 10.12688/f1000research.11078.2.
22. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):69. doi: 10.1186/s13613-020-00690-8.
23. Pírzada A, Mokhtar AT, Moeller AD. COVID-19 and myocarditis: what do we know so far? *CJC Open*. 2020;2(4):278-85. doi: 10.1016/j.cjco.2020.05.005.
24. Sanna G, Serrau G, Bassareo PP, Neroni P, Fanos V, Marcialis MA. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020 Jul;179(7):1079-1087.
25. Dolnikoff M, Ferranti JF, Monteiro RAA, Duarte-Neto AN, Gomes-Gouvêa MS, Degaspere NV, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(10):790-94. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Ana Flávia Malheiros Torbey e Aurea Lúcia Alves de Azevedo Grippa de Souza pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal Fluminense.

Aprovação ética e consentimento informado

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

26. Bajaj R, Sinclair HC, Patel K, Low B, Pericao A, Manisty C, et al. Delayed-onset myocarditis following COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2021;9(4):e32-e34. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00085-0.
27. Bracamonte-Baran W, Čiháková D. Cardiac Autoimmunity: Myocarditis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1003:187-221. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8_10.
28. Simpson KE, Cunningham MW, Lee CK, Ward K, Tong A, Danon S, et al. Autoimmunity against the heart and cardiac myosin in children with myocarditis. *J Card Fail*. 2016;22(7):520-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.02.009.
29. Bonaca MP, Olenchok BA, Salem JE, Wiviott SD, Ederhy S, Cohen A, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology. *Circulation*. 2019;140(2):80-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497.
30. Ryan TD, Nagarajan R, Godown J. Cardiovascular toxicities in pediatric cancer survivors. *Cardiol Clin*. 2019;37(4):533-44. doi: 10.1016/j.ccl.2019.07.002.
31. Neilan TG, Rothenberg ML, Amiri-Kordestani L, Sullivan RJ, Steingart RM, Gregory W, et al. Myocarditis associated with immune checkpoint inhibitors: an expert consensus on data gaps and a call to action. *oncologist*. 2018;23(8):874-78. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0157.
32. Wisotzkey BL, Soriano BD, Albers EL, Ferguson M, Buddhe S. Diagnostic role of strain imaging in atypical myocarditis by echocardiography and cardiac MRI. *Pediatr Radiol*. 2018;48(6):835-42. doi: 10.1007/s00247-017-4061-0.
33. Zhao L, Fu Z. Roles of host immunity in viral myocarditis and dilated cardiomyopathy. *J Immunol Res*. 2018;2018:5301548. doi: 10.1155/2018/5301548.
34. Etesami M, Gilkeson RC, Rajiah P. Utility of late gadolinium enhancement in pediatric cardiac MRI. *Pediatr Radiol*. 2016;46(8):1096-113. doi: 10.1007/s00247-015-3526-2.
35. Bejiqi R, Retkoceri R, Maloku A, Mustafa A, Bejiqi H, Bejiqi R. The diagnostic and clinical approach to pediatric myocarditis: a review of the current literature. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(1):162-73. doi: 10.3889/oamjms.2019.010.
36. Martin AB, Webber S, Fricker FJ, Jaffe R, Demmler G, Kearney D, et al. Acute myocarditis. Rapid diagnosis by PCR in children. *Circulation*. 1994;90(1):330-9. doi: 10.1161/01.cir.90.1.330.
37. Sankar J, Khalil S, Sankar MJ, Kumar D, Dubey N. Short-term outcomes of acute fulminant myocarditis in children. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(7):885-90. doi: 10.1007/s00246-011-0007-8.
38. Das BB. Role of endomyocardial biopsy for children presenting with acute systolic heart failure. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(2):191-6. doi: 10.1007/s00246-013-0807-0.
39. Testolina M, Schiavo A, Marcolongo R, Illiceto S. Endomyocardial biopsy should be performed in every patient with suspected myocarditis. *G Ital Cardiol*. 2015;16(10):533-8. doi: 10.1714/2028.22032.
40. Soongswang J, Durongpisitkul K, Nana A, Laohaprasittiporn D, Kangkagate C, Punlee K, et al. Cardiac troponin T: a marker in the diagnosis of acute myocarditis in children. *Pediatr Cardiol*. 2005;26(1):45-9. doi: 10.1007/s00246-004-0677-6.
41. Jeserich M, Konstantinides S, Pavlik G, Bode C, Geibel A. Non-invasive imaging in the diagnosis of acute viral myocarditis. *Clin Res Cardiol*. 2009;98(12):753-63. doi: 10.1007/s00392-009-0069-2.
42. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(17):1475-87. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
43. Azeka E, Jatene MB, Jatene IB, Horowitz ESK, Branco KC, Souza Neto JD et al. I Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco, no Feto, na Criança e em Adultos com Cardiopatia Congênita, da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2014; 103(6Supl.2): 1-126
44. Tunuguntla H, Jeewa A, Denfield SW. Acute myocarditis and pericarditis in children. *Pediatr Rev*. 2019;40(1):14-25. doi: 10.1542/pir.2018-0044.
45. Martinez-Villar M, Gran F, Sabaté-Rotés A, Tello-Montoliu A, Castellote A, Figueras-Coll M, et al. Acute myocarditis with infarct-like presentation in a pediatric population: Role of cardiovascular magnetic resonance. *Pediatr Cardiol*. 2018;39(1):51-6. doi: 10.1007/s00246-017-1726-2.
46. Kotanidis CP, Bazmpani MA, Haidich AB, Karvounis C, Antoniadis C, Karamitsos TD. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance in acute myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(11):1583-90. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.12.008.
47. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: Expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(24):3158-76. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.
48. Dominguez F, Kühl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschöpe C. Update on myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: reemergence of endomyocardial biopsy. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(2):178-87. doi: 10.1016/j.rec.2015.10.015.
49. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation*. 2007;116(19):2216-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.186093.
50. Caforio ALP, Malipiero G, Marcolongo R, Illiceto S. Myocarditis: a clinical overview. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(7):63. doi: 10.1007/s11886-017-0870-x.
51. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(9):779-92. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.074.
52. Xiong H, Xia B, Zhu J, Li B, Huang W. Clinical outcomes in pediatric patients hospitalized with fulminant myocarditis requiring extracorporeal membrane oxygenation: a meta-analysis. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(2):209-214. doi: 10.1007/s00246-016-1517-1.
53. Huang X, Sun Y, Su G, Li Y, Shuai X. Intravenous immunoglobulin therapy for acute myocarditis in children and adults. *Int Heart J*. 2019;60(2):359-65. doi: 10.1536/ihj.18-299.
54. Heidendaal JF, Den Boer SL, Wildenbeest JG, Dalinghaus M, Straver B, Pakrkt D. Intravenous immunoglobulins in children with new onset dilated cardiomyopathy. *Cardiol Young*. 2018;28(1):46-54. doi: 10.1017/S1047951117001561.
55. Yen CY, Hung MC, Wong YC, Chang CY, Lai CC, Wu KG. Role of intravenous immunoglobulin therapy in the survival rate of pediatric patients with acute myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):10459. doi: 10.1038/s41598-019-46888-0.
56. Robinson J, Hartling L, Vandermeer B, Klassen TP. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD004370. doi: 10.1002/14651858.CD004370.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8:CD004370.
57. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J*. 2009;30(16):1995-2002. doi: 10.1093/eurheartj/ehp249.
58. Camargo PR, Okay TS, Yamamoto L, Del Negro GM, Lopes AA. Myocarditis in children and detection of viruses in myocardial tissue: implications for immunosuppressive therapy. *Int J Cardiol*. 2011;148(2):204-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.11.002.
59. Di Filippo S. Improving outcomes of acute myocarditis in children. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(1):117-25. doi: 10.1586/14779072.2016.1114884.
60. Kim G, Ban GH, Lee HD, Sung SC, Kim H, Choi KH. Left ventricular end-diastolic dimension as a predictive factor of outcomes in children with acute myocarditis. *Cardiol Young*. 2017;27(3):443-51. doi: 10.1017/S1047951116000706.

Artigo de Revisão

-
61. Kufner V, Plate A, Schmutz S, Braun DL, Günthard HF, Capaul R, et al. Two Years of Viral Metagenomics in a Tertiary Diagnostics Unit: Evaluation of the First 105 Cases. *Genes*. 2019;10(9):661. doi: 10.3390/genes10090661.
62. Takeuchi S, Kawada JI, Okuno Y, Horiba K, Suzuki T, Torii Y, et al. Identification of potential pathogenic viruses in patients with acute myocarditis using next-generation sequencing. *J Med Virol*. 2018;90(12):1814-21. doi: 10.1002/jmv.25263.



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