

Miocardite fulminante *versus* miocardite não fulminante aguda em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda



Enrico Ammirati, MD, PHD,^a Giacomo Veronese, MD,^{a,b} Michela Brambatti, MD, MS,^c Marco Merlo, MD,^d Manlio Cipriani, MD,^a Luciano Potena, MD,^e Paola Sormani, MD,^a Tatsuo Aoki, MD, PHD,^f Koichiro Sugimura, MD,^f Akinori Sawamura, MD, PHD,^g Takahiro Okumura, MD, PHD,^g Sean Pinney, MD,^h Kimberly Hong, MD,^c Palak Shah, MD, MS,ⁱ Óscar Braun, MD, PHD,^j Caroline M. Van de Heyning, MD, PHD,^k Santiago Montero, MD,^{l,m} Duccio Petrella, MD,^a Florent Huang, MD,^m Matthieu Schmidt, MD,^m Claudia Raineri, MD,ⁿ Anuradha Lala, MD,^h Marisa Varrenti, MD,^{a,b} Alberto Foà, MD,^e Ornella Leone, MD,^e Piero Gentile, MD,^d Jessica Artico, MD,^d Valentina Agostini, PHD,^e Rajiv Patel, MD,ⁱ Andrea Garascia, MD,^a Emeline M. Van Craenenbroeck, MD, PHD,^k Kaoru Hirose, MD,^o Akihiro Isotani, MD,^o Toyooki Murohara, MD, PHD,^g Yoh Arita, MD, PHD,^p Alessandro Sionis, MD,^l Enrico Fabris, MD,^d Sherin Hashem, MD, PHD,^q Victor Garcia-Hernando, MD,^r Fabrizio Oliva, MD,^a Barry Greenberg, MD,^c Hiroaki Shimokawa, MD,^f Gianfranco Sinagra, MD,^d Eric D. Adler, MD,^c Maria Frigerio, MD,^{a,*} Paolo G. Camici, MD,^{*}

RESUMO

CONTEXTO A miocardite fulminante (MF) é uma forma de miocardite aguda caracterizada por disfunção sistólica ventricular esquerda grave que requer inotrópicos e/ou suporte circulatório mecânico. Um estudo unicêntrico constatou que pacientes com MF tiveram melhores desfechos do que aqueles com miocardite não fulminante (MNF) aguda que apresentaram disfunção sistólica ventricular esquerda, mas que estavam hemodinamicamente estáveis. Como isso foi contestado recentemente, ainda há discordâncias.

OBJETIVOS Este estudo buscou fornecer evidências adicionais sobre os resultados da MF e verificar se a estratificação do paciente com base nos principais subtipos histológicos pode fornecer informações prognósticas adicionais.

MÉTODOS Um total de 220 pacientes (idade mediana de 42 anos, 46,3% do sexo feminino) com miocardite aguda histologicamente comprovada (início dos sintomas < 30 dias), todos apresentando disfunção sistólica ventricular esquerda, foram incluídos em um registro internacional retrospectivo, composto por 16 hospitais terciários nos Estados Unidos, na Europa e no Japão. O desfecho principal foi a ocorrência de morte cardíaca ou transplante cardíaco nos 60 dias seguintes à admissão e no seguimento em longo prazo.

RESULTADOS Pacientes com MF (n = 165) apresentaram taxas significativamente mais altas de morte cardíaca e transplante cardíaco em comparação com aqueles com MNF (n = 55), tanto em 60 dias (28,0% vs. 1,8%, p = 0,0001) quanto em 7 anos seguimento (47,7% vs. 10,4%, p < 0,0001). Usando a análise multivariada de Cox, o subtipo histológico emergiu como uma variável adicional que afeta o desfecho em pacientes com MF, com miocardite de células gigantes com um prognóstico significativamente pior em comparação à miocardite eosinofílica e linfocítica. Em uma subanálise incluindo apenas adultos com miocardite linfocítica, os principais desfechos ocorreram com mais frequência na MF em comparação com a MNF em 60 dias (19,5% vs. 0%, p = 0,005) e em 7 anos de seguimento (41,4% vs. 3,1%, p = 0,0004).

CONCLUSÕES Esse registro internacional confirma que os pacientes com MF apresentam taxas mais altas de morte cardíaca e transplante cardíaco, no curto e no longo prazo, em comparação com pacientes com MNF. Além disso, fornecemos evidências de que o subtipo histológico da MF possui valor prognóstico independente, destacando a necessidade de biópsia endomiocárdica oportuna nessa condição. (J Am Coll Cardiol 2019;74:299-311) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster, em JACC.org.

^aDe Gasperis Cardio Center, Niguarda Hospital, Milano, Itália; ^bDepartment of Health Sciences, University of Milano-Bicocca, Monza, Itália; ^cDivision of Cardiology, Department of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, Califórnia, EUA; ^dCardiothoracic Department, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata (ASUITIS), University of Trieste, Trieste, Itália; ^eAcademic Hospital S. Orsola-Malpighi, Bologna, Itália; ^fTohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japão; ^gNagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japão; ^hIcahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York, EUA; ⁱInova Heart and Vascular Institute, Falls Church, Virginia, EUA; ^jDepartment of Cardiology, Clinical Sciences, Lund University and Skåne University Hospital, Lund, Suécia; ^kDepartment of Cardiology, Antwerp University Hospital, Edegem, Bélgica; ^lDepartment of Cardiology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute IIB Sant Pau, CIBER-CV, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Espanha; ^mSorbonne Université, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Pitié-Salpêtrière Hospital, Medical Intensive Care Unit, Paris Cedex 13, França; ⁿIstituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Policlinico San Matteo, Pavia, Itália; ^oKokura Memorial Hospital, Kitakyushu, Japão; ^pJapan Community Healthcare Organization, Osaka Hospital, Osaka, Japão; ^qDepartment of Pathology, University of California, San Diego, La Jolla, Califórnia, EUA; ^rVita Salute University and San Raffaele Hospital, Milano, Itália. *Dra. Frigerio e Dr. Camici compartilham a autoria principal. Dr. Pinney atua como consultor da Abbott, CareDx e Medtronic. Dr. Shah recebeu financiamento da Abbott, Medtronic e Merck; e atua como consultor da NuPulse CV e Ortho Clinical Diagnostics. Dr. Schmidt recebeu honorários como palestrante da Geringe, Dräger e Xenios. Dr. Adler atua como consultor da Abbott e Medtronic. Dr. Camici atua como consultor da Servier. Os demais autores informaram não ter quaisquer relações relevantes ao conteúdo deste artigo para divulgar.

Manuscrito recebido em 11 de março de 2019; manuscrito revisado recebido em 23 de abril de 2019, aceito em 29 de abril de 2019.

A miocardite aguda é uma doença inflamatória do miocárdio que resulta com mais frequência de uma infecção viral ou de distúrbios autoimunes (1, 2). As outras causas potenciais da miocardite podem ser reações de hipersensibilidade (por exemplo, clozapina) (3) ou a inibição de pontos de checagem imunes por novos medicamentos antitumorais (por exemplo, anticorpos direcionados ao receptor de morte do programa) (4-6). A biópsia endomiocárdica (BEM) representa o padrão-ouro do diagnóstico (2, 7), embora sua sensibilidade possa ser limitada pela distribuição desigual do infiltrado inflamatório (8-11).

A relação entre a apresentação clínica e o desfecho clínico em pacientes com miocardite ainda é discutida (12-14). Um estudo retrospectivo unicêntrico publicado no ano de 2000, com 147 pacientes com miocardite linfocítica comprovada por biópsia (15), mostrou que pacientes com comprometimento hemodinâmico precisando de inotrópicos e/ou suporte circulatório mecânico (SCM), uma condição conhecida como miocardite fulminante (MF) (16), apresentaram desfecho melhor do que pacientes com miocardite não fulminante (MNF), apresentando disfunção sistólica ventricular esquerda (DSVE), mas que eram hemodinamicamente estáveis (15). Por outro lado, um relatório recente com 187 pacientes com diagnóstico de miocardite aguda, confirmado por BEM ou ressonância magnética cardíaca, demonstrou que pacientes com MF apresentaram uma taxa mais alta de morte cardíaca ou necessidade de transplante cardíaco (TxC) do que pacientes com MNF (17). Conforme observado por Cooper no editorial associado (18), a heterogeneidade dessa série de pacientes e o baixo perfil de risco de pacientes com MNF (dos quais, apenas 8% foram comprovados por biópsia e 36% apresentaram DSVE) poderiam explicar as diferenças nos resultados comparados com relatórios anteriores.

O presente estudo, com base em dados derivados de um registro internacional multicêntrico, foi realizado para superar essas limitações e fornecer dados mais definitivos sobre o prognóstico de pacientes com miocardite aguda e DSVE histologicamente comprovada, com apresentação fulminante ou não iminente. Além disso, verificamos se a estratificação do paciente, com base nos principais subtipos histológicos – miocardite linfocítica (ML), miocardite de células gigantes (MCG) e miocardite eosinofílica (ME) – pode proporcionar informações prognósticas adicionais.

MÉTODOS

Este é um estudo de coorte retrospectivo, internacional e multicêntrico. Dezesesseis hospitais terciários [13 (81,3%) com um programa de TxC] nos Estados Unidos (n = 3), na Europa (n = 9) e no Japão (n = 4)

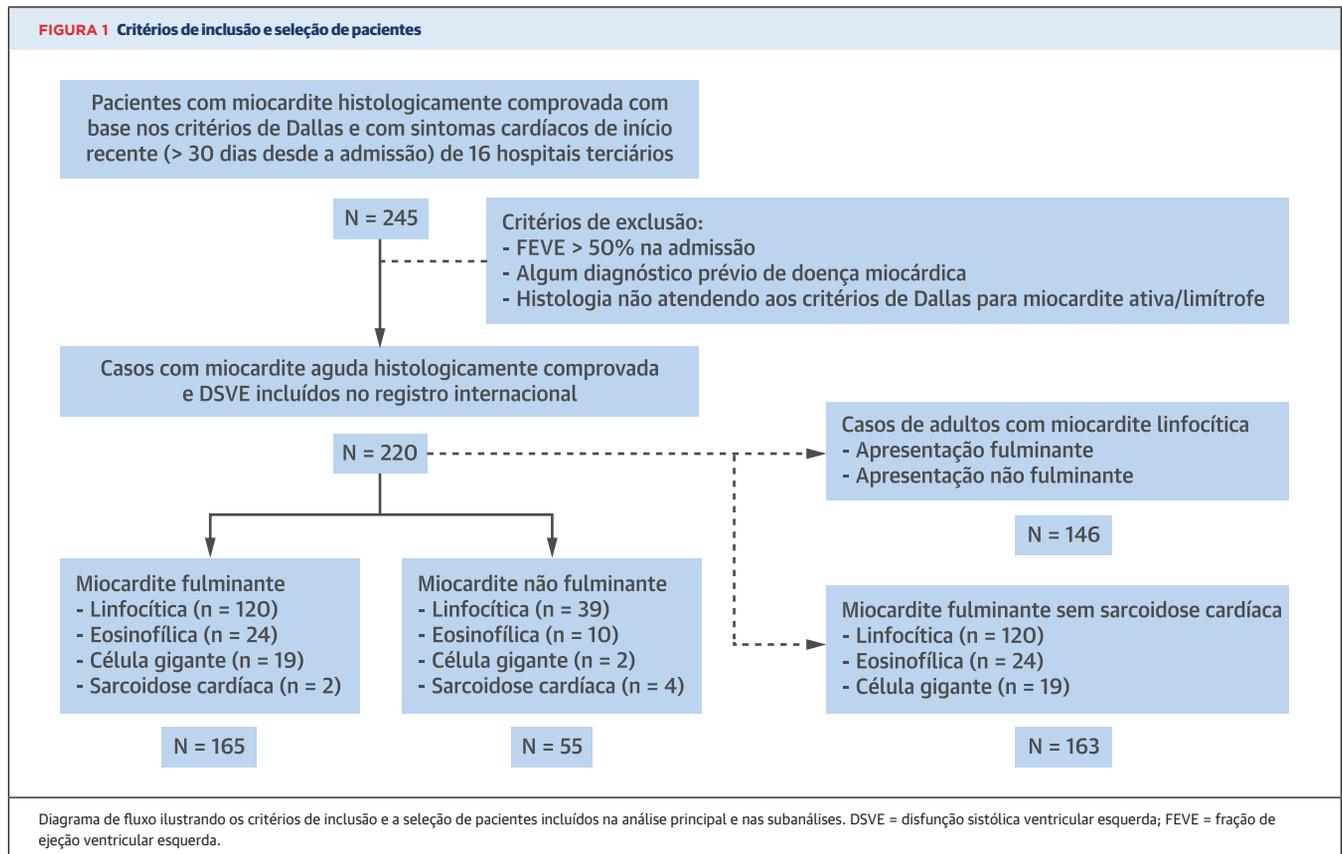
contribuíram para o registro (a lista completa dos centros participantes está disponível no Apêndice On-line). O Hospital Niguarda, em Milão, na Itália, atuou como centro de coordenação. O Conselho de Revisão Institucional de Milão (Comitê de Ética, Milão, Área 3) aprovou o estudo durante a sessão de 20 de abril de 2018 (Identificador 169-042018). Os centros participantes obtiveram a aprovação do conselho de revisão institucional local para a coleta de dados anônimos retrospectivos. O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque e com os princípios das boas práticas clínicas. Todos os pacientes consecutivos com diagnóstico de miocardite histologicamente comprovada (por BEM, coração explantado, espécime do miocárdio no momento do implante do dispositivo auxiliar ventricular esquerdo ou na autópsia) foram pesquisados no banco de dados de patologia local de 1º de janeiro de 2001 em diante. O prazo para a entrada de dados era 31 de março de 2018. Os pesquisadores de cada centro participante analisaram os gráficos manualmente para extrair os dados, seguindo as indicações do centro de coordenação. Os dados foram carregados no Research Electronic Data Capture (REDCap, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, EUA), um aplicativo baseado na Web seguro para a criação de bancos de dados online gerenciados por M.B. da Universidade da Califórnia em San Diego, EUA. E.A. e G.V. verificaram a qualidade dos dados de modo central e, quando necessário, os investigadores locais foram contatados para fornecer esclarecimentos ou mais detalhes.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1) miocardite limítrofe histologicamente comprovada (presença de infiltrado inflamatório) ou ativa (presença de infiltrado inflamatório mais necrose miocárdica), segundo os critérios de Dallas (9); 2) apresentação aguda, definida pelo surgimento de sintomas cardíacos 30 dias antes da admissão; e 3) DSVE na admissão, definida como fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) < 50% no primeiro ecocardiograma. Foram excluídos pacientes com algum diagnóstico prévio de doença do miocárdio. A MF foi definida de acordo com relatórios publicados anteriormente (15-17, 19) como uma síndrome de baixo débito cardíaco que necessita de inotrópicos e/ou SCM, enquanto a MNF foi definida pela estabilidade hemodinâmica sem necessidade de inotrópicos ou SCM. O desfecho primário do estudo foi o composto de morte cardíaca e TxC em 60 dias e seguimento em longo prazo.

As subanálises foram realizadas da seguinte forma: 1) no subgrupo de pacientes adultos (idade > 15 anos) com histologia linfocítica, aplicando os mesmos cri-

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

BEM	= biópsia endomiocárdica
DSVE	= disfunção sistólica ventricular esquerda
FEVE	= fração de ejeção ventricular esquerda
IIQ	= intervalo interquartil
MCG	= miocardite de células gigantes
ME	= miocardite eosinofílica
MF	= miocardite fulminante
ML	= miocardite linfocítica
MNF	= miocardite não fulminante
SCM	= suporte circulatório mecânico
TxC	= transplante cardíaco

FIGURA 1 Critérios de inclusão e seleção de pacientes

térios usados por McCarthy et al. (15); e 2) nos três principais subtipos histológicos de MF (a saber, ML, ME e MCG), excluindo dois pacientes com sarcoidose cardíaca devido à escassa representabilidade desse tipo histológico.

Um total de 41 pacientes do Hospital Niguarda em Milão, Itália (n = 37) e do Hospital San Matteo em Pavia, Itália (n = 4) dos 220 pacientes (18,6%) incluídos no registro internacional de miocardite foram relatados anteriormente em outro estudo (17).

ANÁLISE ESTATÍSTICA. As características basais da população foram tabuladas usando descritores padrão de tendência central e variabilidade [média ± DP ou mediana (intervalo interquartil ± IIQ), conforme apropriado]. Em seguida, tabulamos dados pré-especificados de acordo com a apresentação clínica (MF vs. MNF) na população geral, nos pacientes adultos com ML e nos pacientes com MF de acordo com o principal subtipo histológico (ML, MCG, ME). As diferenças entre os grupos foram analisadas usando testes paramétricos e não paramétricos, conforme apropriado. As estimativas da incidência de morte cardíaca ou TxC em 60 dias e em longo prazo foram calculadas pela análise

de Kaplan-Meier e comparadas ao uso da estatística de *log-rank*. Também avaliamos as associações entre a apresentação clínica (MF vs. MNF), o subtipo histológico e outras variáveis clinicamente relevantes, com morte cardíaca ou TxC em 60 dias e em longo prazo usando a regressão de Cox, univariada e multivariada, na população em geral. Da mesma forma, análises de regressão de Cox foram realizadas na população adulta com ML e na população com MF. Fatores que mostraram associação estatisticamente significativa a morte cardíaca ou TxC na análise univariada ($p < 0,05$) foram incluídos no modelo multivariado. O cálculo do tamanho da amostra foi calculado sobre a morte cardíaca esperada ou TxC em pacientes adultos com ML aguda. Foi admitida a hipótese de uma diferença de 25% na ocorrência de morte cardíaca ou TxC entre MF e MNF, assumindo uma taxa de 5% de morte cardíaca ou TxC no grupo de MNF em 1 ano. Assim, o tamanho amostral mínimo necessário foi de 37 no grupo de MNF e de 111 no grupo de MF (alfa = 0,05 bilateral, potência: 0,9, MF/MNF = 3). Todas as análises foram realizadas usando Stata (versão 12 SE, StataCorp, College Station, Texas, EUA) e GraphPad Prism, versão 6 (GraphPad Software Inc., San Diego, Califórnia, EUA).

RESULTADOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO. A Figura 1 mostra os critérios de inclusão do estudo e a disposição dos pacientes usados para as principais análises e subanálises. A população total foi de 220 pacientes (MF = 165, MNF = 55), dos quais 141 eram da Europa (64%), 35 dos Estados Unidos (16%) e 44 do Japão (20%). Ao todo, 146 pacientes adultos com histologia linfocítica (MF = 108, MNF = 38) entraram na primeira subanálise com o objetivo de avaliar o resultado em adultos com ML. Entre os pacientes com MF, a ML foi diagnosticada em 120 deles, MCG em 24, ME em 19 e sarcoidose cardíaca em 2. O seguimento médio para aqueles que sobreviveram à hospitalização índice não diferiu significativamente [1.082 dias (IIQ: 258 a 2.558 dias) vs. 1.002 dias (IIQ: 244 a 2.425 dias) em MF e MNF, respectivamente]. Quatro casos (1,8%) foram perdidos após a alta e foram censurados como vivos no momento da alta. Entre eles, dois pacientes pertenciam ao grupo de MNF (última FEVE na alta de 58 e 50%) e dois pacientes pertenciam ao grupo de MF (última FEVE de 30 e 70%).

As principais características da população estudada e uma comparação entre pacientes com MF (n = 165) e MNF (n = 55) são apresentadas na Tabela 1. A idade média foi de 42 anos (IIQ: 27 a 57 anos), com uma prevalência feminina de 46,3%. Sintomas prodrômicos foram mais comuns em pacientes com MF. No início do estudo, os pacientes com MF, em comparação a aqueles com MNF, apresentaram FEVE mais baixa e níveis mais altos de proteína C reativa, biomarcadores de necrose miocárdica, creatinina e transaminases. A ocorrência de parada cardiorrespiratória necessitando de manobras de reanimação, fibrilação ventricular e taquicardia ventricular sustentada foi mais frequente em pacientes com MF. Em relação aos subtipos histológicos, a MCG foi mais comum em pacientes com MF e sarcoidose cardíaca em pacientes com MNF. Descobertas semelhantes foram observadas na subanálise com foco em pacientes adultos com ML (Tabela On-line 1). A análise do genoma viral nas biópsias do miocárdio foi realizada em 63 pacientes (28,6% do total; 54,5% de MNF e 20,0% de MF), apresentando resultados positivos em apenas 19,0% dos casos, com o parvovírus B19 sendo o vírus identificado com mais frequência. O tratamento hospitalar de pacientes com MF e MNF está detalhado na Tabela 2. Inotrópicos foram utilizados em todos os pacientes com MF por um tempo médio de 10 dias (IIQ: 6 a 17 dias). A bomba de balão intra-aórtico foi o SCM temporário usado com mais frequência (tempo médio de uso: 6 dias; IIQ: 3 a 11 dias), isoladamente (18,1%) ou em combinação com outros dispositivos (36,9%). Outros SCMs sem bomba de balão intra-aórtico foram usados em 50,9% dos casos de MF (tempo médio em suporte: 8,5 dias; IIQ: 5 a 15 dias),

TABELA 1 Apresentação clínica e resultados diagnósticos iniciais em pacientes admitidos com MF e MNF aguda comprovadas histologicamente

	Pacientes com dados disponíveis	Miocardite aguda		
		MF	MNF	Valor de p
Total		165	55	
Características demográficas				
Idade, anos	220	42 (26-57)	40 (28-55)	0,988
Idade <15 anos	220	12 (7,2)	1 (1,7)	0,193
Feminino	220	81 (49,0)	21 (38,1)	0,211
Apresentando sintomas				
Dispneia	217	120 (73,6)	36 (66,6)	0,472
Dor no peito	215	51 (31,6)	20 (37,0)	0,505
Síncope	214	28 (17,5)	9 (16,6)	1,000
Sintomas prodrômicos				
Febre	216	97 (59,8)	26 (48,1)	0,154
Sintomas GI	215	61 (37,8)	9 (16,6)	0,004
Sintomas respiratórios	213	49 (30,8)	7 (12,9)	0,012
Distúrbios autoimunes*	211	28 (17,7)	13 (24,5)	0,317
Câncer ativo	216	4 (2,5)	0 (0,0)	0,574
Uso de IPI	216	2 (1,2)	0 (0,0)	1,000
ECG na admissão				
Normal	208	9 (5,8)	5 (9,4)	0,354
Supradesnivelamento do segmento ST	208	54 (34,8)	13 (24,5)	0,178
Outras anormalidades do segmento ST-T	208	54 (34,8)	23 (43,4)	0,323
Intervalo QRS >120 ms	198	55 (37,9)	12 (22,6)	0,061
Arritmias com risco à vida[†]				
Parada cardiorrespiratória	213	41 (25,8)	5 (9,2)	0,012
TV/FV	134	46 (46,9)	6 (16,7)	0,002
Bloqueio AV avançado	220	13 (7,9)	2 (3,6)	0,367
Testes laboratoriais na admissão				
Aumento de PCR	195	123 (86,0)	28 (53,8)	<0,0001
Aumento da troponina T/I ou CK-MB	204	133 (86,3)	32 (64,0)	0,001
Aumento da creatinina	201	75 (48,7)	8 (17,0)	<0,0001
Aumento das transaminases	200	125 (81,1)	25 (54,3)	<0,0001
Ecocardiografia na admissão				
FEVE, %	220	22 (15-30)	33 (25-42)	<0,0001
DFVE em pacientes ≥15 anos, mm	172	49 (45-56)	56 (51-60)	0,0003
RV-TAPSE <18 mm ou evidência de disfunção visual	114	67 (84,8)	22 (62,8)	0,014
Derrame pericárdico	205	75 (48,3)	15 (30,0)	0,033
Angiografia coronariana	209	95 (60,5)	30 (57,6)	0,746
Diagnóstico histológico				
Linfocítica	220	120 (72,7)	39 (70,9)	0,862
Célula gigante		24 (14,5)	2 (3,6)	0,030
Eosinofílica		19 (11,5)	10 (18,1)	0,249
Sarcoidose cardíaca		2 (1,2)	4 (7,2)	0,035

Os valores são expressos em n, mediana (intervalo interquartil) ou n (%).

AV=atrioventricular; CK-MB=creatinase quinase-MB; DDFVE=diâmetro diastólico final ventricular esquerdo; ECG=eletrocardiograma; FEVE=fração de ejeção ventricular esquerda; FV=fibrilação ventricular; GI=gastrointestinal; IgA=imunoglobulinaA; IIQ=intervalo interquartil; IPI=inibidores do ponto de checagem imune; MF=miocardite fulminante; MNF=miocardite não fulminante; PCR=proteína C reativa; RV-TAPSE=excursão sistólica do plano anular tricúspide do ventrículo direito; TV=taquicardia ventricular.

*No grupo de MF: lúpus eritematoso sistêmico, n=2; Doença de Crohn, n=2; anemia perniciosa e tireoidite autoimune, n=1; granulomatose eosinofílica com poliangiite, n=8; sarcoidose, n=2; colite ulcerosa e tireoidite autoimune, n=1; doença mista do tecido conjuntivo, n=1; doença de Miller-Fisher, n=1; granuloma eosinofílico (histiocitose X), n=1; deficiência de IgA, n=1; miastenia grave, n=1; doença de Kawasaki, n=1; artrite reumatoide, n=1; púrpura trombocitopênica trombótica, n=1; escleroderma, n=1; lúpus eritematoso sistêmico e hepatite autoimune e retocolite ulcerativa, n=1; vitiligo, n=1; tireoidite autoimune, n=1. No grupo de MNF: alopecia areata, n=1; sarcoidose, n=2; granulomatose eosinofílica com poliangiite, n=3; tireoidite autoimune, n=2; doença de Still, n=1; dermatose neutrofílica febril aguda, n=1; colangite biliar primária e polimiosite, n=1; retocolite ulcerativa, n=1; artrite reumatoide, n=1.

[†]Definidas como arritmias ventriculares ou parada cardiorrespiratória necessitando de manobras de reanimação e que ocorreram durante a fase aguda da doença.

TABELA 2 Manejo hospitalar de pacientes com miocardite aguda comparando casos de MF vs. MNF

	Miocardite aguda		Valor de p
	MNF	MF	
Total	55	165	
Terapia imunossupressora	31/53 (58,5)	109/163 (66,8)	0,321
Tratamento único	15 (28,3)	53 (32,5)	
Esteroides	15 (28,3)	40 (24,5)	
Oral	9 (16,9)	7 (4,2)	
Intravenoso	6 (11,3)	33 (20,2)	
IgG	0 (0,0)	12 (7,3)	
Outra	0 (0,0)	1 (0,6)	
Tratamento combinado	16 (30,1)	56 (34,3)	
Esteroides + IgG	0 (0,0)	24 (14,7)	
Esteroides + IgG + outros	0 (0,0)	9 (5,5)	
Esteroides + outros (sem IgG)	16 (30,1)	23 (14,1)	
Timoglobulina	0 (0,0)	5 (3,0)	
Azatioprina	13 (24,5)	9 (5,5)	
Ciclosporina	1 (1,8)	8 (4,9)	
Metotrexato	1 (1,8)	1 (0,6)	
Ciclofosfamida	1 (1,8)	4 (2,4)	
MMF	0 (0,0)	1 (0,6)	
Outro tratamento médico			
AINE	19/54 (35,1)	40/159 (25,1)	0,298
Inibidores da ACE/BRA	43/54 (79,6)	87/157 (55,4)	0,002
ARM	23/53 (43,4)	42/156 (26,9)	0,038
Betabloqueadores	41/53 (77,3)	87/157 (55,4)	0,005
Amiodarona	8/53 (15,0)	27/155 (17,4)	0,833
Inotrópicos	0 (0,0)	165 (100,0)	
Dias		10 (6-17)	
Epinefrina	0 (0,0)	71 (43,0)	
Noradrenalina	0 (0,0)	68 (41,2)	
Dobutamina	0 (0,0)	97 (58,7)	
Dopamina	0 (0,0)	57 (34,5)	
Inibidores da fosfodiesterase	0 (0,0)	35 (21,2)	
Levosimendana	0 (0,0)	9 (5,4)	
Outros*	0 (0,0)	12 (7,2)	
Dispositivos SCM temporários	0 (0,0)	114/165 (69,0)	
BBIA	0 (0,0)	91 (55,1)	
Dias		6 (3-11)	
Apenas	0 (0,0)	30 (18,1)	
Com outros SCM	0 (0,0)	61 (36,9)	
SCM sem BBIA	0 (0,0)	84 (50,9)	
Dias		9 (5-15)	
ECMO-va	0 (0,0)	73 (44,2)	
Periférico	0 (0,0)	51 (30,9)	
Central	0 (0,0)	9 (5,4)	
Periférico e central	0 (0,0)	7 (4,2)	
Central + Impella	0 (0,0)	1 (0,6)	
Periférico + Impella	0 (0,0)	5 (3,0)	
Impella	0 (0,0)	2 (1,2)	
Outro [†]	0 (0,0)	9 (5,4)	

Continua na próxima coluna

mais frequentemente uma oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial periférica (44,2%). A terapia imunossupressora foi administrada em 58,5% dos pacientes com MNF e em 66,8% dos pacientes com MF (p = 0,32), com os esteroides (isolados ou combinados) sendo o medicamento mais usado nos dois grupos.

TABELA 2 Continua

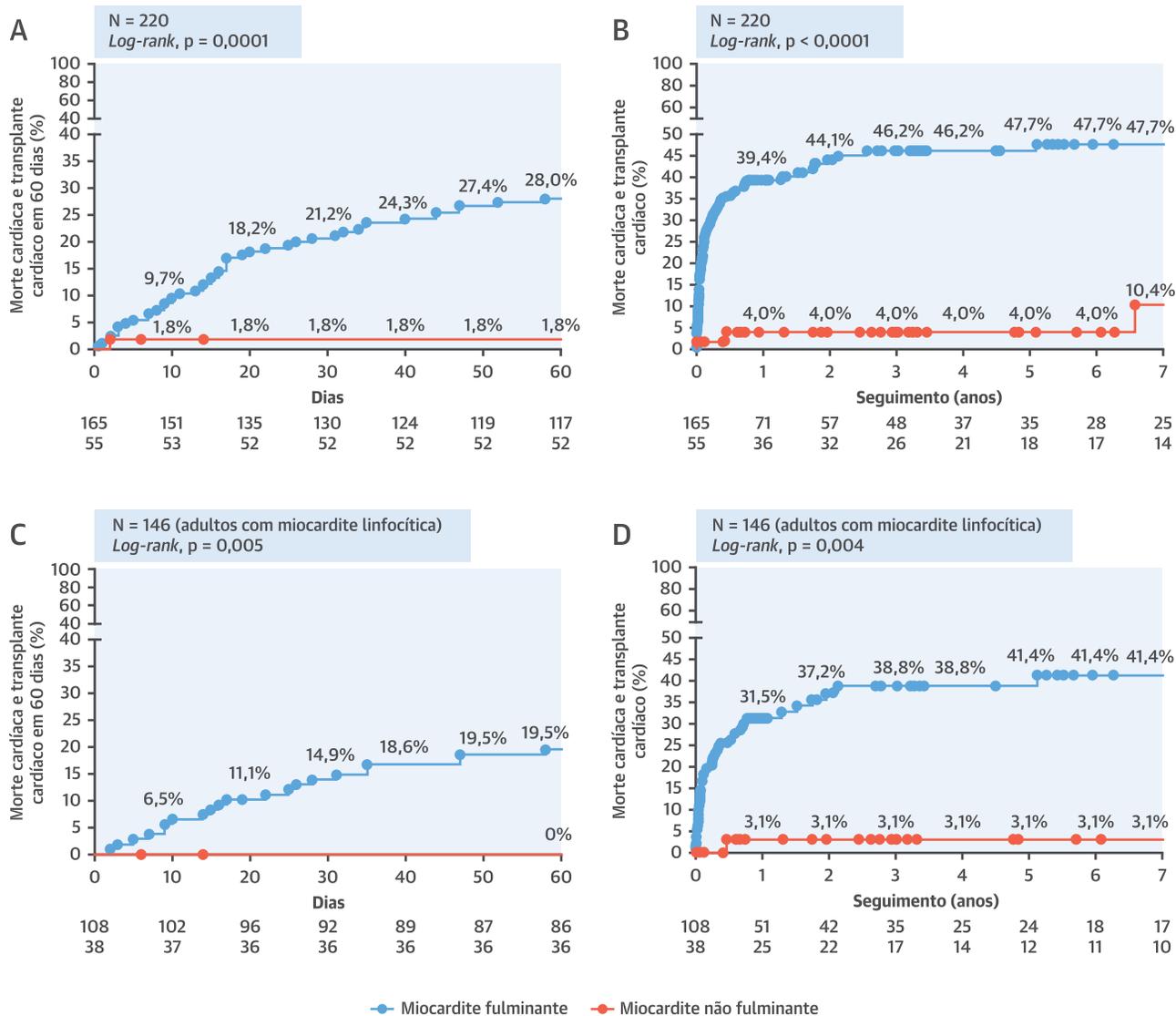
	Miocardite aguda		Valor de p
	MNF	MF	
Outros suportes			
Ventilação mecânica	0 (0,0)	106/161 (65,8)	
Dias		10 (6-17)	
HVVC	0 (0,0)	46/147 (31,2)	
Dias		15 (5-25)	
Os valores são expressos em n, n/n disponível (%), n (%) ou mediana (intervalo interquartil).			
AINE=anti-inflamatórios não esteroides; ARM=antagonista do receptor mineralocorticoide; BBIA=bomba de balão intra-aórtico; BRA=bloqueador dos receptores de angiotensina II; ECA=enzima conversora de angiotensina; ECMO-va=oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial; HVVC=hemofiltração venovenosa contínua; IgG=imunoglobulina G; MMF=micofenolato de mofetila; SCM=suporte circulatório mecânico; outras abreviaturas conforme a Tabela1.			
*Incluindo quatro pacientes em vasopressina, dois pacientes em fenilefrina, dois pacientes em isoprenalina e quatro pacientes com inotrópicos não especificados.			
†Incluindo um paciente nos dispositivos Impella esquerdo e direito (Abiomed, Danvers, Massachusetts, EUA), três pacientes em suporte biventricular extracorpóreo, um paciente em suporte paracorpóreo Medos (Xenios, Heilbronn, Alemanha), um paciente em suporte paracorpóreo Impella e Medos e três pacientes com suportes não especificados.			

DESFECHO. A Tabela 3 relata a ocorrência de 60 dias e em longo prazo de morte cardíaca ou TxC na MF e MNF. A morte cardíaca ou TxC em 60 dias ocorreu em 46 casos de MF (27,8%) e em 1 paciente (1,8%) com MNF. A ocorrência de morte cardíaca ou TxC foi de 43,0% nos pacientes com MF (47 mortes cardíacas e 24 TxC) e 9,0% nos casos de

TABELA 3 Desfecho em 60 dias e em longo prazo de seguimento em pacientes com MF e MNF

	Miocardite aguda		Valor de p
	MNF (n=55)	MF (n=165)	
Desfecho em 60 dias			
Morte cardíaca ou TxC	1 (1,8)	46 (27,8)	< 0,0001
TxC	0 (0,0)	7 (4,2)	
SCM-t como PPT	0 (0,0)	5 (3,0)	
DAVE como PPT*	0 (0,0)	2 (1,2)	
Morte cardíaca	1 (1,8)	39 (23,6)	
Em SCM-t antes do exitus	0 (0,0)	23 (13,9)	
Em DAVE antes do exitus [†]	0 (0,0)	8 (4,8)	
Vivo	54 (98,2)	119 (72,1)	
Recuperação com SCM-t	0 (0,0)	41 (24,8)	
Vivo com SCM-t	0 (0,0)	2 (1,2)	
Vivo com DAVE	0 (0,0)	14 (8,4)	
SCM-t a DAVE	0 (0,0)	8 (4,8)	
Desfecho em longo prazo			
Morte cardíaca ou TxC	5 (9,0)	71 (43,0)	< 0,0001
TxC	1 (1,8)	24 (14,5)	
Morte cardíaca	4 (7,2)	47 (28,4)	
Morte não cardíaca	1 (1,8)	2 (1,2)	
Os valores são expressos em n (%).			
DAVE=dispositivo auxiliar do ventrículo esquerdo; PPT=ponte para transplante; SCM-t=suporte circulatório mecânico temporário (bomba de balão intra-aórtico não incluída); TxC=transplante cardíaco; outras abreviaturas conforme a Tabela1.			
*Um paciente foi submetido ao SCM-t antes da implantação do DAVE.			
†Seis casos foram submetidos ao SCM-t antes da implantação do DAVE.			

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Desfecho em miocardite fulminante histologicamente comprovada vs. miocardite não fulminante aguda com disfunção sistólica ventricular esquerda



Ammirati, E. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(3):299-311.

(A e B) Curvas de Kaplan-Meier comparando a incidência composta de morte cardíaca e transplante cardíaco (TxC) em miocardite fulminante (MF) vs. miocardite não fulminante (MNF) em toda a população (n = 220) em 60 dias e após 7 anos de seguimento. (C e D) Curvas de Kaplan-Meier em um subconjunto que inclui apenas pacientes adultos com miocardite linfocítica (n = 146) em 60 dias e após 7 anos de seguimento.

MNF (4 mortes cardíacas e 1 TxC). Houve três mortes não cardíacas [2 (1,2%) na MF e uma (1,8%) na MNF], todas ocorrendo após a alta da hospitalização índice. As curvas de Kaplan-Meier comparando morte cardíaca ou TxC em pacientes com MF vs. MNF são apresentadas nas partes A e B da Ilustração Central. A incidência de morte cardíaca ou TxC foi maior na MF quando comparada com a MNF, tanto em 60 dias como em longo prazo (ambos p < 0,001). Da mesma forma, na subanálise incluindo apenas pa-

cientes adultos com ML, MF, em comparação com MNF, os pacientes tiveram um prognóstico significativamente pior em 60 dias e durante o seguimento (partes C e D da Ilustração Central). Apresentação fulminante, histologia de células gigantes, intervalo QRS > 120 ms na eletrocardiografia, parada cardiorrespiratória e bloqueio atrioventricular avançado foram significativamente associados ao desfecho em 60 dias por meio de análise univariada (Tabela 4), com MF, MCG e intervalo

TABELA 4 Análise univariada e multivariada de fatores associados à ocorrência de morte cardíaca e TxC na população geral

Total (n=220)	Pacientes com dados disponíveis	HR (IC95%) para mortalidade cardíaca ou TxC			
		Seguimento em 60 dias		Seguimento em longo prazo	
		Univariado	Multivariado	Univariado	Multivariado
Apresentação fulminante	220	17,14 (2,36-124,3)	14,52 (1,67-126,2)*	5,95 (2,40-14,77)	5,08 (1,65-15,68)*
Feminino	220	0,92 (0,52-1,64)	–	0,80 (0,51-1,26)	–
Idade	220	1,01 (0,99-1,03)	–	1,01 (0,99-1,02)	–
Subtipos histológicos	220				
Linfocítica		1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)
Eosinofílica		1,34 (0,55-3,28)	1,91 (0,70-5,17)	1,33 (0,67-2,65)	1,76 (0,84-3,66)
MCG		4,48 (2,35-8,53)	3,24 (1,41-7,44)*	3,75 (2,18-6,45)	3,48 (1,81-6,70)*
Sarcoidose		1,07 (0,14-7,94)	–	0,61 (0,08-4,43)	–
FEVE na admissão ≤30%	220	1,80 (0,89-3,63)	–	2,05 (1,17-3,62)	1,62 (0,87-3,04)
Imunossupressão	216	0,94 (0,52-1,74)	–	0,78 (0,48-1,24)	–
Resultados do ECG					
Intervalo QRS >120 ms	198	2,62 (1,35-5,05)	2,25 (1,09-4,62)*	2,26 (1,37-3,72)	2,49 (1,44-4,28)*
Supradesnivelamento do segmento ST	208	0,79 (0,29-1,30)	–	0,82 (0,49-1,38)	–
Parada cardiorrespiratória [†]	213	3,41 (1,86-6,24)	1,13 (0,49-2,61)	2,68 (1,64-4,37)	1,32 (0,73-2,40)
Bloqueio AV avançado [‡]	220	2,49 (1,05-5,89)	1,49 (0,47-4,75)	1,73 (0,75-4,00)	–
Sintomas prodrômicos	219	0,90 (0,49-1,64)	–	0,72 (0,45-1,15)	–
Ano da admissão	220				
2001-2010	70	1,00 (referência)	–	1,00 (referência)	–
2011-2018	150	1,34 (0,69-2,59)	–	1,40 (0,85-2,33)	–

Os valores são expressos em n, salvo indicação contrária. Os travessões indicam que as variáveis não foram incluídas no modelo de análise multivariada.
HR=hazard ratio; IC=intervalo de confiança; MCG=miocardite de células gigantes; outras abreviações conforme as Tabelas 1 e 3.
*Resultados significativos no modelo de análise multivariada.
[†]Durante a fase aguda da doença.

QRS > 120 ms permanecendo significativos na análise multivariada. Apresentação fulminante, histologia de células gigantes e intervalo QRS > 120 ms foram associados a morte cardíaca ou TxC em longo prazo usando análise multivariada. Ao considerar os 146 pacientes adultos com ML (Tabela On-line 2), a única variável que esteve associada à morte cardíaca ou TxC em longo prazo na análise multivariada foi a apresentação fulminante.

ESTRATIFICAÇÃO DA MF DE ACORDO COM OS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS. As características e os desfechos dos pacientes com MF de acordo com os principais subtipos histológicos estão resumidos na Tabela 5. Os pacientes com ML eram significativamente mais jovens do que aqueles com MCG ou ME. Um distúrbio autoimune concomitante foi diagnosticado com mais frequência em ME. Comparado com os outros subtipos histológicos, a MCG apresentou uma taxa significativamente maior de ocorrência de parada cardiorrespiratória, taquicardia e fibrilação ventricular sustentadas e aumento da creatinina. As Figuras 2A a 2C mostram as curvas de Kaplan-Meier comparando a incidência composta de morte cardíaca ou TxC em pacientes com MF estratificados de acordo com os três principais subtipos histológicos. Uma incidência significativamente maior de morte cardíaca ou TxC foi observada em pacientes com MCG em comparação àqueles com ME e ML, tanto em 60 dias como em 3 anos (*log-rank* geral, $p < 0,0001$). No modelo de análise multivariada (Tabela 6), a histologia de células gigantes

e o uso de SCM temporário sem bomba de balão intra-aórtico foram os fatores significativamente associados à morte cardíaca ou TxC em 60 dias, enquanto a histologia de células gigantes, intervalo QRS > 120 ms, e o uso de SCM temporário sem bomba de balão intra-aórtico emergiu como determinante do desfecho em longo prazo. Finalmente, como mostrado nas Figuras 3A e 3B, não houve diferença significativa na incidência de morte cardíaca ou TxC no primeiro período (2001 a 2010) em comparação a anos mais recentes (2011 a 2018) entre pacientes com MF. Durante os primeiros 60 dias, o SCM foi usado com mais frequência em pacientes de 2011 a 2018, quando comparado às suas contrapartes de 2001 a 2010 (62,0% vs. 23,4%, respectivamente) (Figura 3C). As características dos pacientes com MF estratificadas de acordo com o período de tempo são mostradas na Tabela On-line 3. É importante ressaltar que a ocorrência de parada cardiorrespiratória (31,3% vs. 11,9% nos pacientes de 2001 a 2010; $p = 0,014$) e de arritmias com risco à vida (53,3% vs. 36,1% nos pacientes de 2001 a 2010; $p = 0,049$) foi significativamente maior entre os pacientes de 2011 a 2018.

DISCUSSÃO

O principal resultado derivado desse registro internacional, que é a maior série de MF histologicamente comprovada relatada até o momento, é que, em

pacientes com miocardite aguda e DSVE, a apresentação clínica caracterizada por comprometimento hemodinâmico grave é o principal determinante de prognósticos em curto e longo prazo. Esses resultados contrastam de modo relevante com a declaração científica conjunta sobre o papel da BEM publicada em 2007 pela *American Heart Association*, pelo *American College of Cardiology* e pela *European Society of Cardiology* (7), que afirmou que: “adultos e pacientes pediátricos que apresentam início súbito de insuficiência ventricular esquerda grave dentro de 2 semanas de doença viral distinta e que têm ML típico no BEM apresentam um excelente prognóstico”. A declaração de posicionamento da *European Society of Cardiology* sobre miocardite (2) publicada em 2013 reflete uma abordagem mais cautelosa: “É dito que a MF difere da ML (sub)aguda em seu modo de início, grau de comprometimento hemodinâmico e melhor desfecho, mas os dados são relativamente escassos em pacientes adultos”. Na verdade, os dados do nosso registro, o qual inclui pacientes de 16 centros de três continentes diferentes, demonstram um risco de morte ou TxC em 60 dias após a admissão, chegando a 19,5% em adultos afetados por ML histologicamente comprovada com apresentação fulminante em comparação a 0% em pacientes com apresentação não fulminante, apesar da presença de DSVE nos dois grupos. A diferença marcante em relação ao estudo anterior de McCarthy et al. (15) poderia ser explicada pelos critérios de seleção: o estudo incluiu pacientes submetidos a BEM como parte de um *check-up* diagnóstico para insuficiência cardíaca ou arritmias ventriculares inexplicáveis até 12 meses após o início dos sintomas. Dessa forma, a MF de alto risco provavelmente estava sub-representada, porque aqueles que não foram submetidos a BEM não entraram no estudo. Isso pode ter resultado na exclusão de pacientes instáveis demais para biópsia (17).

Em nosso estudo, uma curta janela temporal entre o início dos sintomas e a hospitalização (< 1 mês) foi estabelecida para MF e MNF para identificar pacientes com doença aguda e caracterizar seu curso. É importante ressaltar que, no presente estudo, a mortalidade em longo prazo ou TxC em 7 anos foi de aproximadamente 3% em adultos com ML e apresentação não fulminante, tendo sido de cerca de 40% no relatório anterior de McCarthy et al. (15). Pacientes com MNF presentes no estudo de McCarthy et al. (15) tinham um histórico mais longo de sintomas (até 12 meses antes do BEM) e persistência de um infiltrado inflamatório em comparação com pacientes com MNF em nossa série que tinham um histórico de sintomas < 1 mês. Essa diferença pode ser explicada por um viés de seleção a favor de pacientes com MNF de alto risco, ou seja, aqueles com DSVE persistente e infiltrado inflamatório após o episódio agudo. Também é possível que os pacientes incluídos em

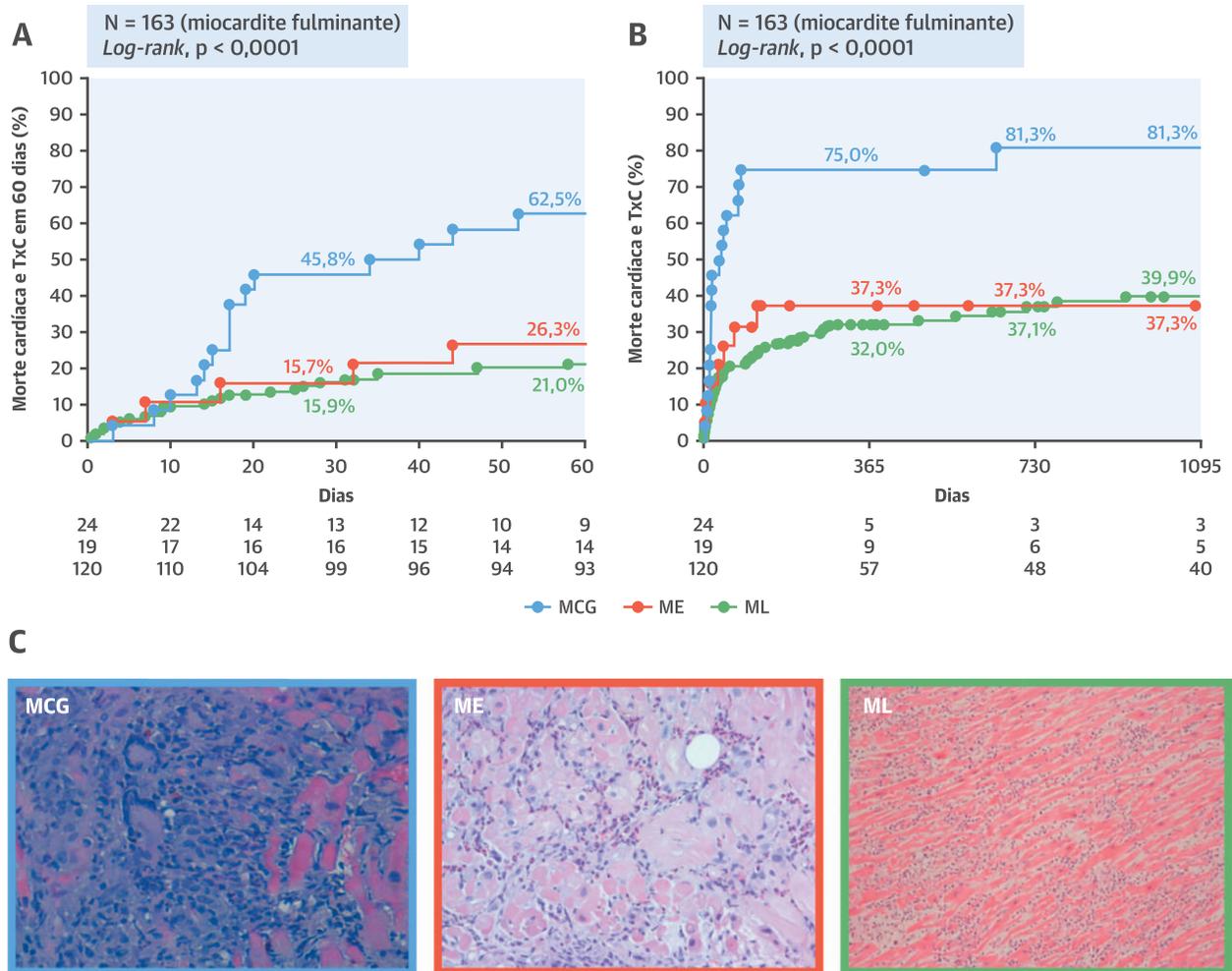
TABELA 5 Apresentação clínica e resultados diagnósticos iniciais em pacientes com MF e estratificados de acordo com os três principais subtipos histológicos

	Pacientes com dados disponíveis	Subtipos histológicos da miocardite aguda			Valor de p
		Linfocítica	Célula gigante	Eosinofílica	
Total	163	120	24	19	
Características demográficas					
Idade, anos	163	38 (23-52)	53 (46-67)	57 (34-61)	< 0,0001
Feminino	163	61 (50,8)	12 (50,0)	8 (42,1)	0,815
Apresentação clínica					
Dispneia	161	84 (70,6)	18 (78,2)	16 (84,2)	0,589
Dor no peito	159	40 (34,2)	5 (21,7)	6 (31,5)	0,530
Síncope	158	21 (17,9)	5 (21,7)	2 (11,1)	0,694
Sintomas prodrômicos	163	96 (80,0)	13 (54,1)	11 (57,9)	0,009
Febre	160	82 (69,5)	6 (26,1)	9 (47,3)	0,0001
Sintomas GI	159	47 (40,1)	7 (30,4)	7 (36,8)	0,719
Sintomas respiratórios	157	40 (34,8)	6 (26,1)	3 (15,8)	0,219
Distúrbios autoimunes*	156	13 (11,3)	3 (13,6)	10 (52,6)	< 0,0001
ECG na admissão					
Normal	154	6 (5,2)	2 (9,1)	1 (5,9)	0,722
Supradesnivelamento do segmento ST	154	42 (36,5)	5 (22,7)	7 (41,1)	0,422
Outras anormalidades do segmento ST-T	154	39 (33,9)	7 (31,8)	7 (41,1)	0,847
Intervalo QRS >120 ms	144	40 (37,0)	8 (40,0)	6 (37,5)	0,958
Arritmias com risco à vida†					
Parada cardiorrespiratória	157	28 (24,1)	11 (50,0)	2 (10,5)	0,014
TV/FV	96	27 (39,7)	14 (82,3)	4 (36,3)	0,031
Bloqueio AV avançado	163	8 (6,6)	3 (12,5)	2 (10,5)	0,498
Testes laboratoriais na admissão					
Aumento de PCR	143	91 (83,5)	15 (93,7)	17 (94,4)	0,413
Aumento da troponina T/I ou CK-MB	152	98 (85,9)	16 (84,2)	17 (89,4)	0,928
Aumento da creatinina	152	51 (45,1)	14 (70,0)	8 (42,1)	0,113
Aumento das transaminases	152	94 (82,4)	15 (75,0)	15 (83,3)	0,687
Ecocardiografia na admissão					
FEVE, %	163	21 (15-30)	25 (12-35)	25 (20-30)	0,290
DDFVE em pacientes ≥15 anos, mm	128	49 (45-57)	52 (48-57)	50 (43-54)	0,412
RV-TAPSE <18 mm ou evidência de disfunção visual	78	64 (75,3)	11 (91,6)	11 (84,6)	0,866
Derrame pericárdico	153	58 (50,8)	5 (25,0)	11 (57,9)	0,070
Angiografia coronariana	155	59 (51,7)	21 (95,4)	13 (68,4)	< 0,0001

Os valores são expressos em n, mediana (intervalo interquartil) ou n (%).
Abreviaturas conforme a Tabela 1.
*No grupo de miocardite linfocítica: lúpus eritematoso sistêmico, n = 2; colite ulcerosa e tireoidite autoimune, n = 1; doença mista do tecido conjuntivo, n = 1; doença de Miller-Fisher, n = 1; miastenia grave, n = 1; doença de Kawasaki, n = 1; artrite reumatoide, n = 1; púrpura trombocitopênica trombótica, n = 1; esclerodermia, n = 1; tireoidite autoimune, n = 2; granuloma eosinofílico (histiocitose X), n = 1. No grupo de miocardite de células gigantes: lúpus eritematoso sistêmico, hepatite autoimune e retocolite ulcerativa, n = 1; vitiligo, n = 1; granulomatose eosinofílica com poliangiite, n = 1. No grupo eosinofílico: granulomatose eosinofílica com poliangiite, n = 7; doença de Crohn, n = 1; anemia perniciosa e tireoidite autoimune, n = 1; deficiência de IgA, n = 1.
†Definidas como arritmias ventriculares ou parada cardiorrespiratória necessitando de manobras de reanimação e que ocorreram durante a fase aguda da doença.

nossa série possam ter se beneficiado com melhorias no tratamento médico para insuficiência cardíaca em comparação com abordagens comumente usadas no período entre 1984 e 1997.

Nossos resultados também apoiam a possibilidade de que o subtipo histológico seja um determinante importante dos resultados, com a MCG predizendo o pior prognóstico. Dentro do grupo de MF, os pacientes com

FIGURA 2 Incidência de morte cardíaca e TxC estratificadas de acordo com subtipos histológicos em pacientes com MF

(A e B) Incidência de morte cardíaca e transplante cardíaco (TxC) em pacientes com miocardite fulminante (MF) com três subtipos histológicos específicos ($n = 163$). Essa análise excluiu pacientes com miocardite aguda não fulminante ($n = 55$) e dois pacientes com apresentação fulminante devido a miocardite sarcoide. O teste de *log-rank* (Mantel-Cox) confirmou um prognóstico significativamente pior (p após o teste de Bonferroni) para pacientes com miocardite de células gigantes (MCG) vs. miocardite linfocítica (ML) em 60 dias ($p < 0,001$) e pior prognóstico para os pacientes com MCG vs. miocardite eosinofílica (ME) ($p = 0,02$) e vs. ML ($p < 0,001$) no seguimento em longo prazo. Pacientes com MF devido a ME ou ML não apresentaram desfecho diferente. (C) Seções de hematoxilina e eosina de casos representativos de MCG, ME e ML.

MCG tiveram uma taxa relevante mais alta de morte precoce ou TxC (até 62,5% em 60 dias) em comparação com ME e ML; no entanto, ME e ML ainda exibiam um prognóstico ruim (morte cardíaca e TxC de 26,3% e 21,0% em 60 dias, respectivamente). Esses dados confirmam a necessidade de BEM precoce em pacientes com suspeita de miocardite clinicamente com apresentação fulminante para estratificação de risco adicional e tratamento norteador (recomendação atual: Classe I, Nível de evidência: B) (7). No entanto, mesmo em pacientes com choque cardíaco, o BEM raramente é realizado de acordo com uma pesquisa nacional realizada nos Estados Unidos (20). Quando a MCG é confirmada

na histologia, o tratamento imunossupressor adequado, incluindo globulinas antitimócitos (21, 22), deve ser iniciado juntamente com o uso agressivo do SCM (23) e a triagem rápida para TxC.

Atualmente, o perfil de risco específico da MCG é baseado, principalmente, no registro internacional publicado por Cooper et al. (24). Nesse estudo seminal, os casos de MCG recrutados no Grupo de estudo multicêntrico de MCG foram comparados com aqueles com ML inscritos no Estudo de tratamento de miocardite (25). Nesse último estudo, é possível ter ocorrido um viés de seleção resultando em uma superestimação do risco relativo de MCG em comparação com ML, isso porque os

TABELA 6 Modelo de análise univariada e multivariada de fatores associados à ocorrência de morte cardíaca e TxC em pacientes com MF, excluindo dois casos de sarcoidose cardíaca

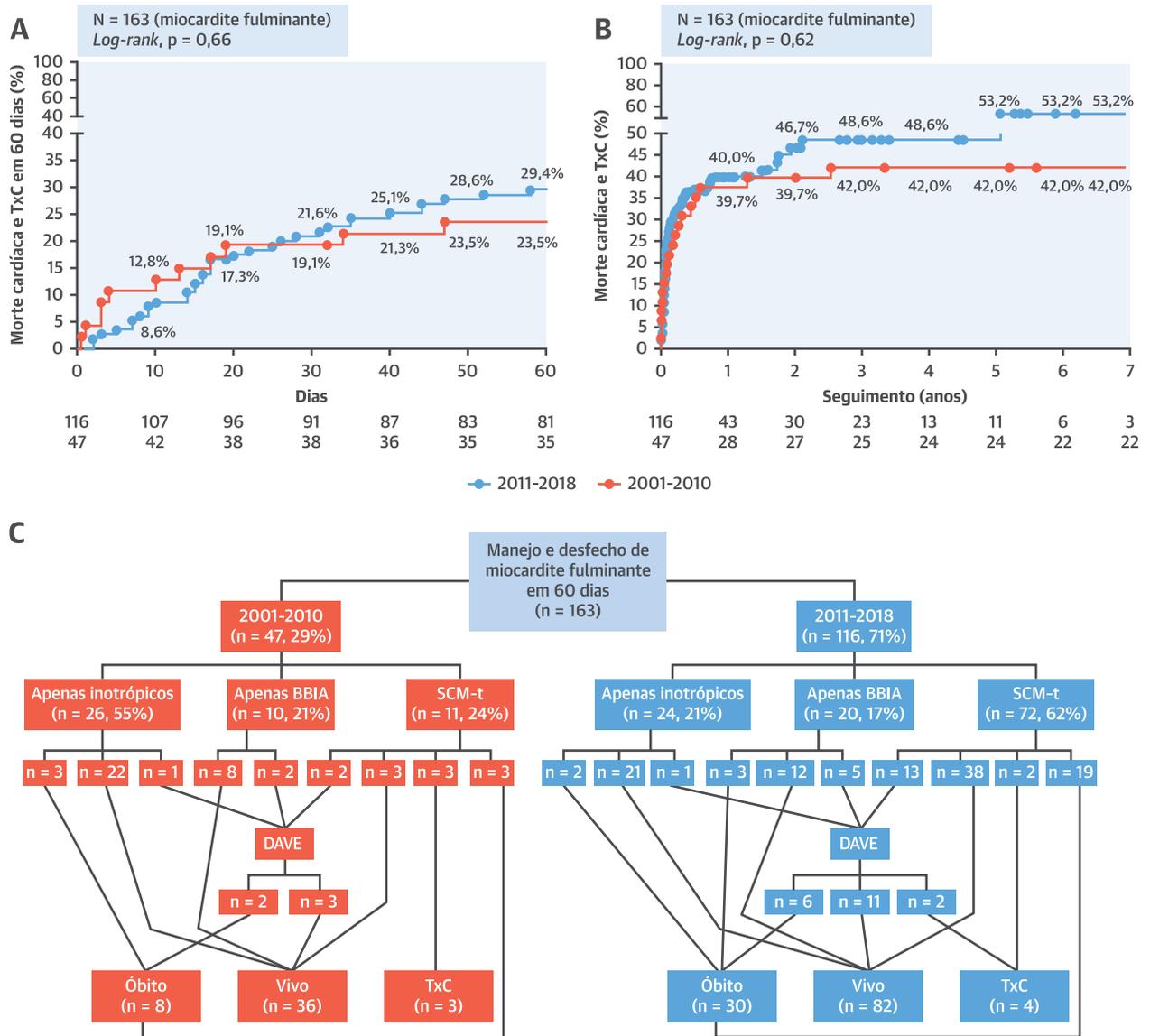
Pacientes com MF (n = 163)	Pacientes com dados disponíveis	HR (IC95%) para mortalidade cardíaca ou TxC			
		Seguimento em 60 dias		Seguimento em longo prazo	
		Univariado	Multivariado	Univariado	Multivariado
Feminino	163	0,87 (0,48-1,56)	–	0,76 (0,47-1,23)	–
Idade	163	1,01 (0,99-1,02)	–	1,00 (0,99-1,02)	–
Subtipos histológicos	163				
Linfocítica		1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)
Eosinofílica		1,28 (0,49-3,36)	1,69 (0,62-4,63)	1,14 (0,51-2,53)	1,62 (0,71-3,72)
MCG		3,75 (1,97-7,14)	2,66 (1,31-5,41)*	3,43 (1,98-5,93)	3,03 (1,57-5,83)*
FEVE na admissão ≤30%	163	1,06 (0,52-2,15)	–	1,39 (0,76-2,54)	–
Imunossupressão	161	0,95 (0,50-1,80)	–	0,73 (0,44-1,19)	–
Resultados do ECG					
Intervalo QRS>120ms	144	1,94 (0,98-3,80)	–	1,87 (1,11-3,15)	1,74 (1,01-3,01)†
Supradesnivelamento do segmento ST	154	0,54 (0,26-1,11)	–	0,78 (0,46-1,31)	–
Parada cardiorrespiratória [‡]	157	2,61 (1,41-4,85)	1,85 (0,95-3,60)	2,18 (1,32-3,61)	0,98 (0,53-1,81)
Bloqueio AV avançado [‡]	163	2,17 (0,91-5,13)	–	1,49 (0,64-3,46)	–
Sintomas prodrômicos	163	0,82 (0,43-1,54)	–	0,64 (0,39-1,06)	–
Doença autoimune	156	1,07 (0,47-2,45)	–	0,63 (0,30-1,34)	–
Ano da admissão	163				
2001-2010	47	1,00 (referência)	–	1,00 (referência)	–
2011-2018	116	1,23 (0,62-1,42)	–	1,21 (0,72-2,05)	–
Tipo de suporte	163				
Apenas inotrópicos	50	1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)
Apenas BBIA	30	1,35 (0,41-4,44)	1,08 (0,32-3,67)	1,74 (0,79-3,83)	1,52 (0,57-4,05)
Outro SCM-t	83	3,91 (1,64-9,33)	2,59 (1,04-6,44)*	3,08 (1,66-5,73)	3,27 (1,52-7,05)*

Os valores são expressos em n, salvo indicação contrária. Os travessões indicam que as variáveis não foram incluídas no modelo de análise multivariada.
 Abreviaturas em Tabelas 1, 2, 3 e 4.
 *Pacientes com sarcoidose cardíaca não foram incluídos na análise (n = 2).
 †Durante a fase aguda da doença.

63 casos de MCG foram coletados retrospectivamente por meio de um anúncio lançado em revistas médicas (24), enquanto que os 111 casos de ML foram incluídos prospectivamente (25). No entanto, a mortalidade ou a taxa de TxC foi de 89% naquele estudo em comparação com 81,3% em nossa série, confirmando o fraco desfecho da MCG que persiste na era recente, apesar do uso mais amplo do SCM (26). Na verdade, um estudo retrospectivo de unicêntrico em 112 pacientes com miocardite histologicamente comprovada não mostrou pior prognóstico em pacientes com MCG ou ME, mas a quantidade de casos foi pequena (7 MCG e 7 ME) (27). Por outro lado, uma série francesa de 13 pacientes com MCG que necessitavam de oxigenação por membrana extracorpórea venoarterial mostrou mortalidade de 100% ou TxC em 1 ano (28). Uma série finlandesa de 46 pacientes com MCG relatou menor mortalidade ou TxC (58% em 5 anos) (29), mas 60% dos pacientes apresentaram sintomas leves de insuficiência cardíaca com FEVE média de 41% (29). Essas diferenças entre os estudos podem ser explicadas pelo fato de o uso temporário de SCM ser um marcador da gravidade da doença. Em nosso estudo, realmente, o SCM temporário sem bomba de balão intra-aórtico entre os pacientes com MF foi um marcador independente de prognóstico ruim em curto e longo prazo.

O ME foi diagnosticado em 29 pacientes no presente registro, dos quais 19 tiveram apresentação fulminante. A mortalidade cardíaca em 60 dias foi de 20,7%, em linha com a mortalidade intra-hospitalar de 22,3% relatada anteriormente em 179 casos de ME histologicamente comprovados (3).

Além da gravidade da insuficiência cardíaca na apresentação, existem algumas características basais associadas ao prognóstico. No presente estudo, descobrimos que um intervalo QRS > 120 ms na eletrocardiografia emergiu como um fator independente associado ao prognóstico em longo prazo, com uma taxa de risco ajustada de 2,49. Esse achado está alinhado com os resultados de dois estudos anteriores, o primeiro em 186 casos de miocardite aguda clinicamente suspeita (30), e o segundo em uma coorte de 87 pacientes japoneses com suspeita de MF, incluindo 57 com histologia disponível (31). Por outro lado, a FEVE na admissão, dicotomizada em ≤ 30% vs. 31 a 49%, não se correlacionou com o prognóstico em curto prazo. Além disso, a FEVE não é útil para distinguir pacientes com ML vs. MCG vs. ME. É importante ressaltar que os pacientes com MF com MCG ou ME eram significativamente mais velhos em comparação àqueles com ML, e os pacientes com ML relataram sintomas e sinais prodrômicos, especialmente febre, com mais frequência.

FIGURA 3 Incidência de morte cardíaca e TxC estratificadas de acordo com diferentes períodos de tempo em pacientes com MF

(A) Incidência de morte cardíaca e TxC em pacientes com MF (n = 163). Essa análise excluiu pacientes com miocardite não fulminante aguda (n = 55) e dois pacientes com apresentação fulminante devido a miocardite sarcóide. O teste de *log-rank* (Mantel-Cox) não mostrou diferença significativa nos períodos de 2001 a 2010 em comparação a 2011 a 2018, em 60 dias (A) e no seguimento em longo prazo (B). (C) Fluxograma do manejo e resultado de 60 dias de pacientes com MF estratificados por períodos de 2001 a 2010 vs. 2011 a 2018 (foram excluídos dois pacientes com apresentação fulminante devido a miocardite sarcóide). BBIA = bomba de balão intra-aórtico; DAVE = dispositivo de assistência do ventrículo esquerdo; SCM-t = suporte circulatório mecânico temporário; outras abreviaturas conforme a Figura 2.

Com base nesses dados retrospectivos, não foi encontrada diferença significativa na incidência de morte cardíaca ou TxC no primeiro período (2001 a 2010) em comparação a anos mais recentes (2011 a 2018) entre pacientes com MF. Vale ressaltar que a ocorrência de parada cardiorrespiratória e arritmias com risco à vida durante a fase aguda foram significativamente maiores entre os pacientes no período de 2011 a 2018, refletindo

potencialmente o fato de que foram feitos esforços para tratar os pacientes mais desafiadores, provavelmente graças ao SCM, que foram usados mais amplamente no manejo precoce de pacientes de 2011 a 2018 em comparação à coorte de 2001 a 2010.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO. Como a maioria dos estudos anteriores, que se concentraram no resultado da miocardite aguda (15, 27), este estudo apresenta vieses

de apuração ligados à sua natureza retrospectiva. Vale ressaltar que mais de 80% dos hospitais participantes possuíam um programa de TxC, com unidades de patologia cardíaca experientes. A análise molecular das amostras BEM foi realizada apenas em uma minoria de casos. A análise do genoma viral é recomendada na declaração de posicionamento da European Society of Cardiology de 2013 sobre miocardite (2), mas raramente é realizada na prática clínica da vida real, e sua utilidade no cenário agudo foi questionada (14), porque não há evidência de que os resultados podem nortear o tratamento. Um possível papel da análise do genoma viral foi realmente relatado apenas no cenário da cardiomiopatia inflamatória crônica com pelo menos 6 meses de sintomas de insuficiência cardíaca (32). Um estudo anterior não demonstrou impacto da presença do genoma viral no prognóstico de pacientes com miocardite aguda histologicamente comprovada (14). Além disso, houve grande variabilidade no tempo, tipo e dosagem dos agentes imunossuppressores, impossibilitando, assim, a interpretação do impacto da imunossupressão nos desfechos dos pacientes. Por fim, o momento do implante temporário do SCM não estava disponível nessa análise retrospectiva, e não foi possível fazer a comparação entre diferentes momentos do implante, embora acreditemos que o suporte mecânico oportuno em formas fulminantes seja de extrema importância para proporcionar uma chance melhor de sobrevida. Essa questão deve ser abordada em futuros estudos prospectivos.

CONCLUSÕES

Nossos resultados desafiam os achados anteriores (15) ao mostrarem que pacientes com MF apresentam mortalidade cardíaca e taxas de TxC mais altas do que

as reconhecidas anteriormente. Além disso, nossos resultados corroboram um papel importante da BEM em pacientes com MF, uma vez que os subtipos histológicos estão relacionados ao prognóstico e podem exigir tratamento específico, com a MCG anunciando o pior desfecho. A partir desses resultados, é evidente a necessidade urgente de ensaios clínicos randomizados ou registros prospectivos que testem a eficácia dos tratamentos no contexto da MF. Em especial, os regimes imunossuppressores devem ser padronizados, avaliados e monitorados prospectivamente em situações agudas.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Enrico Ammirati, Niguarda Hospital, Piazza Ospedale Maggiore 3, 20162, Milano, Itália. E-mail: enrico.ammirati@ospedaleniguarda.it. Twitter: @ospniguarda. OU Dr. Eric D. Adler, Department of Cardiology, University of California San Diego, 9500 Gilman Drive, 0613K, La Jolla, California 92122, USA. E-mail: eradler@ucsd.edu. Twitter: @ericadler17.

PERSPECTIVAS

COMPETÊNCIA NO CUIDADO DO PACIENTE E HABILIDADES PROCEDIMENTAIS. Pacientes com MF, uma forma de miocardite aguda caracterizada por DSVE grave, necessitando de suporte circulatório inotrópico e/ou mecânico, enfrentam altos riscos de mortalidade e frequentemente necessitam de TxC. Tanto o subtipo histológico quanto o prolongamento de QRS estão associados a resultados adversos piores no MCG do que nos tipos ME ou ML.

PANORAMA TRANSLACIONAL. Ensaios randomizados avaliando tratamentos como medicamentos imunossuppressores devem ter pacientes com MF como alvo.

REFERÊNCIAS

1. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009;360:1526-38.
2. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34: 2636-48a-d.
3. Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, Klingel K, Camici PG, Ammirati E. Eosinophilic myocarditis: characteristics, treatment, and outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:2363-75.
4. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016;375:1749-55.
5. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immunerelated adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2018;378:158-68.
6. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755-64.
7. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, 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. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1914-31.
8. Chow LH, Radio SJ, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:915-20.
9. Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria. *Hum Pathol* 1987;18:619-24.
10. Trachtenberg BH, Hare JM. Inflammatory cardiomyopathic syndromes. *Circ Res* 2017;121:803-18.
11. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation* 2006;113:593-5.
12. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, et al., for the Registro Lombardo delle Miocarditi. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis. *Circulation* 2018;138:1088-99.

13. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007;28:1326-33.
14. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008;118:639-48.
15. McCarthy RE 3rd., Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med* 2000;342:690-5.
16. Ginsberg F, Parrillo JE. Fulminant myocarditis. *Critic Care Clin* 2013;29:465-83.
17. Ammirati E, Cipriani M, Lilliu M, et al. Survival and left ventricular function changes in fulminant versus nonfulminant acute myocarditis. *Circulation* 2017;136:529-45.
18. Cooper LT Jr. When lightning strikes: fulminant myocarditis in the realm of inflammatory cardiomyopathies. *Circulation* 2017;136:546-8.
19. Ammirati E, Veronese G, Cipriani M, et al. Acute and fulminant myocarditis: a pragmatic clinical approach to diagnosis and treatment. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:114.
20. Singh V, Mendirichaga R, Savani GT, et al. Comparison of utilization trends, indications, and complications of endomyocardial biopsy in native versus donor hearts (from the Nationwide Inpatient Sample 2002 to 2014). *Am J Cardiol* 2018;121:356-63.
21. Cooper LT Jr., Hare JM, Tazelaar HD, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol* 2008;102:1535-9.
22. Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, Raisanen-Sokolowski A, Lommi J, Kupari M. Diagnosis, treatment, and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression. *Circ Heart Fail* 2013;6:15-22.
23. Ammirati E, Oliva F, Belli O, et al. Giant cell myocarditis successfully treated with antithymocyte globuline and extracorporeal membrane oxygenation for 21 days. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016;17 Suppl 2:e151-3.
24. Cooper LT Jr., Berry GJ, Shabetai R. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. Idiopathic giant-cell myocarditis— natural history and treatment. *N Engl J Med* 1997;336:1860-6.
25. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al., for the Myocarditis Treatment Trial Investigators. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. *N Engl J Med* 1995;333:269-75.
26. Asaumi Y, Yasuda S, Morii I, et al. Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J* 2005;26:2185-92.
27. Magnani JW, Danik HJ, Dec GW Jr., DiSalvo TG. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical, and hemodynamic predictors. *Am Heart J* 2006;151:463-70.
28. Montero S, Aissaoui N, Tadié J-M, et al. Fulminant giant-cell myocarditis on mechanical circulatory support: management and outcomes of a French multicentre cohort. *Int J Cardiol* 2018;253:105-12.
29. Ekstrom K, Lehtonen J, Kandolin R, Raisanen-Sokolowski A, Salmenkivi K, Kupari M. Long-term outcome and its predictors in giant cell myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1452-8.
30. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Bohm M. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *Eur J Heart Fail* 2011;13:398-405.
31. Sawamura A, Okumura T, Ito M, et al., for the CHANGE PUMP Investigators. Prognostic value of electrocardiography in patients with fulminant myocarditis supported by percutaneous venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: analysis from the CHANGE PUMP Study. *Circ J* 2018;82:2089-95.
32. 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;30:1995-2002.

PALAVRAS-CHAVE biópsia endomiocárdica, desfecho, miocardite eosinofílica, miocardite aguda, miocardite de células gigantes, miocardite fulminante

APÊNDICE Para acesso a métodos e tabelas suplementares, consulte a versão *on-line* deste artigo.