

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

**CARDIOMIOPATIA DILATADA APÓS APRESENTAÇÃO INICIAL DE
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES: proposta terapêutica, fatores prognósticos
e estratificação de risco**

FÁTIMA DERLENE DA ROCHA ARAÚJO

**BELO HORIZONTE
2016**

FÁTIMA DERLENE DA ROCHA ARAÚJO

**CARDIOMIOPATIA DILATADA APÓS APRESENTAÇÃO INICIAL DE
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES: proposta terapêutica, fatores prognósticos
e estratificação de risco**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Dr^a Zilda Maria Alves Meira.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina - UFMG
2016

Araújo, Fátima Derlene da Rocha.
A663c Cardiomiopatia Dilatada após apresentação inicial de
insuficiência cardíaca descompensada em crianças e adolescentes
[manuscrito]: proposta terapêutica, fatores prognósticos e estratificação
de risco. / Fátima Derlene da Rocha Araújo. - - Belo Horizonte: 2016.
155f.: il.
Orientador (a): Zilda Maria Alves Meira.
Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.
Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais,
Faculdade de Medicina.

1. Cardiomiopatia Dilatada. 2. Transplante de Coração. 3.
Insuficiência Cardíaca. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Meira, Zilda
Maria Alves. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de
Medicina. III. Título

NLM: WG 280

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora: Prof^a Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof^a Adelina Martha dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Vice-Diretor: Prof. Humberto José Alves

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof^a Sandhi Maria Barreto

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Prof^a Ana Cristina Côrtes Gama

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a Claudia Regina Lindgren Alves

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Coordenador: Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Subcoordenador: Prof. Jorge Andrade Pinto

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Prof^a Ana Cristina Simões e Silva

Prof. Eduardo Araújo Oliveira

Prof. Alexandre Rodrigues Ferreira

Prof. Jorge Andrade Pinto

Prof^a Juliana Gurgel

Prof^a Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana

Prof. Sérgio Veloso Brant Pinheiro

Prof^a Roberta Maia de Castro Romanelli

Suelen Rosa de Oliveira (representante discente)

*A minha família,
exemplo de fé e perseverança;*

*Ao meu marido, Clever,
porto seguro em todos os momentos;*

*Ao meu filho, Victor,
minha força e minha luz.*

AGRADECIMENTOS

Ao grande Ser que tudo rege, seja qualquer nome que Lhe seja dado, pela experiência no grande laboratório da vida.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Zilda Maria Alves Meira, pela grande inspiração e apoio na concretização deste trabalho e por nos brindar e encantar com sua experiência e humanidade.

À Prof^a Dr^a Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva, pela grande contribuição nas análises estatísticas deste estudo.

À Dr^a Marly Conceição da Silva, pela disponibilidade na realização das ressonâncias cardíacas de nossos pacientes.

Ao grupo de Cardiologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, pelo incentivo, cooperação e ajuda na realização deste trabalho.

Aos funcionários do Ambulatório São Vicente, pela atenção e cuidados com os pacientes.

À equipe da empresa Alere, por nos ajudar com os insumos para a realização de alguns exames laboratoriais.

Aos meus familiares, pelo apoio incondicional.

Aos pacientes e seus familiares, pela confiança em nosso trabalho.

Enfim, a todos que contribuíram de alguma forma para a conclusão deste estudo.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos
não é senão uma gota de água no mar.
Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota”.

Madre Teresa de Calcutá.

NOTA EXPLICATIVA

A apresentação da presente dissertação foi organizada sob a forma de artigos científicos, de acordo com a Resolução 03/2010, aprovada pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, disponível em: http://www.medicina.ufmg.br/cpg/programas/saude_crianca/arquivos/2010/resolucao03-2010.pdf.

A parte inicial consiste em uma revisão atualizada dos aspectos gerais da cardiomiopatia dilatada na infância, especialmente dos que se referem aos aspectos clínicos, terapêuticos e prognósticos.

O primeiro artigo analisa os fatores clínicos, terapêuticos e evolutivos em 57 pacientes acompanhados no Ambulatório de Cardiopatias Adquiridas e Cardiomiopatias, que funciona no Anexo São Vicente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina e do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

O segundo artigo avalia os fatores prognósticos da população estudada sob o ponto de vista clínico, laboratorial, radiográfico, eletrocardiográfico e Doppler ecocardiográfico.

As referências estão dispostas ao final de cada seção e de cada artigo conforme as normas de Vancouver (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical journals: Writing and Editing for Biomedical Publication* – www.ICMJE.org).

Este trabalho foi revisado de acordo com as novas regras ortográficas aprovadas pelo Acordo Ortográfico assinado entre os países que integram a Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), em vigor no Brasil desde 2009.

RESUMO

Introdução: a cardiomiopatia dilatada (CMD) é a causa mais comum de cardiomiopatias na infância e a insuficiência cardíaca (IC) é a principal apresentação. Crianças com quadro inicial de IC descompensada têm mais riscos de óbito ou transplante cardíaco. Escores para avaliar a probabilidade de evolução desfavorável possibilitam o encaminhamento precoce para centros especializados. **Objetivos:** avaliar os fatores clínicos e de exames complementares associados ao evento final (óbito ou transplante cardíaco), em crianças e adolescentes com apresentação inicial de CMD por IC descompensada, e desenvolver escore para estratificação do risco. **Métodos:** estudo observacional, longitudinal, incluindo pacientes em tratamento desde 1999 e, prospectivamente, os admitidos de janeiro de 2010 a dezembro de 2015. Foram incluídos pacientes de zero a 18 anos de idade, após alta da unidade de terapia intensiva com diagnóstico de CMD e IC em classe funcional III ou IV (*New York Heart Association* - NYHA). Foram excluídos pacientes com cardiopatias congênitas, hipertensão pulmonar ou disfunção miocárdica causada por sepse, arritmias primárias, neuromiopatias, valvopatias ou isquemias. Após seis meses do tratamento completo realizou-se nova avaliação (clínica, laboratorial e dopplerecardiográfica), que foi relacionada ao evento final. A probabilidade de ocorrência do evento foi estimada de acordo com a pontuação no escore proposto. **Análise estatística:** utilizou-se o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 14.0. Os resultados foram expressos em números e proporção ou medidas de tendência central e de dispersão. O teste de Mann-Whitney e qui-quadrado ou de Fisher foram utilizados para comparar as diferenças das variáveis contínuas e categóricas, respectivamente. Foi utilizada a curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) para avaliar a sensibilidade e especificidade de variáveis com significância estatística e a curva de Kaplan-Meier para análise da sobrevida livre de eventos. Fixou-se em valor $p \leq 0,05$ o nível de rejeição da hipótese de nulidade. **Resultados:** incluíram-se 57 pacientes acompanhados por seis meses a 18,3 anos e com idade média à apresentação de 48 meses. A causa da CMD foi identificada em 79%. Houve melhora clínica em 30 pacientes (52,6%) e 16 (28,1%) evoluíram para óbito ou transplante. As taxas de sobrevivência livre de eventos foram 94,7%, 76,2%, 54,0%, respectivamente, em um, cinco e 10 anos. Não houve diferenças na sobrevivência quanto a etiologia, sexo ou idade. À análise multivariada os fatores prognósticos independentes foram o índice de massa corporal, a classificação na escala de Ross e o aumento de bilirrubinas. O escore desenvolvido foi relacionado a faixas de risco, sendo elevado quando maior ou igual a 15 (área sob a curva 94%, $p < 0,001$, intervalo de confiança 95% 0,89-0,99). Curvas de sobrevida para as faixas de riscos foram diferentes em relação ao evento final ($p < 0,0001$). **Conclusão:** pacientes com risco elevado devem ter a terapêutica otimizada rapidamente e, na falência de resposta ao tratamento, devem ser encaminhados para avaliação de transplante.

Palavras-chave: Cardiomiopatia dilatada. Transplante cardíaco. Insuficiência cardíaca.

ABSTRACT

Introduction: dilated cardiomyopathy (DCM) is the most common cause of cardiomyopathy in children and its primary manifestation is heart failure (HF). Children with an initial picture of decompensated HF are at higher risk of dying or undergoing a heart transplant. The scores to evaluate the probability of an unfavorable progression allow early referral to specialized centers. **Objectives:** to assess the clinical factors and diagnostic tests associated to the outcome (death or heart transplant), in children and adolescents with initial presentation of DCM due to decompensated HF, and to develop a risk stratification score. **Methods:** an observational, longitudinal study including patients under treatment since 1999, and, prospectively, those admitted from January 2010 to December 2015. Patients aged from zero to 18 years were enrolled after discharge from the intensive care unit with diagnoses of DCM and HF functional class III or IV (New York Heart Association - NYHA). Excluded were patients with congenital heart diseases, pulmonary hypertension or myocardial dysfunction caused by sepsis, primary arrhythmias, neuromyopathy, valve diseases or ischemia. Six months after complete treatment, a new assessment - clinical, laboratory and Doppler echocardiography - was performed and related to the outcome. The probability of the outcome was estimated according to the proposed scoring system. **Statistical analysis:** the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 14.0 was used and the results were expressed in numbers and proportion, or measures of central tendency and dispersion. The Mann-Whitney, and chi-squared or Fisher's tests were utilized to compare the differences of the continuous and categorical variables, respectively. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess sensitivity and specificity of statistically significant variables, and the Kaplan-Meier curve, for analysis of event-free survival. A p-value of ≤ 0.05 was set for null hypothesis rejection. **Results:** Fifty-seven patients, followed up for 6 months to 18.3 years, and mean age upon diagnosis of 48 months, were enrolled. The cause of DCM was identified in 79% of patients. Thirty patients (52.6%) had clinical improvement and 16 (28.1%) were transplanted or died. The 1-, 5- and 10-year event-free survival rates were 94.7%, 76.2%, 54.0%, respectively. There were no differences in survival regarding etiology, sex or age. In the multivariate analysis, the independent prognostic factors were body mass index, Ross heart failure classification and increased bilirubin levels. The score developed was related to risk stratification, and a high risk was ≥ 15 (area under the curve of 94%, $p < 0.001$, 95% confidence interval: 0.89-0.99). The survival curves for risk stratification scores were different as to outcome ($p < 0.0001$). **Conclusion:** patients at high risk should receive optimized therapy quickly, and if response to treatment fails, they must be referred to transplant assessment.

Keywords: Dilated cardiomyopathy. Heart transplant. Heart failure

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AE	Átrio esquerdo
AHA	<i>American Heart Association</i>
AP	Artéria pulmonar
BNP	Peptídeo natriurético tipo B
BRA	Bloqueador de receptor de angiotensina
CAVD	Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito
CC	Cardiopatía congênita
CM	Cardiomiopatias
CMD	Cardiomiopatia dilatada
CMH	Cardiomiopatia hipertrófica
CMNC	Cardiomiopatia não compactada
CMR	Cardiomiopatia restritiva
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DACM	Dispositivos de assistência circulatória mecânica
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECG	Eletrocardiograma
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
EDTA	Ácido etilenodiaminotetracético
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FV	Fibrilação ventricular
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IC	Insuficiência cardíaca
ICT	Índice cardiotorácico
IECA	Inibidor da enzima de conversão de angiotensina
IL	Interleucina

IMC	Índice de massa corporal
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease</i>
mmHg	Milímetro de Mercúrio
ng/mL	Nanograma por mililitro
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C reativa
pg/mL	Psicograma por mililitro
Pmp	Por milhão da população
PP	Parede posterior
RNA	Ácido riconucleico
RNI	<i>International Normalized Ratio</i>
RNL	Relação neutrófilo-linfócito
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RPL	Relação plaqueta-linfócito
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TV	Taquicardia ventricular
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
WPW	<i>Wolf Parkinson White</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Classificação das cardiomiopatias de acordo com a Organização Mundial de Saúde, 1995.....	28
Figura 2.	Classificação das cardiomiopatias de acordo com a proposta da Sociedade Europeia de Cardiologia, 2008	31
Figura 3.	Ilustração da sequência metodológica do estudo	73
Figura 4.	Esquematização do seguimento clínico e por exames complementares das crianças e adolescentes com cardiomiopatia e insuficiência cardíaca	76
Figura 5.	Avaliação etiológica multiprofissional da cardiomiopatia dilatada.....	82
Figura 6.	Sequência de progressão do tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca crônica nos pacientes com cardiomiopatia dilatada de acordo com achados clínicos e de métodos complementares.....	84
Figura 7.	Sequência de descalonamento do tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca crônica nos pacientes com cardiomiopatia dilatada de acordo com melhora dos sintomas clínicos e dos achados em métodos complementares.....	85
Artigo I		
Figura 1.	Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) para avaliação das escalas de classificação funcional da insuficiência cardíaca Ross 2012 e <i>The New York University Pediatric Heart Failure Index</i> em relação à escala tradicional <i>New York Heart Association</i> à apresentação inicial da cardiomiopatia dilatada.....	100
Figura 2.	Curva de Kaplan-Meier para ocorrência de eventos em crianças e adolescentes com cardiomiopatia dilatada de acordo com a dependência do uso de furosemida após seis meses de terapêutica completa para insuficiência cardíaca crônica.....	106

Artigo II

Figura 1.	Curva de Kaplan-Meier para a probabilidade de óbito ou transplante cardíaco nas crianças e adolescentes com cardiomiopatia dilatada que tiveram apresentação inicial de insuficiência cardíaca descompensada.....	119
Figura 2.	Curva de Kaplan-Meier para ocorrência de óbito ou transplante em relação às principais etiologias determinadas para a cardiomiopatia dilatada.....	120
Figura 3.	Curva de Kaplan-Meier para ocorrência de óbito ou transplante cardíaco em relação ao gênero (A) e à faixa etária (B).....	121
Figura 4.	Curva de Kaplan-Meier para ocorrência de eventos nas faixas de risco do modelo de avaliação proposto (MAR-MCD) em crianças e adolescentes com cardiomiopatia dilatada e em tratamento de insuficiência cardíaca.....	127

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Classificação das cardiomiopatias baseada no mecanismo predominante de envolvimento miocárdico de acordo com <i>American Heart Association</i> , 2006.....	29
Quadro 2.	Classificação das cardiomiopatias baseada no mecanismo predominante de envolvimento miocárdico de acordo com <i>American Heart Association</i> , 2006.....	30
Quadro3.	Principais doenças relacionadas à etiologia das cardiomiopatias de acordo com a classificação proposta da Sociedade Europeia de Cardiologia.....	32
Quadro 4.	QUADRO 4 - Principais causas de cardiomiopatia dilatada de acordo com a faixa etária.....	37
Quadro 5.	Principais causas de miocardites na infância e na adolescência.....	37
Quadro 6.	Sinais e sintomas da insuficiência cardíaca de acordo com as faixas de idade.....	40
Quadro 7.	Classificação funcional da insuficiência cardíaca de acordo com a <i>New York Heart Association</i> (NYHA),1994.....	41
Quadro 8.	Classificação funcional da insuficiência cardíaca segundo Ross (1992).....	41
Quadro 9.	Estadiamento da insuficiência cardíaca em crianças e adolescentes.....	41
Quadro 10.	Principais ações dos betarreceptores	56
Quadro 11.	Exames laboratoriais utilizados no diagnóstico etiológico e no seguimento do paciente com cardiomiopatia dilatada.....	79
Quadro 12.	Indicações dos principais fármacos utilizados no tratamento da cardiomiopatia dilatada com insuficiência cardíaca crônica	86
Quadro 13.	Medicações e posologias utilizadas para tratamento ambulatorial da insuficiência cardíaca crônica nos pacientes do estudo.....	87

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 (Artigo I)	Distribuição dos pacientes por número e percentagem de acordo com a evolução clínica e Doppler ecocardiográfica após tratamento para insuficiência cardíaca	104
Gráfico 1 (Artigo II)	Distribuição das etiologias da cardiomiopatia dilatada de acordo com as médias de idade dos pacientes à apresentação da doença.....	118
Gráfico 2 (Artigo II)	Evolução das crianças e adolescentes com cardiomiopatia dilatada para óbito ou transplante cardíaco de acordo com a faixa etária na época do evento.....	121

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Valores de referências de NT-Pró-peptídeo natriurético tipo B (pg/mL) para pacientes saudáveis de zero a 18 anos de idade	46
Artigo I		
Tabela 1.	Características clínicas e demográficas dos pacientes à internação na unidade de terapia intensiva com insuficiência cardíaca aguda e cardiomiopatia dilatada.....	97
Tabela 2.	Diagnóstico etiológico dos pacientes com cardiomiopatia dilatada.....	98
Tabela 3.	Classificação funcional da insuficiência cardíaca ao diagnóstico da cardiomiopatia dilatada e após terapêutica completa de acordo com diversas escalas de categorização por gravidade	99
Tabela 4.	Dados laboratoriais e de exames complementares após pelo menos seis meses do diagnóstico e em vigência da terapêutica completa para insuficiência cardíaca (N: 57).....	101
Tabela 5.	Esquemas terapêuticos empregados no tratamento dos pacientes à admissão no ambulatório e ao final do estudo.....	102
Tabela 6.	Evolução dos pacientes com cardiomiopatia dilatada após terapêutica completa da insuficiência cardíaca.....	103
Tabela 7.	Análise das variáveis clínicas, laboratoriais e de exames complementares em relação à dependência do uso de furosemida após seis meses de tratamento.....	105
Artigo II		
Tabela 1.	Características clínicas e demográficas dos pacientes com cardiomiopatia dilatada à internação inicial	117
Tabela 2.	Etiologias associadas à cardiomiopatia dilatada nos pacientes que sobreviveram à apresentação inicial de insuficiência cardíaca descompensada.....	117
Tabela 3.	Discriminação da evolução das crianças e adolescentes com cardiomiopatia dilatada em relação às faixas de idade à	

	apresentação da doença.....	118
Tabela 4.	Análise univariada comparando as características clínicas, laboratoriais e de exames complementares dos pacientes com boa evolução (sem eventos) com os pacientes que evoluíram para óbito ou transplante (com eventos).....	123
Tabela 5.	Análise multivariada mostrando os preditores independentes de morte ou transplante cardíaco em crianças e adolescentes com cardiomiopatia dilatada	124
Tabela 6.	Caracterização das variáveis usadas no escore de risco.....	124
Tabela 7.	Modelo de avaliação de risco para crianças e adolescentes com cardiomiopatia dilatada (MAR-CMD) após tratamento completo da insuficiência cardíaca crônica (pontuação mínima de zero e máxima de 20).....	125
Tabela 8.	Dados clínicos, laboratoriais e de exames complementares de acordo com cada faixa do modelo de avaliação de risco MAR-CMD para crianças e adolescentes com cardiomiopatia dilatada em tratamento ambulatorial de insuficiência cardíaca crônica.....	126

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	21
REFERÊNCIAS.....	25
 2 <i>CORPUS</i> TEÓRICO.....	 26
2.1 Cardiomiopatias na infância.....	26
2.1.1 Nomenclatura e sistemas de classificação.....	26
2.1.2 Epidemiologia.....	32
2.2 Cardiomiopatias dilatadas (CMD).....	34
2.2.1 Definição.....	34
2.2.2 Epidemiologia.....	34
2.2.3 Etiologia.....	36
2.2.4 História clínica e exame físico.....	38
2.2.5 Avaliação dos exames complementares.....	42
2.2.5.1 Estudo radiográfico do tórax.....	42
2.2.5.2 Eletrocardiografia.....	42
2.2.5.3 Doppler	42
ecocardiografia.....	
2.2.5.4 Ressonância magnética nuclear.....	43
2.2.5.5 Cintilografia miocárdica com Gálio 67.....	43
2.2.5.6 Cateterismo cardíaco.....	43
2.2.5.7 Biópsia endomiocárdica.....	43
2.2.5.8 Exames laboratoriais.....	44
2.2.6 História natural e prognóstico.....	48
2.2.6.1 Aspectos clínicos.....	49
2.2.6.2 Achados de exames complementares.....	50
2.2.7 Tratamento.....	53
2.2.7.1 Diuréticos.....	53
2.2.7.2 Inibidores da enzima da conversora angiotensina.....	54
2.2.7.3 Betabloqueadores.....	55
2.2.7.4 Digitálicos.....	57

2.2.7.5 Anticoagulação.....	57
2.2.7.6 Terapia metabólica.....	58
2.2.7.7 Assistência circulatória.....	59
2.2.7.8 Terapia de ressincronização cardíaca.....	59
2.2.7.9 Transplante cardíaco.....	60
2.2.7.10 Terapia celular	61
REFERÊNCIAS.....	62
 3 OBJETIVOS.....	 70
3.1 Objetivo principal.....	70
3.2 Objetivos secundários.....	70
 4 HIPÓTESES.....	 71
 5 PACIENTES E MÉTODOS.....	 72
5.1 Pacientes.....	72
5.1.1 Delineamento do estudo.....	72
5.1.2 População do estudo.....	73
5.1.3 Local do estudo.....	74
5.1.4 Período do estudo.....	74
5.1.5 Critérios de inclusão.....	74
5.1.6 Critérios de exclusão.....	74
5.2 Métodos.....	75
5.2.1 Coleta de dados.....	75
5.2.2 Definição de termos.....	75
5.2.3 Instrumento de avaliação.....	75
5.2.3.1 Acompanhamento clínico.....	75
5.2.3.2 Métodos para avaliação cardiológica complementar.....	76
5.2.4 Padronização do acompanhamento clínico e tratamento farmacológico.....	82
5.2.5 Análise estatística.....	87
5.2.6 Aspectos éticos.....	88

REFERÊNCIAS.....	89
6 ARTIGO ORIGINAL 1 - ANÁLISE EVOLUTIVA E ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CARDIOMIOPATIA DILATADA E APRESENTAÇÃO INICIAL DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.....	91
7 ARTIGO ORIGINAL 2 - EVOLUÇÃO DE CARDIOMIOPATIA DILATADA APÓS EVENTO INICIAL DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: PROGNÓSTICO E MODELO DE AVALIAÇÃO DE RISCO.....	113
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	135
ANEXOS E APÊNDICES.....	137

INTRODUÇÃO

As cardiomiopatias (CM) compreendem um grupo heterogêneo de doenças do músculo cardíaco vinculadas a múltiplas etiologias e a uma grande variedade de expressões fenotípicas que na maioria das vezes comprometem a função ventricular^{1,2}. A forma mais comum na infância é a cardiomiopatia dilatada (CMD), que constitui importante causa de morbimortalidade, sendo o principal motivo de transplante cardíaco na faixa etária pediátrica, além de ser uma via final comum para vários processos de doenças diversas que levam à insuficiência cardíaca (IC)³.

Estima-se na população geral que a incidência de CM esteja em torno de dois a oito casos por 100.000 habitantes ao ano e a prevalência de 36 indivíduos por 100.000 habitantes, calculados para população dos Estados Unidos e Europa³. Estudos em crianças e adolescentes na população da Finlândia mostraram incidência de CMD de 0,34 caso por 100.000 crianças ao ano e prevalência de 2,6 casos por 100.000 crianças, sendo maior em menores de um ano de idade (3,8 casos por 100.000)⁴. Em estudo brasileiro foi estimada incidência de CMD de 0,39 caso por 100.000 crianças por ano. A média de idade à apresentação dos sintomas foi de 2,48 anos, sendo que 71,1% tinham menos de dois anos de idade⁵.

O curso clínico das cardiomiopatias na infância não está bem estabelecido. Estudos^{5,6,7,8} têm indicado fatores prognósticos em relação ao desfecho de morte ou indicação de transplante cardíaco. Porém, grande parte foi realizada em grupos heterogêneos de pacientes e os fatores clínicos e de exames complementares foram testados isoladamente. Além disso, a grande maioria dos estudos foi realizada em população adulta. Na atualidade, agregam-se os avanços na área da genética que podem contribuir tanto na identificação da etiologia quanto no entendimento da resposta farmacológica dos indivíduos, porém ainda com disponibilidade restrita.

O diagnóstico sem dúvida é ainda subrealizado e os fatores que mais contribuem para isso são as manifestações inespecíficas nas faixas de idade mais precoces, a dificuldade de acesso aos exames de imagem ecocardiográfica e o

desconhecimento por parte do pediatra. Nos lactentes, o quadro pode simular várias doenças, principalmente quadros pulmonares (pneumonias, bronquites, asma) ou mesmo sepse e choque séptico. Nas crianças maiores, as manifestações podem ser mais específicas, porém há quadros pouco sintomáticos, nos quais apenas a triagem por imagem faz o diagnóstico, como nas etiologias familiares, nas distrofias musculares, metabólicas ou associadas a síndromes ou ao uso de drogas cardiotoxicas.

A principal manifestação da doença é a IC em diversos graus de gravidade. A terapêutica farmacológica da IC na criança tende a ser extrapolada dos estudos na população adulta, mas muitas drogas que já eram usadas há mais tempo nestes tiveram o uso mais sistematizado em crianças há pouco tempo e muitos cardiologistas pediátricos ainda não estão habituados às indicações de cada medicação. A primeira diretriz brasileira para abordagem da IC na criança⁹ foi publicada apenas em 2014. E mesmo na literatura internacional, as publicações sobre esquemas terapêuticos são escassas e não concluem sobre sistematização do tratamento para essa faixa de idade. A diversidade de etiologias e a variedade de manifestações dificultam essa padronização, além disso, faltam ensaios clínicos para que possam ser definidas as diretrizes do manejo específico da IC na criança.

O transplante cardíaco ortotópico tem sido a opção terapêutica para os casos de evolução desfavorável e sem resposta ao tratamento clínico atualmente estabelecido. De acordo com dados do Sistema Nacional de Transplantes do Ministério da Saúde, entre 2010 e 2013 houve aumento de 12,4% na quantidade de centros de transplantes habilitados pelo Ministério da Saúde no país, passando de 660 para 742. Apesar de a maioria destes não ser habilitada para o transplante cardíaco, este vem crescendo desde 2006. Houve aumento de 60% no índice de transplante desse órgão nos três últimos anos e no ano de 2014 o número ultrapassou a barreira de 300 transplantes, sendo 1,5 procedimento por milhão da população (pmp) geral e 0,55 pmp na faixa pediátrica. Entretanto, está ainda distante da necessidade geral estimada de 8,0 pmp.

Em 2014, no Brasil foram realizados 350 transplantes cardíacos, sendo apenas 32 em crianças (0,6 pmp), taxas pouco significativas, se for considerado que no mesmo período as taxas para transplante de rim e fígado foram, respectivamente, de 6,2 e 3,4 pmp, superando apenas o transplante de pulmão

(0,1 pmp). Embora o número de procedimentos seja pequeno, os custos são elevados. As informações mais atualizadas dos valores pagos pelo Sistema único de Saúde (SUS) para transplantes cardíacos na região Sudeste foram de R\$ 6.368.532,55, sendo 1.449.776,84 para Minas Gerais no ano de 2013¹⁰.

Conclui-se que o transplante cardíaco é um tratamento de custo elevado e de alta complexidade, ainda com disponibilidade restrita e, com isso, muitos pacientes, principalmente os pediátricos, não chegam a ter acesso nem mesmo à fila de espera. Somam-se a essas dificuldades as muitas limitações para essa medida terapêutica na infância, como baixo número de doadores, a complexidade da técnica, o uso de imunossupressores em longo prazo, possibilidade de rejeição aguda ou tardia, probabilidade de doenças secundárias, como as neoplasias, além da dificuldade de controle pós-transplante. Por isso, estratégias terapêuticas que possam retardar a indicação de transplante cardíaco e melhorar a qualidade de vida desses pacientes permanecem sendo o objetivo principal.

O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais possui um ambulatório de referência para casos de CM, que foi implantado após o crescente número de encaminhamentos destes nos últimos anos, sendo denominado “Ambulatório de Cardiopatias Adquiridas e Cardiomiopatias”. Anteriormente, nesse serviço era atendido número muito expressivo de crianças e adolescentes com febre reumática. Entretanto, na última década, a quantidade de novos pacientes com essa doença foi reduzida e os pacientes que atingiram a idade adulta foram encaminhados. Ao mesmo tempo, testemunhou-se avanço na propedêutica por imagem, mais acesso ao suporte avançado de vida, mais sobrevida às doenças crônicas e à terapia oncológica, gerando um novo grupo de pacientes com CM de diversas etiologias.

Em geral, esses pacientes procedem de clínicas de especialidades do próprio hospital, unidades ambulatoriais ou de internação da rede municipal ou estadual de saúde. Muitos são encaminhados após evento inicial grave de IC que motivou internação em centros de terapia intensiva. Com isso, houve a necessidade de implantar um acompanhamento sistematizado que visasse tanto a propedêutica quanto a terapêutica da doença, mas que também estabelecesse um vínculo mais estreito com essas crianças e suas famílias, pois são pacientes muito lábeis e que necessitam de acompanhamento regular e monitorização

constante. Essa experiência resultou na busca pelo aprendizado nessa área e foi a principal motivação para a execução deste trabalho.

O presente estudo pretende avaliar a evolução de crianças e adolescentes com CM e identificar fatores prognósticos associados a óbito ou à indicação de transplante cardíaco. Dessa forma, pretende-se contribuir para definir estratégias terapêuticas quanto à abordagem mais específica de grupos de alto risco.

REFERÊNCIAS

1. Braga JCF, Guimarães F, Villaça F, Rodrigues A. Cardiomiopatias: conceito e classificação. Rev Soc Cardiol, estado de São Paulo. 2011; 21(1):2-6.
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarsfas I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies Circulation. 1996; 93:841-842.
3. Carvalho JS. Cardiomyopathies. In: Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Tynan M. Paediatric cardiology, 2. ed., Churchill-Livingstone. 2002. p. 1595-1643.
4. Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O, Saraste M, Personen E, Kuusela A-L, Tikanoja T, Paavilainen T, Simell O. Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents: a nationwide study in Finland. Am J Epidemiol. 1997; 146:385-93.
5. Azevedo VMP, Santos MA, Abanezi FM, Castier MB, Tura BR, Amino JGC. Outcome factors of idiopathic dilated cardiomyopathy in children: a long-term follow-up review. Cardiol Young. 2007 Apr; 17(2):175-84.
6. Gesuete V, Ragni L, Prandstraller D, Oppido G, Formigari R, Gargiulo GD, *et al.* Dilated cardiomyopathy presenting in childhood: aetiology, diagnostic approach, and clinical course. Cardiology in the Young. 2010; 20:680-685.
7. 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; 296:1867-1876.
8. Daubeney PEF, Nugent AW, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, *et al.* Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population-based study. Circulation. 2006; 114:2671-2679.
9. 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.
10. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abto03/Upload/file/RBT/2015/rbt2015-1sem-lib2907.pdf>.

2 CORPUS TEÓRICO

2.1 Cardiomiopatias na infância

2.1.1 Nomenclatura e sistemas de classificação

As cardiomiopatias (CM) constituem um grupo heterogêneo de afecções do miocárdio, geralmente associadas a algum grau de disfunção cardíaca¹. A *American Heart Association* a define como “um grupo heterogêneo de doenças do miocárdio associadas com disfunção mecânica e/ou elétrica que usualmente (mas não invariavelmente) exibe inapropriada hipertrofia ou dilatação e são devidas a uma variedade de causas que frequentemente são genéticas”².

O termo foi utilizado pela primeira vez em 1957. Na década de 60, várias descrições clínicas e análises anatomopatológicas foram realizadas. Observou-se que havia tanto diferenças morfológicas quanto funcionais, não podendo ser classificada como uma doença única. Desde então, vários sistemas de classificação foram criados com intuito de agrupar as apresentações de acordo com aspectos semelhantes³.

Na década de 70, a classificação conhecida baseava-se no aspecto patológico e funcional, sendo dividida em congestiva, hipertrófica e obliterativa. Nas décadas seguintes, houve grande avanço nos métodos de registros de imagem cardíaca, surgindo um modelo de classificação mais próximo do que é conhecido na atualidade. Os grandes grupos descritos foram: cardiomiopatia dilatada (CMD), cardiomiopatia hipertrófica (CMH), cardiomiopatia restritiva (CMR) e cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito (CAVD)³.

A classificação estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1996 (FIG. 1) por intermédio das forças tarefas de 1980 e 1995, reafirmou a nomenclatura dos tipos já descritos na classificação anterior, criou um grupo de CM não classificadas para as que não pudessem ser enquadradas nos grupos descritos, outro grupo para as CM específicas (causadas por doenças cardíacas ou sistêmicas específicas) e acrescentou o termo idiopática para os casos de etiologia não definida¹.

Cada uma dessas classes de CM tem diferentes características morfológicas e funcionais, com marcantes características ecocardiográficas. E cada tipo pode ser ainda dividido em diversas etiologias e também em formas familiares e não familiares. Acrescenta-se ainda que o aspecto funcional muitas vezes entrelaça-se nos diferentes tipos, uma vez que a manifestação clínica mais frequente de todas é a insuficiência cardíaca. Da mesma forma, o desfecho clínico em algum momento, em quase todas, pode ser a dilatação ventricular, o que leva, muitas vezes, ao diagnóstico fenotípico de CMD⁴.

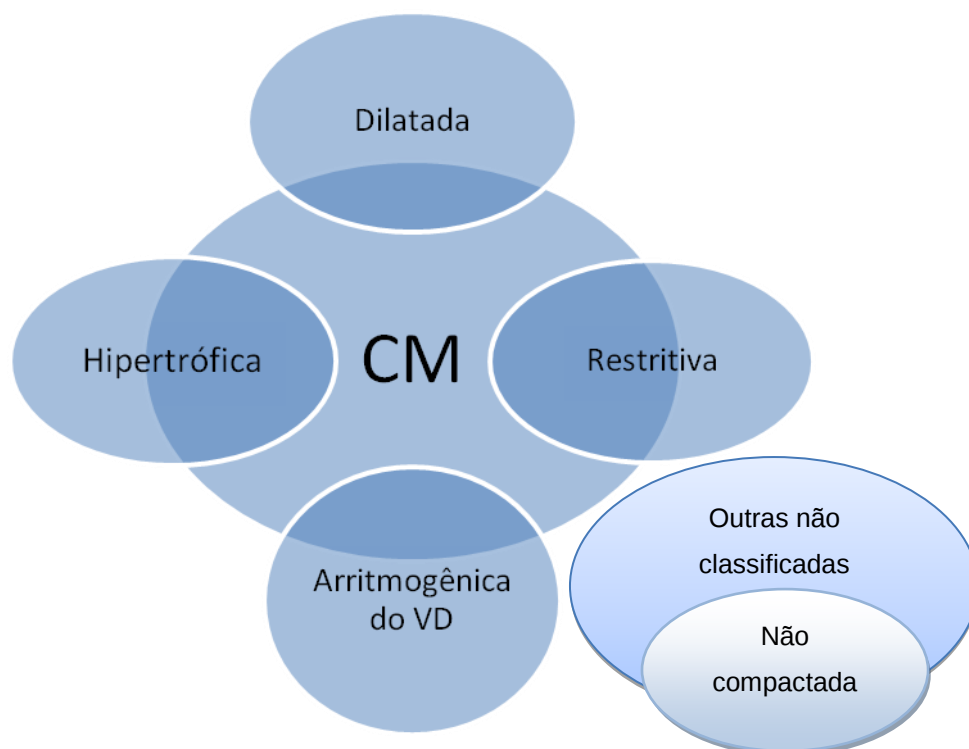
A não compactação do miocárdio ventricular esquerdo, chamada de cardiomiopatia não compactada (CMNC), é também uma forma de CM que tem sido descrita com mais frequência na última década, possivelmente em decorrência da melhoria na resolução dos métodos de imagem cardíaca. Caracteriza-se por trabeculações miocárdicas proeminentes e recessos intertrabeculares profundos que se comunicam com a cavidade ventricular. A forma mais comum de CMNC é a do ventrículo esquerdo, pois a biventricular é muito rara. Este tipo de CM pode ocorrer associado à cardiopatia estrutural ou de forma isolada⁵. A forma isolada frequentemente é inserida no grupo de CMD por muitos autores devido à semelhança das manifestações fenotípicas e funcionais^{6,7}. No entanto, não foi classificada como uma entidade distinta pela OMS, sendo colocada no grupo das CMs não classificadas¹.

No início do século XXI, com o progresso dos métodos diagnósticos, particularmente da genética molecular, outras classificações têm sido propostas. Dentre elas, estão as propostas pela *American Heart Association* (AHA) em 2006² e pela Sociedade Europeia de Cardiologia, em 2008⁸. Na proposta da AHA é feita uma divisão inicial em CMs primárias e secundárias de acordo com o mecanismo de envolvimento do miocárdio e depois subdividida de acordo com etiologia (QUADROS 1 e 2). Nessa nova classificação proposta pela AHA, o miocárdio não compactado é inserido no grupo das cardiomiopatias primárias de origem genética. O modelo proposto pela Sociedade Europeia de Cardiologia busca abandonar essa divisão entre CM primária e secundária, reforçar os padrões de herança familiar para orientar os testes diagnósticos e reafirmar os grupos fenotípicos morfológicos e funcionais definidos pela OMS (FIG. 2).

Mais recentemente foi desenvolvido um sistema nosológico para classificação da CMD que ficou conhecido como MOGE(S) e que propõe

incorporar várias características: fenótipo morfofuncional (M), órgão envolvido (O), padrão de herança genética (G) e etiologia (E) e estágio funcional (S). Neste modelo cada item é subdividido, sendo conferido um código de letras para cada um de acordo com os achados para cada pacientes⁹. Embora forneça muitas informações, trata-se de um sistema de classificação complexo e pouco prático.

FIGURA 1 - Classificação das cardiomiopatias de acordo com a Organização Mundial de Saúde, 1995



CM: cardiomiopatia; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito.
Fonte: Organização Mundial de Saúde (1995)¹.

Em conclusão, verifica-se que há grande dificuldade na classificação das cardiomiopatias em grupos bem-definidos, havendo tendência a considerar alguns aspectos em detrimento de outros. No presente estudo, foi adotada a classificação proposta pela OMS, pois além de ser o modelo mais conhecido ele abrange os aspectos morfológicos mais evidentes e a fisiopatologia dominante de cada tipo, tornando a abordagem mais didática. Optou-se ainda por incluir a CMNC isolada no grupo de CMD.

QUADRO 1 - Classificação das cardiomiopatias baseada no mecanismo predominante de envolvimento miocárdico de acordo com *American Heart Association*, 2006

CARDIOMIOPATIAS PRIMÁRIAS (envolvimento predominante é do coração)		
Genética	Mista (predomina não genética)	Adquirida
CM hipertrófica - Síndrome Danon - Síndrome Noonan - Doença Pompe - Doença Fabry	CM dilatada (20-35% é familiar) CM restritiva	Miocardites (várias causas)
Displasia arritmogênica VD		Fibroelastose
VE não compactado		Provocada por estresse (<i>Tako-Tsubo</i>)
Defeitos sistema de condução - Doença de Lenegre - WPW (alguns casos)		Periparto
Miopatias mitocondriais		
Desordens dos canais iônicos - Síndrome QT longo - Síndrome QT curto - Síndrome Brugada - TV polimórfica catecolinérgica - FV idiopática		Induzida por taquicardia CM hipertrófica do filho de mãe diabética

Fonte: adaptado de Maron *et al.* (2006)².

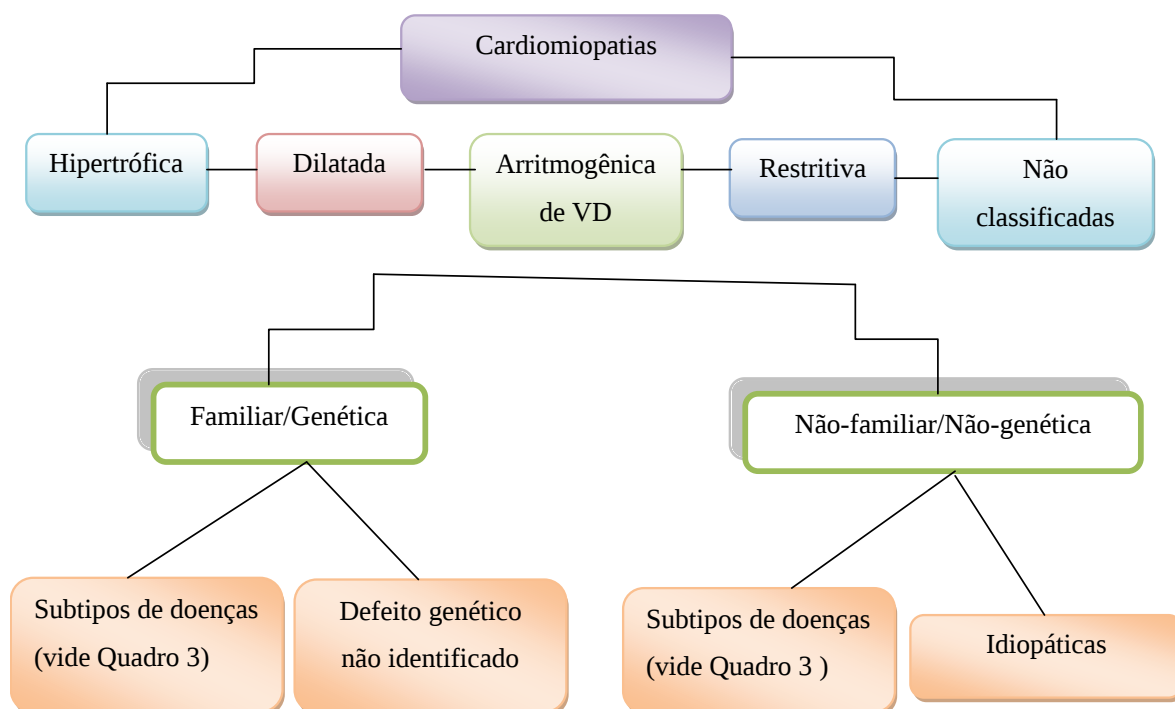
CM: cardiomiopatia; VE: ventrículo esquerdo; VD: ventrículo direito; TV: taquicardia ventricular; FV: fibrilação ventricular; WPW: *Wolf Parkinson White*.

QUADRO 2 - Classificação das cardiomiopatias baseada no mecanismo predominante de envolvimento miocárdico de acordo com *American Heart Association*, 2006

CARDIOMIOPATIAS SECUNDÁRIAS (O envolvimento predominante pode não ser do miocárdio)	
Infiltrativa	Amiloidose Gaucher Hurler Hunter
Depósito	Hemocromatose/Fabry Pompe/Niemann-Pick
Toxicidade	Drogas/ metais pesados/ quimioterápicos
Endomiocárdica	Fibrose endomiocárdica Síndrome hipereosinofílica
Inflamatória/granulomatosa	Sarcoidose
Endócrina	Diabetes <i>mellitus</i> Hipo ou hipertireoidismo Hiperparatireoidismo Feocromocitoma Acromegalia
Neuromuscular	Ataxia de Friedreich Distrofia de Duchenne-Becker Distrofia de Emery-Dreifuss Distrofia miotônica Neurofibromatose Esclerose tuberosa
Deficiências nutricionais	Beriberi (vitamina b1 = tiamina) Pelagra (vitamina b3 = niacina) Selênio Carnitina Escorbuto
Autoimune/colagenoses	Lúpus Dermatomiosite Artrite reumatoide Esclerodermia Poliarterite nodosa
Distúrbios eletrolíticos	
Secundária à terapia oncológica	Antraciclinas: doxorubicina (adriamicina) Ciclofosfamida Radioterapia

Fonte: adaptado de Maron *et al.* (2006)².

FIGURA 2 - Classificação das cardiomiopatias de acordo com a proposta da Sociedade Europeia de Cardiologia, 2008



Fonte: adaptado de Elliot *et al.* (2008)⁸.

QUADRO 3 - Principais doenças relacionadas à etiologia das cardiomiopatias de acordo com a classificação proposta da Sociedade Europeia de Cardiologia

	Familiar	Não familiar
Cardiomiopatia hipertrófica	Gem não definido Mutações proteínas sarcoméricas (miosina, troponina, outras) Doenças lisossomiais (Fabry) Depósito glicogênio (Pompe, Danon e outras) Deficiência carnitina Mitocondriais Síndrome (Noonan e outras) Outras	Obesidade Atleta Amiloidose Filhos mãe diabética
Cardiomiopatia Dilatada	Gem não definido Sarcoméricas Gens citoesqueléticos (distrofina, desmina, complexo sarcoglicano) Membrana nuclear (lâmina A/C, emerina) mitocondriais	Miocardites Kawasaki Drogas Nutricionais Taquicardiomiopatia Outras
Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito	Gem não definido Gens da proteína disco intercaladas Fator de crescimento beta 3	Inflamação?
Cardiomiopatia restritiva	Gem não definido Mutações proteínas sarcoméricas Desminopatia Hemocromatose Doenças por depósito de glicogênio Pseudoxantoma elástico Doença de Fabry-Anderson	Amiloidose Esclerodermia Endomiocardiofibrose Doença carcinoide Metástases Radiação Antraciclina
Não classificadas	Não compactação ventrículo esquerdo Síndrome de Barth Lâmina A/C	<i>Tako-Tsubo</i>

Fonte: adaptado de Elliott *et al.* (2008)⁸.

O alvo deste estudo é o grupo constituído pela cardiomiopatia dilatada em suas várias etiologias.

2.1.2 Epidemiologia

A verdadeira incidência de todos os tipos de CM tanto na população geral quanto na infância permanece incerta e os dados disponíveis foram calculados em estudos regionalizados. Assim, estima-se que na população geral a incidência de CM esteja em torno de dois a oito casos por 100.000 habitantes ao ano e a prevalência seja de 36 indivíduos por 100.000 habitantes, calculados para a população dos Estados Unidos e Europa⁴. No *Pediatric Cardiomyopathy Registry*,

ligado ao *National Heart, Lung, and Blood Institute*, foram coletados dados de 467 crianças diagnosticadas com CM e calculou-se que em duas regiões dos Estados Unidos, New England e Central Southwest, a incidência era de 1,13 caso para 100.000 crianças (intervalo de confiança 95%, 1,03-1,23)¹⁰. Esse estudo verificou ainda que esta era maior em menores de um ano de idade do que na faixa entre um e 18 anos (8,34 *versus* 0,70 por 100.000, $p < 0,001$), sendo mais baixa em crianças brancas do que em negras (1,06 *versus* 1,47 casos por 100000, $p = 0,02$) e maior no sexo masculino (1,32 *versus* 0,92 por 100.000; $p < 0,001$)¹⁰.

Outro estudo que avaliou a incidência anual de CM na população da Austrália encontrou 1,24 caso por 100.000 crianças menores de 10 anos de idade (intervalo de confiança 95%, 1,11-1,38), sendo que a CMD correspondeu a 58,6% dos casos, CMH a 25,5% e CMR a 2,5% e CMNC a 9,2% dos casos. A média de idade à apresentação da CMD foi de 7,5 meses. Verificou-se, ainda, que a população aborígine apresentava alta incidência de CMD (risco relativo 2,67, intervalo de condiança 95%, 1,42-4,63), além de altas taxas de óbito à apresentação inicial dos sintomas (16,7% *versus* 2,6%, $p = 0,02$)¹¹.

A prevalência da CMNC na população geral ainda não foi determinada, por diversos motivos, como o pouco conhecimento sobre essa doença, sua semelhança com outras afecções miocárdicas, a limitação da técnica do exame ecocardiográfico e dos critérios diagnósticos. Uma análise que incluiu pacientes encaminhados para avaliação ecocardiográfica por diversos motivos durante 15 anos revelou 34 casos de CMNC, estimando-se a prevalência desse tipo de cardiomiopatia em 0,014%⁵. No estudo realizado com população infantil da Austrália, a CMNC isolada correspondeu a 9,2% dos casos de cardiomiopatias⁶. Ocorre alta prevalência da CMNC em membros de famílias afetadas, atingindo de 18 a 50%⁷. A insuficiência cardíaca é a manifestação mais prevalente e, ao contrário da população adulta, os fenômenos trombóticos são pouco comuns⁶.

2.2 Cardiomiopatias dilatadas (CMD)

2.2.1 Definição

A CMD é uma doença do miocárdio definida pela dilatação e disfunção do VE ou de ambos os ventrículos, que comumente conduz à IC, desde que não seja causada por doença valvar ou pericárdica, hipertensão, alteração de coronária ou cardiopatia congênita¹. É o tipo mais comum de CM na infância e constitui importante causa de morbimortalidade na faixa etária pediátrica, além de ser uma via final comum para vários processos de doenças diversas que levam à IC⁴.

2.2.2 Epidemiologia

A CMD é a causa mais comum das cardiomiopatias em crianças, perfazendo até três quintos de todos os casos⁴. Em estudo epidemiológico realizado em duas regiões dos Estados Unidos, verificou-se que a CMD correspondeu a 51% dos casos, CM hipertrófica a 42%, CM restritiva e outros tipos a 3% e 4% não foram especificados¹⁰.

A verdadeira incidência da CMD tanto na população geral quanto na faixa pediátrica provavelmente é subestimada, pois muitos indivíduos são assintomáticos por muitos meses ou anos e outros sofrem morte súbita de etiologia não determinada. Da mesma forma, a prevalência é difícil de ser estimada devido a diferentes definições dos critérios diagnósticos, heterogeneidade da população, incluindo diversidade de fatores étnicos e raciais nas diferentes regiões e a variedade de etiologias. Quando considerada de forma mais ampla, alguns autores incluem os casos de miocardite aguda por diversas etiologias e fibroelastose endocárdica, além de formas de CM secundárias a doenças sistêmicas. Assim, os estudos de incidência e prevalência descritos na literatura refletem os achados em populações regionais ou de centros de atendimento e estão sujeitos a críticas metodológicas e conceituais.

Estudos em crianças e adolescentes na população da Finlândia mostraram incidência de CMD de 0,34 caso por 100.000 crianças ao ano e prevalência de 2,6 casos por 100.000 crianças, sendo maior em menores de um ano de idade (3,8 casos por 100.000)¹².

Em estudo brasileiro¹³ foi estimada incidência de CMD de 0,39 caso por 100.000 crianças por ano. A média de idade à apresentação dos sintomas foi de 2,48 anos, sendo que 71,1% tinham menos de dois anos de idade, a maioria era do sexo feminino (56,3%) e não houve diferença em relação à etnia ($p=0,34$)¹³.

A maior frequência no acometimento de crianças jovens também foi demonstrada, no estudo de Gesuete *et al*¹⁴ retratando que 49% eram menores de seis meses, 15% estavam entre seis meses e dois anos, 19% entre dois e cinco anos e 17% acima de cinco anos.

O estudo com maior número de pacientes datou de 2006, envolvendo 1.426 crianças dos Estados Unidos e Canadá¹⁵. Foi determinada incidência de 0,5 caso por 100.000 crianças por ano, sendo mais alta em meninas (0,66 *versus* 0,47 caso por 100.000; $p<0,001$), em negros (0,98 *versus* 0,46 caso por 100.000; $p<0,001$) e menores de um ano (4,40 *versus* 0,34 caso por 100.000; $p<0,001$).

Avaliações de séries históricas indicam que a prevalência vem aumentando de acordo com a duração dos estudos, sugerindo que pode estar ocorrendo aumento no diagnóstico^{16,17}.

A proporção relativa da CM em relação a todas as doenças cardiológicas da infância também é pouco conhecida, mas sabe-se que corresponde a pelo menos 1% das cardiopatias¹⁸. Há registro de frequência de CMD em 2 a 7% das crianças avaliadas com doenças cardiovasculares no *Hospital for Sick Children*, em Toronto¹⁹. Apesar disso, o impacto dessa doença é muito amplo, visto que a mortalidade é alta desde a apresentação dos sintomas; os que sobrevivem têm grande chance de se tornarem cardiopatas crônicos ou necessitarem de transplante cardíaco ou de dispositivos de assistência ventricular. Semelhantemente a outras doenças crônicas, envolve aspectos psicossociais importantes, elevado custo social com consultas, internações, exames complementares, assistência multidisciplinar e sofrimento do paciente e da sua família. No Brasil, não há estimativas quanto aos gastos com essa doença, mas há evidências de crescimento dos investimentos nos últimos anos, visto o aumento de diagnóstico e possibilidade crescente de transplante cardíaco.

2.2.3 Etiologia

A etiologia é de difícil determinação na maioria dos casos, devido à diversidade de agentes etiológicos e diferentes faixas etárias (QUADRO 4). Apenas 34% dos casos de CMD na infância têm causa identificada e estima-se que cerca de 30% estejam relacionadas a mutações genéticas²⁰. Entre as causas não familiares, as miocardites são as mais frequentes, mas possuem grande diversidade de causas, cuja maioria pode não ser identificada (QUADRO 5). A seguir, estão a chamada CM idiopática, as doenças neuromusculares e, mais raramente, as causadas por erros inatos do metabolismo e síndromes genéticas²⁰.

Em estudo de Gesuete *et al* , a causa da CMD não foi identificada em 61% dos casos em uma população de 41 crianças, e, entre as causas identificadas, a mais comum foi a miocardite (43,7%) e a metabólica (37,5%)¹⁴. Os mesmos autores reforçam a recomendação de pesquisar alterações metabólicas, especialmente em crianças menores que dois anos.

Numa coorte com 1.426 pacientes foram encontradas causas de CMD em 34% dos pacientes, sendo a maioria atribuída a miocardite (42%) e doença neuromuscular (26%)¹⁵. Dos casos de doenças neuromusculares, a maioria apresentava distrofia muscular de Duchenne (80%) ou Becker (10%), ambas causadas por mutação no gene da distrofina. A maioria dos pacientes com a forma familiar apresentava a forma autossômica dominante (68%). Observou-se ainda herança autossômica recessiva em 24%, ligada ao X em 2% e o fenótipo de ventrículo esquerdo não compactado em 6%. Entre os casos de erros inatos de metabolismo, os maiores subgrupos foram doenças mitocondriais (46%), síndrome de Barth (24%) e deficiência de carnitina (11%)¹⁵.

Em outro estudo, a causa familiar foi encontrada em 14,7% dos pacientes, 8,9% apresentavam causas metabólicas ou mitocondriais e a consanguinidade entre os pais foi vista em 8,8% dos casos investigados¹⁶.

Taxas semelhantes foram descritas em estudo brasileiro que obteve a frequência de miocardite em 42,9% de crianças com diagnóstico de CM¹³. Outras pesquisas na população infantil reafirmaram que a miocardite foi a principal causa de CM e que a faixa de idade menor de um ano era a mais afetada,

provavelmente pela acentuada vulnerabilidade dessa população às doenças virais^{21,22}.

QUADRO 4 - Principais causas de cardiomiopatia dilatada de acordo com a faixa etária

Criança	Adolescente / Adulto jovem
Miocardites	Familiar
Mitocondrial	Ligada ao X (distrofias musculares)
Deficiência de carnitina	Álcool
Deficiência de selênio	Miocardites
Malformações arteriovenosas	Taquicardiomiopatia
Doença de Kawasaki	Mitocondrial
Deficiência de cálcio	Eosinofílica
Familiar	Drogas: antraciclina, cocaína, outras
	Periparto
	Endócrina
	Nutricional (deficiência de tiamina, carnitina, hipofosfatemia, hipocalcemia)

Fonte: adaptado dos dados de Colan *et al*¹⁸

QUADRO 5 - Principais causas de miocardites na infância e na adolescência

Infecciosas	
Vírus RNA	Coxsackie A e B, <i>Echovirus</i> , poliovírus, hepatite, influenza, vírus respiratório sincicial, dengue, febre amarela, rubéola
Vírus DNA	Adenovírus, herpes, citomegalovírus, Epstein-Barr, varicela, retrovírus (HIV)
Bactérias	Clamídia, <i>Haemophilus</i> , <i>Legionella</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , salmonela, <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , tularemia, <i>Vibrio cholera</i>
Espiroquetas	<i>Borrelia recurrentis</i> , leptospira, <i>Treponema pallidum</i>
Rickettsia	<i>Coxiella burnetii</i> , <i>R. ricketts</i>
Fungos	<i>Actinomyces</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , histoplasma, nocardia
Protozoários	<i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Leishmania</i> , <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Trypanosoma brucei</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>
Helmintos	<i>Ascaris</i> , <i>Echinococcus</i> , <i>Schistosoma</i>
Não Infecciosas	
Imunológicas	Dermatomiosite, artrite reumatoide, síndrome de Sjogren's, lúpus eritematoso sistêmico, granulomatose Wegener, miocardite de células gigantes, sarcoidose, tireotoxicose, esclerodermia, colite ulcerativa
Toxinas	Antidepressivos tricíclicos, dobutamina, cocaína, interleucina, cefalosporina, diuréticos, sulfonamidas, antracíclicos, anfetaminas, ciclofosfamida, doxorubicina, fenitoína, 5-fluoracil, trastuzumab, metilsergide, digoxina, canabis, arsênico, anfotericina B

DNA: ácido desoxirribonucleico; RNA: ácido ribonucleico.

Fonte: adaptado de May *et al* (2011)²³

2.2.4 História clínica e exame físico

A principal apresentação da doença é a IC e na maioria das vezes há sintomas de congestão venosa pulmonar ou baixo débito cardíaco¹⁶. Mas algumas vezes o diagnóstico é um achado incidental em rastreio de doença familiar ou quando se realiza radiografia de tórax em paciente com suspeita de processo pneumônico. Em menor proporção, a primeira apresentação pode ser a morte súbita ou evento tromboembólico. Como sintoma inicial dos pacientes com CMD, a IC foi relatada em aproximadamente 70 a 90% dos casos^{3,16} e morte súbita em torno de 5%¹⁶. Em 1,5 a 4%, geralmente naqueles com IC avançada, ocorreu o tromboembolismo sistêmico ou pulmonar¹⁶. Trombos intraventriculares ou atriais geralmente associam-se a fibrilação atrial e/ou baixa velocidade do sangue nessas cavidades, assim como o baixo fluxo sanguíneo pelos membros inferiores, que provavelmente explicam essa evolução¹⁶.

A gravidade da sintomatologia de IC é correlacionada ao grau de disfunção ventricular e à gravidade da congestão sistêmica e pulmonar. Na maioria dos casos o início é insidioso, com progressão lenta dos sintomas, mas em 25% o quadro é agudo¹⁶.

Em estudo com 142 crianças, observou-se que, apesar do relato de evolução lenta da doença na maioria dos casos, 24,5% e 58,5% de sua casuística foram admitidos com manifestação inicial de IC em classe funcional III e IV *New York Heart Association* (NYHA), respectivamente¹³. Na evolução da doença, em determinado momento 95% dos pacientes apresentam sinais e sintomas de franca IC, o que torna o prognóstico mais sombrio¹³.

A sintomatologia da IC varia de acordo com a faixa etária (QUADRO 6). Nos lactentes jovens os sintomas são de sudorese e dispneias às mamadas, taquipneia, taquicardia, irritabilidade e baixo ganho ponderoestatural. Dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, ascite, edema periférico e intolerância ao exercício são os sintomas mais frequentes nas crianças mais velhas. Outros sintomas relacionados à isquemia mesentérica pelo baixo débito sistêmico, produzindo náuseas, vômitos, anorexia e dor abdominal pós-prandial, também podem estar presentes em qualquer idade²⁰.

A anamnese cuidadosa com investigação da história familiar é fundamental nas formas hereditárias, além da avaliação de exposição prévia a toxinas

cardíacas, sintomas prévios de infecções virais e viagens recentes a áreas endêmicas de algumas doenças, como a de Chagas e febre amarela. Em coorte brasileira de 142 pacientes foram identificados sintomas de doença viral precedendo o quadro de CMD em 42,9% dos pacientes, sendo os sintomas de infecção respiratória em 88,5% e sintomas gastrintestinais em 11,5%¹³.

A classificação da NYHA²⁴, muito utilizada em gradação da IC em adultos, é útil para quantificar IC em crianças mais velhas e adolescentes, porém sua aplicação é limitada em crianças pequenas (QUADRO 7). A escala de classificação de gravidade da IC em crianças denominada *The New York University Pediatric Heart Failure Index* (The NYH PHFI)²⁵ confere pontuações para sinais e sintomas, achados de exames complementares e também para as medicações em uso (APÊNDICE A). A escala de Ross²⁶, cuja primeira versão é de 1992, é a mais adequada para uso em crianças menores (QUADROS 8) e representa a adaptação dos dados da escala de NYHA para os sintomas na criança. Posteriormente, a classificação de Ross sofreu modificações para ser adaptada às peculiaridades das faixas de idade. A versão da escala de Ross publicada em 2012 (APÊNDICE B) é extensa e inclui dados da história clínica, do exame físico, dos exames laboratoriais e complementares²⁷. Ela é dividida por faixas etárias específicas e são atribuídos pontos de acordo com a graduação dos achados. A soma da pontuação é categorizada em classe funcionais de I a IV, semelhantemente à escala NYHA. Nenhuma dessas escalas, porém, são adequadas para discriminar o estágio inicial da doença e os estados compensados e descompensados. Por isso, a *American College of Cardiology* (ACC) e a *American Heart Association* (AHA) em 2002 sugeriram um novo esquema de estadiamento que identifica o paciente em risco de desenvolver IC, os que necessitam de intervenção precoce para prolongar o período livre de sintomas e aqueles que precisam de manuseio agressivo dos sintomas já manifestos²⁸. Esse estadiamento de risco pode ser aplicado em crianças, com algumas modificações²⁹ (QUADRO 9).

No exame físico, devem ser pesquisados os sinais de IC, com ênfase nas características peculiares de cada faixa etária; além de outros achados que possam ser relacionados à etiologia da CM.

QUADRO 6 - Sinais e sintomas da insuficiência cardíaca de acordo com as faixas de idade

Faixas de idade	Sinais e sintomas de Insuficiência Cardíaca
Recém-nascido	• Quadro grave de IC aguda e choque em casos de cardiopatias dependentes do canal arterial. • Quadro mimetizando doença respiratória: desconforto respiratório, cansaço e/ou sudorese às mamadas. • Quadro mais sutil com irritabilidade, recusa ou dificuldade alimentar, anorexia, náuseas, baixo ganho ponderal. Ao exame clínico: • Taquicardia ou mais raramente ritmo de galope • Hepatomegalia • Taquipnéia ou taquidispnéia é o mais comum. Mais raramente pode apresentar retrações subcostais e crepitações pulmonares • Anasarca e edema dorsal são raros. Pode haver aumento abrupto do peso corporal. • Em casos graves há sinais de choque: hipotensão arterial, débito urinário reduzido, palidez, cianose ou cor acinzentada • Sinais específicos de cardiopatias congênitas como sopros, pulsos reduzidos em membros inferiores, etc
Lactentes	• Mais comum é o quadro sutil: hipoatividade, letargia, sudorese às mamadas, anorexia, náuseas, vômitos, baixo ganho ponderal. • Pode mimetizar doença respiratória ou crise de asma: desconforto respiratório, tosse. • Nos casos graves ou não tratados pode manifestar com sintomas de choque. Ao exame clínico: • O mais comum é a taquipneia e o baixo ganho ponderal • Podem ocorrer retrações subcostais, crepitações e até sibilância dependendo do grau de congestão pulmonar. • Hepatomegalia. • Anasarca e edema dorsal são raros. Pode haver ganho abrupto de peso corporal. • Taquicardia e mais raramente ritmo de galope. • Sinais de cardiopatias específicas como sopros, alterações de pulsos, etc • Sinais de choque nos casos graves: hipotensão arterial, baixa do débito urinário, etc
Pré-escolares Escolares Adolescentes	• As queixas são mais específicas com graus variados de cansaço aos esforços, fadiga, ortopneia, tonteados, síncope ou pré-síncope. • Baixo ganho ponderal ou ganho abrupto de peso • Anorexia Ao exame clínico: • Taquipneia, taquidispneia, crepitações pulmonares • Hepatomegalia, ascite, edema de membros inferiores e dorso ou mesmo anasarca • Taquicardia, B3, B4, ritmo de galope • Sinais de choque nos casos graves • Sinais de doenças específicas: sopros, manchas na pele, alterações de pulsos, etc

Fonte: elaborado pela autora

QUADRO 7 - Classificação funcional da insuficiência cardíaca de acordo com a *New York Heart Association (NYHA)*,1994

Classes Funcionais	Descrição clínica
I	Nenhuma limitação, apesar de doença cardíaca diagnosticada
II	Paciente assintomático em repouso. Sintomas com esforços habituais. Limitação física leve
III	Sintomas com esforços menores que os habituais. Limitação física moderada
IV	Sintomas em repouso. Grave limitação Física.

Fonte: adaptado do Committee of the New York Heart Association (1994)²⁴

QUADRO 8 - Classificação funcional da insuficiência cardíaca segundo Ross (1992)

Classe	Interpretação
I	Assintomático
II	Taquipneia leve ou sudorese às dietas em lactentes. Dispneia aos exercícios em crianças maiores.
III	Taquipneia importante ou sudorese às dietas em lactentes. Tempo de alimentação prolongado com insuficiente ganho de peso. Em crianças maiores, acentuada dispneia aos exercícios
IV	Sintomas como taquipneia, retrações, gemência ou sudorese em repouso.

Fonte: adaptado de Ross *et al* (1992)²⁶

QUADRO 9 - Estadiamento da insuficiência cardíaca em crianças e adolescentes²⁸

Estágios	Descrição	Doenças
A	Paciente sob risco de desenvolvimento de IC, mas com função cardíaca normal e sem evidências de sobrecarga volumétrica das câmaras cardíacas	Cardiopatia congênita (VD sistêmico, coração univentricular) história familiar de CM, exposição à cardiotoxinas, distrofia muscular de Duchenne/Becker, HAS, DM e síndrome metabólica.
B	Pacientes com função ou morfologia cardíaca anormais , mas sem sintomas progressos ou atuais de IC	Cardiopatia congênita reparada, CM assintomática, coração univentricular, insuficiência aórtica com aumento VE, história de uso de antraciclina com redução da função sistólica VE
C	Pacientes com função ou morfologia cardíaca anormais , com sintomas prévios ou atuais de IC	Cardiopatia congênita reparada ou não, CM sintomática
D	Paciente em estágio final de IC, requerendo infusões contínuas de agentes inotrópicos, suporte mecânico circulatório ou transplante cardíaco ou cuidados terminais.	Cardiopatia congênita reparada ou não, CM sintomática

CM: cardiomiopatia; DM: diabetes *mellitus*; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IC: insuficiência cardíaca; *história familiar de CM (não há evidência).

Fonte: adaptado de Rosenthal *et al* (2004)²⁸

2.2.5 Avaliação dos exames complementares

2.2.5.1 Estudo radiográfico do tórax

É um exame fundamental no diagnóstico e seguimento, capaz de avaliar as dimensões cardíacas pela medida do índice cardiotorácico e o grau de congestão venocapilar pulmonar. Apresenta limitações de técnica relacionadas ao grau de insuflação torácica e posicionamento do paciente, além da exposição à radiação. Dessa forma, deve ser analisado com cautela e solicitado com bom senso⁴.

2.2.5.2 Eletrocardiografia

Em geral, os achados são inespecíficos, sendo comuns as alterações da repolarização ventricular. Podem ocorrer sobrecarga de câmaras atrial e ventricular esquerdas. Nos casos avançados, nos quais há hipertensão pulmonar, pode haver associação de sobrecargas de câmaras direitas. Em alguns casos de miocardite com envolvimento miocárdico segmentar, é possível verificarem-se alterações semelhantes a infarto agudo. Pode-se também detectar associação com arritmias tanto atriais quanto ventriculares³⁰.

2.2.5.3 Doppler ecocardiografia

Esse exame é fundamental para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com CMD, além de excluir outras cardiopatias congênicas ou adquiridas. Nos lactentes é muito importante a avaliação cuidadosa das coronárias, uma vez que origens anômalas desses vasos levam à dilatação e disfunção do VE que em muitos casos podem ser reversíveis após a correção cirúrgica. Medidas da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), dos diâmetros ventriculares, do volume do átrio esquerdo, da espessura da parede de VE, das velocidades valvares e teciduais, avaliação das regurgitações valvares, estimativa da pressão pulmonar e visualização de trombos intracardíacos são úteis no seguimento e avaliação prognóstica³⁰.

2.2.5.4 Ressonância magnética nuclear

Permite identificar as regiões de necrose sugestivas de miocardite aguda ou subaguda ou regiões cicatriciais (áreas de fibrose), auxiliando na avaliação prognóstica. Também avalia os diâmetros das câmaras cardíacas, volumes sistólicos e diastólicos e a função sistólica biventricular³⁰. Na faixa etária pediátrica, especialmente em crianças menores há algumas limitações relacionadas à frequência cardíaca mais alta e à dificuldade de cooperação, necessitando uso de sedativos ou anestésicos.

2.2.5.5 Cintilografia miocárdica com Gálio 67

É uma técnica radionuclídica capaz de detectar inflamação miocárdica, com sensibilidade de até 50% para o diagnóstico de miocardite, quando realizada nos primeiros três meses do início dos sintomas³⁰.

2.2.5.6 Cateterismo cardíaco

A indicação principal é a avaliação da circulação coronariana para diagnóstico das origens anômalas da coronária, principalmente nas crianças abaixo de um ano ou que apresentam alterações eletrocardiográficas e/ou ecocardiográficas suspeitas. É fundamental quando indicado o transplante cardíaco ortotópico e no controle após o transplante³⁰.

2.2.5.7 Biópsia endomiocárdica

É o método de referência para diagnóstico das miocardites de diversas etiologias e proporciona coleta de material para pesquisa viral. Pode também ser útil no esclarecimento diagnóstico das doenças de depósito. O procedimento é realizado no laboratório de hemodinâmica e pode ser guiado por fluoroscopia direta ou com o auxílio do exame Doppler ecocardiográfico. A técnica apresenta baixas taxas de complicação na população adulta, mas na infância possui limitações inerentes ao tamanho do paciente. As maiores dificuldades estão na interpretação dos critérios histológicos para o diagnóstico, pois se observam

divergências mesmo quando avaliados por profissionais experientes. Outras limitações estão relacionadas à representatividade da amostra do tecido coletado, pois o processo em geral é heterogêneo, com possibilidade de falso negativo dependendo da área selecionada; além do fato da coleta ser realizada em parede ventricular direita. Torna-se imprescindível no controle pós-transplante, para pesquisa de rejeição³⁰.

2.2.5.8 Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais hematológicos e bioquímicos podem ser usados na averiguação da repercussão da IC na função de alguns órgãos, como rins e fígado, e para verificar distúrbios metabólicos ou eletrolíticos a serem corrigidos. Destaca-se a importância da detecção dos níveis de hemoglobina e hematócrito, gases, sódio, potássio, cálcio, magnésio, lactato, ácido úrico, creatinina, triglicérides, glicose, colesterol, proteína total e albumina, transaminases e bilirrubina. Recentemente, tem sido estudado o uso desses exames na avaliação prognóstica. Níveis elevados de creatinina e de ácido úrico já foram identificados com mais frequência nos pacientes com pior evolução, porém deve-se ressaltar que graus significativos de IC levam à piora da função renal e à elevação desses valores. Acrescenta-se ainda que algumas medicações usadas no tratamento da IC têm como efeito colateral o aumento do ácido úrico. No entanto, estudos recentes tem demonstrado que vias de produção endógena aumentada de ácido úrico são acionadas por baixa perfusão tecidual. Cuidado deve ser tomado também, na avaliação dos índices hematimétricos, já que valores elevados de hematócrito podem ser indicativos de hemoconcentração por uso abusivo de diuréticos. Níveis baixos de colesterol e proteínas podem indicar comprometimento grave da nutrição³⁰.

Os exames sorológicos para pesquisa da etiologia apenas são úteis quando se suspeita de etiologias específicas, como Chagas, febre amarela, sífilis, vírus da imunodeficiência humana (HIV), entre outros. Sorologias para doenças respiratórias ou intestinais comuns na população não parecem se correlacionar com a etiologia da miocardite, pois o melhor exame para esses casos é a pesquisa da proteína C reativa (PCR) viral no material da biópsia endomiocárdica⁴.

A elevação dos biomarcadores de necrose miocárdica, especialmente as troponinas I ou T e a porção MB da creatinina posfoquinase (CK-MB) podem ocorrer na miocardite aguda, porém sofrem influência da fase evolutiva da doença e da extensão da agressão inflamatória no momento da dosagem. Quando elevados podem manter-se elevados por mais tempo, diferentemente do que ocorre nas síndromes coronarianas em que existe uma curva de elevação e redução que se correlaciona com as fases da isquemia. Sua elevação, em geral, traduz lesão miocárdica mais comumente causada por isquemia e necrose secundárias à hipoperfusão coronariana; mas outros mecanismos explicativos são o estresse imposto ao miocárdio pela inflamação, oxidação ou ativação neuro-hormonal. A elevação de troponinas (I ou T) é mais comum que da CK-MB, mas não há concordância sobre o valor prognóstico dos níveis elevados dessas na população pediátrica^{23,31}.

Os marcadores séricos inespecíficos de inflamação, como velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa e leucometria também podem estar elevados de forma inespecífica. Podem indicar o processo inflamatório do miocárdio ou doenças sistêmicas autoimunes ou mesmo hipersensibilidade à drogas³¹.

Recentemente, tornou-se importante a dosagem de peptídeos natriuréticos cerebrais como biomarcadores de IC. O peptídeo natriurético tipo B (BNP) é produzido predominantemente nos ventrículos, enquanto o tipo A nos átrios e o tipo C pelo endotélio vascular. Fatores que levam ao aumento de pressão ou estiramento dos miócitos resultam em liberação desses peptídeos na corrente sanguínea. Tanto o BNP quanto o seu precursor (proBNP) são usados mais comumente como biomarcadores devido à disponibilidade de métodos comerciais para suas dosagens. A meia-vida do BNP é de 20 minutos e do proBNP é de 60-120 minutos. Assim, o BNP é melhor para acompanhar as alterações dinâmicas da *performace* miocárdica³⁰.

As ações desse peptídeo são o relaxamento vascular, antimitogênese, aumento da natriurese, aumento da permeabilidade vascular, supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e redução do tônus simpático. As células-alvo são os vasos sanguíneos, rins, coração, adrenais e cérebro. Os rins também excretam NT-proBNP, então, a função renal pode influenciar seus níveis sanguíneos. Nos pacientes obesos os níveis deste peptídeo em geral

aumentam pouco. O mesmo ocorre nos pacientes com distrofia muscular de Duchenne. Os mecanismos não estão bem esclarecidos. Os níveis de BNP estão mais altos ao nascimento e caem ao longo da primeira semana de vida, atingindo níveis semelhantes aos do adulto por volta do terceiro ano de vida. No sexo masculino os valores caem com a idade, enquanto no feminino pode ocorrer aumento durante a puberdade. As taxas são proporcionais à gravidade dos sintomas e ao grau de remodelamento, independentemente da causa da IC. Podem ainda estar aumentados nos casos de hipertensão pulmonar³².

Estudo para determinação de valores de referência de NT-proBNP em diversas faixas pediátricas, incluindo indivíduos de zero a 18 anos, calculou, a partir dos resultados, as faixas de normalidade de acordo com o percentil por idade (TAB. 1)³³.

TABELA 1 - Valores de referências de NT-Pró-peptídeo natriurético tipo B (pg/mL) para pacientes saudáveis de zero a 18 anos de idade

Faixas de Idade	Média (pg/mL)	Faixa (pg/mL)	Percentil		
			5%	95%	97,5%
0-2 dias	3183	260-13224	321	11987	13222
3-11 dias	2.210	28-7250	263	5.918	6.502
>1 a ≤12 meses	141	5-1121	37	646	1.000
>1 a ≤2 anos	129	31-675	39	413	675
>2 a ≤6 anos	70	5-391	23	289	327
>6 a ≤14 anos	52	5-391	10	157	242
>14 a ≤18 anos	34	5-363	6	158	207

Fonte: adaptado de Nir *et al.* (2009)³².

Vários estudos foram conduzidos na população adulta e o uso do BNP está bem estabelecido como biomarcador no diagnóstico e estadiamento da IC, bem como na diferenciação de dispneia de origem pulmonar com a cardíaca, além de avaliação do prognóstico e como preditor de eventos³⁴⁻³⁷. Essa experiência tem sido transferida para a população infantil, mas ainda com dificuldades, principalmente, em relação às correlações dos valores com os significados clínicos.

Na população adulta, BNP menor que 100 pg/mL tem sido sugerido como critério de exclusão para IC em pacientes com dispneia aguda; e valores acima de 400 pg/mL tornam o diagnóstico de IC provável³⁸. Na criança, esses valores não estão bem estabelecidos e os pontos de corte são baseados em resultados de estudos isolados. Apresentam boa correlação entre progressão e gravidade dos

sintomas de IC, auxiliando na avaliação da classe funcional, mas há pobre correlação com a fração de ejeção. Níveis de NT-proBNP superiores a 1.000 pg/mL identificam crianças constante ou intermitentemente em classe funcional III-IV NYHA/Ross, com sensibilidade de 95% e especificidade de 80%³⁹.

As relações neutrófilo-linfócito (RNL) e plaqueta-linfócito (RPL) estão sendo consideradas como novos biomarcadores inflamatórios e usadas no estadiamento prognóstico de várias doenças crônicas como câncer, diabetes, doenças do tecido conjuntivo e, mais recentemente, na IC crônica de diversas etiologias. A inflamação crônica é comum em pacientes com IC. Sob estímulo inflamatório, os leucócitos liberam citocinas, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), proteína C reativa e enzimas proteolíticas. Essas citocinas pró-inflamatórias têm efeitos destrutivos no miocárdio, agravando a disfunção ventricular. Os linfócitos exercem importante papel na cicatrização a partir da modulação dos fenótipos de células mononucleares e indução do inibidor tecidual da expressão de metaloproteinase⁴⁰. Por outro lado, a linfopenia é comum em condições de estresse, como a IC, devido à ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que estimula a secreção de cortisol e seus níveis elevados são capazes de reduzir a concentração relativa de linfócitos^{41,42}.

As CMs frequentemente apresentam base genética, especialmente aquelas que se manifestam na faixa etária pediátrica. Estima-se que cerca de 30% dos pacientes com CMD possam apresentar base genética³. Alguns pacientes irão apresentar indícios clínicos de doenças neuromusculares, síndromes genéticas ou alterações metabólicas. Por outro lado, outro grupo de pacientes não apresenta essas anormalidades e necessitará pesquisa genética. Recomenda-se que a propedêutica deva ser mais extensa quanto mais jovem for o paciente. Recentemente, com os progressos na área de mapeamento genético, houve desenvolvimento de painéis para determinação de mutações de mais 80 genes relacionados à doença. Porém, estima-se que o número de gens envolvidos seja muito superior a esse pesquisado. Essa tecnologia ainda não está amplamente disponível e o custo é muito elevado. As vantagens para o conhecimento da herança genética são várias. Pode-se estabelecer a etiologia, especialmente para os quadros ambíguos ou de manifestação fenotípica mista. Esse conhecimento proporciona ainda, informações a respeito do prognóstico e sobre a possibilidade de envolvimento de outros órgãos. Além disso, pode-se

estabelecer a base genética familiar e a identificação de indivíduos não sintomáticos ou de risco para desenvolvimento da doença, além de proporcionar o aconselhamento genético³.

2.2.6 História natural e prognóstico

A história natural e os fatores que podem influenciar o curso da doença não estão bem-identificados. Colabora para essa dificuldade o aspecto heterogêneo das doenças que podem levar à CMD na infância. São descritas quatro possibilidades de evolução: resolução completa, persistência de disfunção ventricular residual, necessidade de transplante cardíaco ou óbito⁴³. Quando consideradas todas as faixas etárias e etiologias de CMD, os dados da literatura mostram que cerca de um terço evolui para resolução completa, um terço permanece com disfunção ventricular e um terço evolui para óbito. Observa-se, ainda, que a alta mortalidade ocorre nos dois primeiros anos após o diagnóstico da doença; que a maioria dos que recobram a função ventricular o faz nos primeiros seis meses do diagnóstico; e que as complicações trombóticas e por arritmias acontecem após o primeiro ano de persistência da função ventricular comprometida⁴³⁻⁴⁶.

Embora estudos mais recentes tendam a mostrar que a sobrevida atual seja superior à dos estudos mais antigos, quer por diagnóstico mais precoce ou por melhora na condução do tratamento da IC, o prognóstico continua sombrio e a maioria das modalidades de tratamento é inespecífica e paliativa. A mortalidade aumenta se o paciente permanece sintomático. Cerca de 40% das crianças que persistem com CM sintomática evoluem para morte ou necessidade de transplante cardíaco dentro dos dois primeiros anos de doença, mesmo a despeito de avanços na medicação e na tecnologia⁴⁷. A CMD é uma grande causa de transplantes na faixa etária pediátrica, sendo descrita como a principal indicação na faixa etária de um a 10 anos^{48,49}.

Os resultados das análises de sobrevida são variáveis, provavelmente, porque as populações são heterogêneas em relação às etiologias ou estágio de gravidade da doença. Em geral, os estudos mostram sobrevida em um ano em torno de 60 a 70%, em cinco anos de 30 a 60% e em torno de 50% com 10 anos de doença. Publicações documentam taxa de sobrevida livre de morte ou

transplante de 72% em um ano e 63% em cinco anos¹⁵ e de 68% de sobrevida em cinco anos¹⁴. Coorte que utilizou dados de 1.426 pacientes mostrou sobrevida de 87, 83, 77 e 70%, respectivamente para um, dois, cinco e 10 anos¹⁵. Similarmente, a taxa livre de transplante em um, dois, cinco e 10 anos foi de 79, 74, 70 e 66%, respectivamente¹⁵.

A avaliação de fatores que possam predizer a evolução dessa condição clínica está sendo estudada em várias partes do mundo e com mais vigor nas últimas décadas. Na população adulta, esses fatores já estão mais consolidados. Contribui para essa melhor definição na população adulta um eixo etiológico mais estreito, ao contrário da população infantil, na qual é extenso, incluindo ampla variedade de evolução⁴. A seguir, serão expostos alguns fatores já avaliados na população pediátrica, classificados de acordo com os aspectos clínicos e de exames complementares.

2.2.6.1 Aspectos clínicos

Alguns estudos relacionaram o prognóstico à etiologia da CMD, porém não há dados conclusivos a respeito. O estudo de Towbin *et al*¹⁵ foi o que avaliou a evolução relativa ao maior número de etiologias. Observaram que a sobrevida livre de transplante ou óbito por cinco anos de acordo com cada categoria etiológica foi: CM idiopática (47%), CM de causa neuromuscular (52%), etiologia familiar (59%), miocardites (73%), malformações e síndromes (76%), erros inatos do metabolismo (78%). Os mesmos autores demonstraram que pacientes com doença neuromuscular tiveram pior sobrevida e aqueles com CMDs de causa familiar evoluíram melhor, com taxas, respectivamente, de 57 e 94% em cinco anos após o diagnóstico¹⁵. No mesmo estudo, pacientes com miocardite tiveram sobrevida de 92% em um ano e 90% entre um e cinco anos. Já os casos de etiologia por erros do metabolismo tiveram sobrevida de 86% entre um e dois anos e 83% com cinco anos. Os dados de Daubeney *et al*¹⁶, não foram concordantes com esse, verificando que a etiologia familiar apresentou maior evolução para óbito (HR 2,9 IC 95% 1,5 – 5,6).

A idade de apresentação da doença como preditor de mortalidade também é controversa, apesar de alguns autores relacionarem pior prognóstico nos pacientes com manifestação da doença em idade maior que dois anos^{39,45}, idade

maior que cinco¹⁶ ou seis anos¹⁴. Por outro lado, os resultados de outros estudos não foram concordantes com esses^{50,51}. Arola *et al*, relataram pior prognóstico associado ao gênero feminino¹². História familiar positiva para CMD foi fator preditivo de prognóstico ruim em alguns estudos^{15,40}.

A gravidade da insuficiência cardíaca também foi associada ao prognóstico. Estudo brasileiro avaliou o prognóstico em 142 crianças com CMD, constatando óbito em 25,3% e foi observado que a classe funcional IV(NYHA) à apresentação foi marcador independente de óbito. Esse achado também foi compartilhado por outro estudo, constatando que a combinação de classe funcional III a IV (NYHA) e outros dados de exames complementares estava associado a risco de eventos adversos em adolescentes com CMD¹⁴. Semelantemente, a apresentação da doença com IC foi associada à maior evolução para óbito ou transplante¹⁵.

A evolução clínica com sinais de IC direita, como hepatomegalia, ingurgitamento jugular, edema periférico foi associada a pior sobrevida tanto na análise uni quanto multivariada¹².

2.2.6.2 Achados de exames complementares

Quanto aos achados da radiografia do tórax, o valor aumentado do índice cardiotorácico (ICT) medido à apresentação dos sintomas de IC foi associado a pior prognóstico por vários autores, com pontos de corte em 0,69⁴⁷ e 0,65⁴⁸.

As alterações eletrocardiográficas de sobrecarga de ventrículo esquerdo ou de alterações da repolarização ventricular não foram relacionadas a pior prognóstico. No entanto, arritmias tanto atriais quanto ventriculares estiveram associadas a mais chances de óbito^{50,52}.

Diversos estudos correlacionaram medidas ecocardiográficas com desfecho para óbito ou transplante. Entre as alterações ecocardiográficas mais relacionadas a pior prognóstico, estão a baixa FEVE (pontos de cortes em 30,32 e 35%), percentagem de encurtamento do VE (corte em 12 e 15%), aumento dos diâmetros sistólicos e diastólicos do VE, graus moderados ou graves de regurgitação mitral, aumento da pressão sistólica em artéria pulmonar (média de 45 mmHg nos casos de óbito e de 33 mmHg nos sobreviventes), aumento da

relação átrio esquerdo/aorta e átrio esquerdo/superfície corpórea e dilatação e/ou disfunção do VD^{12,43,50,51,52}.

Medidas menos comumente avaliadas, também foram estudadas e alguns índices foram criados. A investigação da razão da medida da parede posterior de VE em diástole pelo diâmetro do VE em diástole (PP/VE) mostrou que medidas menores que 0,17 correlacionavam-se com morte ou transplante⁵³. Esse índice foi testado em um grande estudo norte-americano¹⁵, mas foi estatisticamente significativo apenas no modelo de análise univariada, igualmente achado para o Z-escore da espessura da parede posterior de VE e da parede septal de VE. Estudo semelhante incluiu dados ecocardiográficos de 1.043 crianças canadenses com CMD, analisando as medidas prospectivamente durante 12 meses. Os resultados evidenciaram que a redução da relação PP/VE na análise univariada, a queda da FEVE e o aumento do diâmetro diastólico do VE na multivariada estiveram relacionados a óbito ou transplante³⁹.

Índice semelhante foi utilizado em estudos sobre mortalidade em pacientes com hipertensão arterial^{54,55}. Eles avaliaram a espessura relativa da parede do VE, calculado pela razão entre o dobro da espessura da parede posterior e o diâmetro diastólico de VE, medidos no final da diástole. Porém, não há dados avaliativos desse índice na população infantil com CMD.

Técnicas ecocardiográficas mais recentes também têm sido estudadas, mas ainda sem resultados consistentes para a população pediátrica. Índices relacionados ao estudo de Doppler convencional incluem velocidades de fluxo mitral e tricuspídeo, como velocidades das ondas A, E, E', S' e as relações E/A e E/E'. Estudo numa população de adultos sugeriu um novo índice calculado pela razão entre a velocidade da onda E e o produto da velocidade da onda E' pela velocidade da onda S'. Foram avaliados pacientes adultos com IC, concluindo, após análise univariada e regressão multivariada de Cox, que pacientes com $E/(E' \times S')$ superior a 2,83 no momento da alta hospitalar tiveram pior prognóstico (taxa de risco = 3,09, 95% intervalo confiança 1,81-5,31, $p = 0,001$)⁵⁶. Esse índice não foi testado na população infantil.

Em estudo prospectivo comparou-se um grupo de crianças com CMD com um grupo de crianças saudáveis⁵². As crianças com CMD apresentaram velocidades mais baixas no doppler tecidual que o grupo-controle. A FEVE <30% e a velocidade tricuspídea E lateral <8,5 cm/s foram preditores de morte,

transplante ou internação na análise multivariada, com sensibilidade de 68 e 87%, respectivamente, e especificidade de 74 e 60%, respectivamente. Quando combinados os dois achados, a sensibilidade foi de 100% e a especificidade de 44%.

Peptídeos natriuréticos elevados à admissão estão relacionados a pior evolução hospitalar. Além disso, a dosagem por ocasião da alta hospitalar exibe importante valor prognóstico a curto e longo prazo, assim como o percentual de queda de BNP entre admissão e alta hospitalar. Os maiores estudos com definição de pontos de corte estão na população adulta. Curvas ROC sugerem que um ponto de corte de peptídeo natriurético tipo-B em 100 pg/mL confere razoável habilidade de discernir pacientes adultos com ou sem insuficiência cardíaca, com sensibilidade de 90%, especificidade de 76% e acurácia de 83%⁵⁶. Em casos de CMD, BNP $\geq$ 300 pg/mL é preditor de eventos adversos dentro de 90 dias (tipicamente internação por piora dos sintomas ou listagem para transplante), com sensibilidade de 93% e especificidade de 95% na população adulta⁵⁷.

Níveis de NT-proBNP acima de 681 pg/mL, após três meses do diagnóstico, mostraram grande aumento do risco de morte em crianças com CMD⁴⁶. E níveis de BNP correlacionaram-se moderadamente com FEVE ($R = 0,39$, $p < 0,001$), mas não com a dimensão diastólica final ventricular esquerda avaliada pelo Z-escore ($R = 0,19$)⁵⁸. Em relação aos desfechos de internações por IC, mortes e transplantes, o valor de corte de BNP de 140 pg/mL foi um preditor independente associado a piores resultados (sensibilidade foi de 71% e especificidade de 63%, HR 3,7; intervalo de confiança 95%, 1,62-8,4; $p = 0,002$), juntamente com idade de apresentação superior a dois anos⁵⁸.

Já se demonstrou que a linfopenia é um fator prognóstico independente, estando associada à diminuição da sobrevida em pacientes com IC⁴², e que há efeito da RPL e da RNL na mortalidade de pacientes adultos com IC⁵⁹. A RNL e a RPL dos pacientes com IC foram significativamente maiores do que as dos controles ($p < 0,01$). Houve correlação inversa entre a RNL e a FEVE na população do estudo ($r: -0,409$; $p < 0,001$). O melhor ponto de corte da RNL para predizer IC foi 3,0, com 86,3% de sensibilidade e 77,5% de especificidade, e o melhor ponto de corte da RPL para predizer IC foi 137,3, com 70% de sensibilidade e 60% de especificidade. Apenas a RNL foi um preditor independente de mortalidade em

pacientes com IC. Ponto de corte de 5,1 para RNL pode prever morte em pacientes com IC com sensibilidade de 75% e especificidade de 62% durante seguimento médio de 12,8 meses⁵⁹.

2.2.7 Tratamento

Não existe terapêutica específica para a maioria das causas de CMD. Assim, o objetivo é o controle dos sintomas, prevenção da progressão e complicações da doença como IC, tromboembolismo e morte súbita. A terapêutica farmacológica, utilizando combinação de várias medicações, pode melhorar o quadro clínico e estabilizar o paciente, mas aqueles que não respondem a esse tratamento podem ser beneficiados com a terapêutica de substituição do coração. Apesar da fisiopatologia da IC ser complexa e ainda pouco esclarecida, o eixo das manifestações clínicas decorre do baixo débito cardíaco, da retenção de líquidos e do aumento da vasoconstrição periférica devido à ativação do eixo neuro-humoral. Dessa forma, o alvo é o controle dos mediadores e efeitos dos mesmos na circulação. Os dados relativos à terapêutica farmacológica são baseados em consensos e extrapolações de estudos de adultos, devido à pouca disponibilidade de estudos randomizados em crianças. No entanto, sabe-se que a fisiopatologia da IC na criança obedece a mecanismos diferentes do adulto⁶⁰, principalmente no que se refere à ação de receptores adrenérgicos. Estudos farmacológicos e moleculares ainda são necessários para elucidar essas diferenças. Reforça-se ainda a necessidade de maiores estudos relacionados ao polimorfismo genético e sua repercussão na resposta individual ao fármaco. Projeta-se que no futuro as estratégias de tratamento possam ser traçadas com base no perfil fisiopatológico da doença e aliadas às características individuais.

2.2.7.1 Diuréticos

Os diuréticos são ferramentas fundamentais no controle dos pacientes com sinais e sintomas de congestão, porém não há benefícios na redução da mortalidade com o uso em longo prazo. Os diuréticos, especialmente os de alça, ativam o sistema nervoso simpático e o SRAA, aumentando os níveis de norepinefrina e de arginina-vasopressina⁶¹. O objetivo primário dessas ações é a

melhora hemodinâmica, mas por tempo prolongado podem exercer efeitos deletérios para a função renal, devido à depleção volêmica crônica. Além disso, o reforço da estimulação do sistema simpático proporciona aumento nos níveis séricos de catecolaminas e colabora com a ação nociva destas sobre os cardiomiócitos⁶².

Entre outros efeitos colaterais estão a hipocalcemia, hipomagnesemia, hipocalcemia e alcalose metabólica. A administração concomitante de inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) e bloqueadores de receptor de angiotensina (BRA) bloqueia a geração e a ação da angiotensina, minimizando o efeito pressórico compensatório do diurético, induzido pela ativação do eixo SRAA. O uso prolongado de diuréticos, teoricamente, levaria a mais necessidade de iECA. Além disso, os BRAs reforçam os efeitos metabólicos dos diuréticos, inclusive hiperuricemia. Pacientes em uso crônico de diuréticos podem manifestar sinais de resistência ao medicamento. Uma das explicações é que o uso prolongado produz alterações estruturais no néfron e hipertrofia do túbulo distal com consequente aumento da capacidade absorptiva e redução da natriurese (*braking phenomenon*). Pacientes com suspeita de redução ou perda do efeito dos diuréticos de alça podem ser beneficiados com a associação de tiazídicos⁶²⁻⁶⁵.

Os diuréticos poupadores de potássio apresentam baixo poder diurético, início de ação tardio e duração de ação mais prolongada. São geralmente utilizados em associação com outros diuréticos. O efeito colateral mais frequente é a hipercalcemia, principalmente em pacientes com alteração da função renal e na associação com iECA e/ou BRA. Níveis de potássio acima de 5,5 mEq/dL indicam necessidade de suspensão do medicamento. A ginecomastia é relativamente frequente com a espironolactona. Benefícios na sobrevida com uso de espironolactona ou eplerone foram demonstrados e são atribuídos à redução da fibrose miocárdica ocasionada pela aldosterona e redução dos níveis de catecolaminas⁶⁶.

2.2.7.2 Inibidores da enzima da conversora angiotensina

Os iECAs e os BRAs atuam no controle do eixo neuro-humoral, devido à importância fisiopatológica da ativação do SRAA como mecanismo compensatório

na IC. A experiência médica com esses agentes tem duração superior a 25 anos e muitos estudos têm demonstrado o efeito benéfico do controle desta via na melhora dos sintomas, diminuição de internações e redução na mortalidade. Os principais agentes iECAs são captopril, enalapril, lisinopril e, mais recentemente, ramipril e perindopril. Os iECAs e BRAs são, geralmente, bem tolerados e seus efeitos colaterais principais são a tosse, no caso do primeiro, e a hipotensão ortostática, que podem ser minimizados com a titulação das doses. A hipotensão associada à primeira dose ocorre mais frequentemente com o captopril e menos frequente com o perindopril. O uso dos iECAs e BRAs tem sido amplamente aceito em todos os pacientes com CMD. Os efeitos de uma estratégia de tratamento da IC no aumento da sobrevida de crianças com CMD foram positivos⁶¹. Os autores utilizaram iECA (lisinopril) de longa duração e um betabloqueador altamente específico de receptor β_1 (bisoprolol) em vez do uso em longo prazo de diuréticos de alça com o objetivo de evitar o estímulo do eixo neuro-humoral e conversão adicional da angiotensina⁶¹.

2.2.7.3 Betabloqueadores

Os betabloqueadores durante longo tempo foram contraindicados no tratamento da IC com o argumento de que, ao reduzir a contratilidade miocárdica por bloqueio da estimulação simpática, prejudicariam um dos principais mecanismos na manutenção da homeostase hemodinâmica. No entanto, estudos após a década de 70 foram capazes de demonstrar que a hiperatividade adrenérgica crônica era deletéria para os cardiomiócitos, embora durante algum tempo conseguisse manter a estabilidade da dinâmica cardiovascular. Atualmente, o consenso é de que a estimulação da atividade simpática é uma das respostas neuro-humorais mais precoces em pacientes com IC e também é um dos fatores mais importantes no remodelamento progressivo que induz ao declínio da função miocárdica e ao prognóstico reservado desses pacientes⁶⁰.

Os betabloqueadores são capazes de atuar na reversão do remodelamento ventricular esquerdo, melhorar o fluxo sanguíneo coronariano e proteger o coração contra hiperestimulação cardiotóxica pelas catecolaminas (QUADRO 10). Com isso, espera-se reduzir o risco de hospitalização, aumentar a sobrevida e reduzir o risco de arritmias e de morte súbita⁶¹.

QUADRO 10 - Principais ações dos betarreceptores

Receptores beta adrenérgicos	β1 miocárdio rins sistema nervoso	↑Frequência cardíaca ↑Volume ejetado ↑Fração de ejeção Liberação de renina Lipólise do tecido adiposo
	β2 músculos lisos pulmões vasos sanguíneos	Relaxamento da musculatura lisa (brônquios, gastrointestinal, esfíncter urinário, útero, parede da bexiga) Dilatação das artérias do musculoesquelético Glicogenólise e gliconeogênese ↑Secreção das glândulas salivares Inibição da liberação de histamina dos mastócitos ↑Da secreção de renina dos rins Lipólise do tecido adiposo
	β3 Células adiposas	Lipólise do tecido adiposo

Fonte: autora

As drogas de primeira geração, como o propanolol, timolol, pindolol, nadolol, sotalol e outras, são não seletivas e não vasodilatadoras. Alguns desses agentes, como o pindolol e o nadolol, apresentam atividade simpaticomimética intrínseca. Em consequência, têm efeitos periféricos mais acentuados, como aumento da resistência arterial periférica e broncoconstrição. Os agentes de segunda geração, como o atenolol, o bisoprolol e o metropolol, entre outros, são seletivos quanto ao receptor beta-adrenérgico, mas são igualmente não vasodilatadores. No entanto, em doses muito altas podem também ter ação nos receptores β2. Os agentes de terceira geração incluem o bucindolol e o carvedilol, com propriedades vasodilatadoras inespecíficas. O carvedilol tem ação vasodilatadora por efeito bloqueador alfa-1, enquanto o bucindolol por ação vasodilatadora direta. O carvedilol é um betabloqueador de terceira geração, não seletivo, sem atividade simpatomimética intrínseca, com efeitos vasodilatadores devido à capacidade de bloquear concomitantemente os receptores periféricos alfa-1 adrenérgicos, β1 e β2, sem exibir altos níveis de atividade agonista inversa, o que reduz os efeitos colaterais e o torna mais tolerado que os betabloqueadores mais antigos. Possui ainda efeito antioxidante e antiproliferativo⁶⁷.

Muitos estudos em adultos e alguns em crianças têm demonstrado efeito benéfico dessa droga no controle dos sintomas, redução do número de hospitalização e de mortalidade. Pacientes em fase terminal podem não tolerar o uso de betabloqueadores⁶⁵⁻⁷².

Há diferenças moleculares na regulação da IC em crianças quando comparadas com os adultos e essas diferenças podem influenciar na resposta

terapêutica⁶⁰. Entre várias diferenças na expressão genética e de proteínas, nas crianças com IC crônica ocorre dessensibilização dos receptores $\beta 1$ e $\beta 2$, enquanto nos adultos a expressão dos receptores $\beta 2$ é mantida. Isso pode sugerir que as crianças respondam melhor aos betabloqueadores mais seletivos, enquanto os adultos podem obter respostas mesmo com os não seletivos. No entanto, estudos clínicos randomizados e pesquisas experimentais, são necessários para estabelecer os fundamentos das evidências relatadas e os seus significados e repercussões na prática clínica.

2.2.7.4 Digitálicos

A digoxina é um bloqueador da bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase cuja ação resulta em aumento da concentração de cálcio intracelular. Seu uso na IC baseia-se no efeito de inotropismo positivo e na diminuição do tônus simpático central a partir do aumento da atividade parassimpática e dos barorreceptores. Medicação usada como pilar do tratamento da IC desde o século XVIII teve seu uso desestimulado após estudos na década de 90, que observaram não haver benefício na redução da mortalidade, especialmente com níveis séricos elevados. Hoje seu uso está reservado para controle do ritmo cardíaco ou da frequência ventricular ou em pacientes que permanecem sintomáticos com IC em classe funcional III e IV (classificação NYHA ou Ross), apesar do uso pleno de outros medicamentos. Atenção deve ser dada ao uso da digoxina devido à sua toxicidade (dose terapêutica muito próxima da dose tóxica), devendo ser usada cuidadosamente nos casos de pacientes com comprometimento da função renal ou com distúrbios hidroeletrólíticos^{73,74}.

2.2.7.5 Anticoagulação

A prevalência de trombose intracardíaca varia de 6-53% e a incidência de embolia, de 1-16%. Trombo intracardíaco é o principal fator de risco para embolização. É recomendada Doppler ecocardiografia transtorácica ao diagnóstico e durante o seguimento de pacientes com miocardiopatia dilatada (classe I, nível de evidência B). Para os pacientes com fenômeno embólico e sem trombo evidente à ecocardiografia transtorácica ou pacientes com janela de visualização

inadequada, são necessários métodos de imagem adicionais, como ecocardiografia transesofágica ou ressonância magnética do coração⁷³⁻⁷⁶.

Não há estudos com adequado poder estatístico para avaliação do uso de trombopprofilaxia primária ou o risco de sangramento na população pediátrica. As recomendações são extrapoladas de estudos em adultos e as decisões devem ser tomadas de acordo com as características individuais e com discussão junto aos familiares, uma vez que o risco da anticoagulação em crianças e adolescentes é elevado especialmente naqueles que praticam atividade física. No entanto, a anticoagulação deve ser sempre considerada se trombos intracavitários forem visibilizados. A anticoagulação pode ainda ser avaliada nos pacientes com arritmias, evento trombótico ou embólico prévio, com trombofilia, fração de ejeção igual ou inferior a 10% ou naqueles selecionados para transplante cardíaco⁷³⁻⁷⁶.

2.2.7.6 Terapia metabólica

A terapia metabólica com associação de vitaminas e coenzima Q10 está cada vez mais sendo investigada como terapia coadjuvante, especialmente nos casos de CMD idiopática. No entanto, os estudos se resumem a séries de casos e são inconclusivos até o momento. Reserva-se o seu uso para os casos comprovados de alterações metabólicas ou deficiências vitamínicas ou com fins de melhorar o estado nutricional do paciente⁷⁴.

Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado com 38 pacientes com CMD idiopática referiu coenzima Q10 a 17 deles e placebo aos outros 21⁷⁷. Doppler ecocardiografias foram realizadas antes e após seis meses do início da medicação e foi observada melhora na função diastólica no grupo que recebeu a medicação comparada ao controle (p 0,011).

Estudo brasileiro que realizou avaliações com pesagens e medidas Doppler ecocardiográficas sequenciais em 51 crianças com CMD idiopática das quais 11 receberam L-carnitina demonstrou melhora nutricional, bem como melhora na FEVE nos pacientes que receberam a medicação (p=0,044)⁷⁸.

Os benefícios do uso da vitamina D foi justificado por sua ação anti-inflamatória e consequente redução de citocinas circulantes, embora não haja consenso até o atual momento. Estudo conduzido por Shedeed⁷⁹ em 2012 demonstrou que a intervenção com suplementação de vitamina D oral em um

grupo de crianças com IC de diversas etiologias proporcionou melhora da classe funcional, redução dos diâmetros do VE e aumento da FEVE. Essas melhoras foram concomitantes com o aumento do nível sérico de 25 (OH) vitamina D e interleucina-10 (IL-10) e com a redução do paratormônio, interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF α). Estas diferenças foram estatisticamente significativas ($p < 0,001$) em comparação com o grupo de placebo⁷⁹.

2.2.7.7 Assistência circulatória

Nos últimos anos, houve acentuado avanço no desenvolvimento dos dispositivos de assistência circulatória mecânica (DACM), que se tornaram, nos países desenvolvidos, alternativas terapêuticas no tratamento do choque cardiogênico e na manutenção do suporte circulatório de pacientes com IC refratária ao tratamento convencional. O principal objetivo é manter as condições hemodinâmicas dos pacientes, substituindo a função de bomba do coração até a sua recuperação, especialmente nos casos de miocardite fulminante; como ponte para o transplante ou permanentemente quando há recusa ou contraindicação a esse.²⁹.

Similarmente, a oxigenação por membrana extracorpórea (do inglês ECMO) cumpre esse papel de suporte transitório. Ambas as alternativas são de custo elevado, requerem equipe treinada e não estão amplamente disponíveis, mesmo em países desenvolvidos³⁰.

2.2.7.8 Terapia de ressincronização cardíaca

A ressincronização cardíaca compreende uma boa opção terapêutica para um grupo de pacientes adultos que apresentam disfunção ventricular esquerda e dissincronia secundária ao bloqueio de ramo esquerdo e que não responderam ao tratamento farmacológico para IC. Recomendações recentes foram publicadas a respeito da recomendação deste tratamento em adultos com CMD^{80,81}. Embora tenha ocorrido grande avanço nos métodos de imagem e nas técnicas de eletrofisiologia, essa modalidade terapêutica não está bem estabelecida para a faixa pediátrica e até o momento não há estudos para embasamento da sua indicação e eficácia. As principais explicações estão na heterogeneidade de

etiologias da CMD na infância como também o fato de nas crianças prevalecer o bloqueio de ramo direito³. Estudos prospectivos e duplo-cego são necessários para identificar o grupo de crianças e adolescentes com CMD que poderão ser beneficiados com esta técnica.

2.2.7.9 Transplante cardíaco

O transplante cardíaco é a opção final dos pacientes com IC refratária ao tratamento farmacológico, naqueles dependentes de drogas vasoativas, de ventilação mecânica ou suporte inotrópico mecânico ou com arritmias ameaçadoras à vida e que não podem ser tratadas com medicações ou implantes de desfibriladores. Há muitas limitações à sua realização, como a escassez de órgãos, necessidade de centros especializados e equipes treinadas, uso prolongado de imunossupressores e suas repercussões na infância^{30,82}.

Os registros da Sociedade Internacional de Transplante de Coração e Pulmão demonstraram que desde o primeiro transplante de coração realizado na faixa etária pediátrica em 1967, houve um aumento crescente, sendo registrados mais 11.000 procedimentos em todo o mundo. Esta taxa representa cerca de 12% do total de transplantes cardíacos, compreendendo cerca de 350 a 500 procedimentos ao ano em todo o mundo⁸³. O mesmo estudo registrou que a sobrevivência média, definida como o tempo no qual 50% dos receptores permanecem vivos, varia de acordo com a idade à época do transplante e está aumentando a cada ano⁸³.

Os dados mais recentes são do ano de 2012, no qual observou-se que a sobrevida média foi de 20.6 anos para os lactentes, 17.3 anos para crianças entre um e cinco anos, 14.6 anos para aqueles com idade entre seis e 10 anos e 12.9 anos para os adolescentes⁸³. Embora a mortalidade nos primeiros meses após o transplante seja mais alta, especialmente nos lactentes, a sobrevida em longo prazo, é melhor nas crianças comparadas com os adultos transplantados⁸³.

O primeiro ano após a recepção do órgão permanece, no decorrer do tempo, como o período de maior mortalidade, sendo as causas de óbitos mais frequentes em todas as faixas de idade: falência do enxerto e problemas de técnica cirúrgica (31%), falência de múltiplos órgãos (16%), infecção incluindo citomegalovirose (13%) e rejeição (12%). As complicações cerebrovasculares são

mais frequentes nos primeiros trinta dias após o transplante e taxas mais elevadas na faixa etária de seis a dez anos⁸³.

2.2.7.10 Terapia celular

A terapia celular surgiu na última década como estratégia para restauração dos tecidos cardiovasculares, após o avanço nas técnicas de cultivo de células tronco embrionárias e não embrionárias e tendo como base teórica o seu potencial de diferenciação celular e neovascularização. São utilizadas duas vias de transplante celular: a abordagem transvascular na qual a infusão é feita por via intracoronariana ou a injeção direta na parede ventricular. Os resultados destes procedimentos na população adulta com disfunção ventricular e cardiopatia chagásica ou infarto do miocárdio mostraram-se seguros e eficazes^{84,85}. Todavia, os conhecimentos a respeito são promissores mas ainda não conclusivos^{3,86,87}.

REFERÊNCIAS

1. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfas I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation*. 1996; 93:841-842.
2. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett A, *et al*. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006; 113(14):1807-16.
3. Jacobs JP, Quintessenza JÁ, Karl TR, Asante-Korang A, Everett AD, Collins SB, Ramirez-Correa GA, Burns KM, Cohen M, Colan SD, Costelle JM, Daly KP, Franklin RCG, Fraser CD, Hill KD, Huhta JC, Kaushal S, Law YM, Lipshultz SE, Murphy AM, Pasquali SK, Payne MR, Rossano J, Shirali G, Ware SM, Xu M, Jacobs ML. Summary of the 2015 International Pediatric Heart Failure Summit of Johns Hopkins all Children's Heart Institute. *Cardiology in the Young*, 2015; 25 (2):8-30
4. Carvalho JS. Cardiomyopathies. *In*: Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Tynan M. *Paediatric cardiology*. 2. ed., Churchill-Livingstone, 2002, p. 1595-1643.
5. Oechslin EN, Attenhofer Jost CH, Rojas JR, Kaufmann PA, Jenni R. Longterm follow-up of 34 adults with isolated left ventricular noncompaction: a distinct cardiomyopathy with poor prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(2):493-500.
6. Weiford BC, Subbarao VD, Mulhern KM. Noncompaction of the ventricular myocardium. *Circulation*. 2004; 109(24):2965-71.
7. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, Ward D, Sevdalis E, Papra E, *et al*. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J*. 2005; 26(2):187-92
8. Elliott P, Andesson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, *et al*. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2008; 29:270-276.
9. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, Serio A, Grasso A, Favalli V, Bellazzi R, Tajik JA, Bonow RO, Fuster V, Narula J. The MOGE(S) Classification of Cardiomyopathy for Clinicians *J Am Coll Cardiol* 2014;64:304-318.

10. Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, *et al.* The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med.* 2003; 348:1647-1655.
11. Nugent AW, Daubeney PE, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, *et al.* The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med.* 2003; 348:1639-1646.
12. Arola A, Jokinen E, Ruuskanen O, Saraste M, Personen E, Kuusela A-L, *et al.* Epidemiology of idiopathic cardiomyopathies in children and adolescents: a nationwide study in Finland. *Am J Epidemiol.* 1997; 146:385-93.
13. Azevedo VMP, Santos MA, Abanezi FM, Castier MB, Tura BR, Amino JGC. Outcome factors of idiopathic dilated cardiomyopathy in children - a long-term follow-up review. *Cardiol Young.* 2007 Apr; 17(2):175-84.
14. Gesuete V, Ragni L, Prandstraller D, Oppido G, Formigari R, Gargiulo GD, *et al.* Dilated cardiomyopathy presenting in childhood: aetiology, diagnostic approach, and clinical course. *Cardiology in the Young.* 2010; 20:680-685.
15. 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; 296:1867-1876.
16. Daubeney PEF, Nugent AW, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, *et al.* Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population-based study. *Circulation.* 2006; 114:2671-2679.
17. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton J. Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation.* 1989; 80:564-72
18. Colan SD, Spevak, PJ, Parness, IA, Nadas AS. Cardiomyopathies. *In:* Fyler DC. *Nadas' Pediatric Cardiology.* New York: Balfus and Hanley, 1992, p. 329-61.
19. Benson LN, Wilson GJ, Freedom RM. Myocardial disorders. *In:* Freedom RM, Benson LN, Smalhorn JF, (eds.). *Neonatal Heart Disease,* Springer-Verlag London, 1992, p. 693-729.
20. Anderson RH, Backer EJ, Penny D, Redington AN, Rigby ML, Wernovsky G. *Paediatric Cardiology.* 3. ed., Churchill Livingstone Elsevier, 2010
21. Kleinert S, Weintraub RG, Wilkinson JL, Chow CW. Myocarditis in children with dilated cardiomyopathy: incidence and outcome after dual therapy immunosuppression. *J Heart Transplant.* 1997 Dec; 169(12):1248-54.

22. Agarwal AK, Venugopalan P, Meharali A, De Bono D. Survival analysis of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Oman. *Saudi Med J*. 2005 Feb; 26(2):220-4.
23. May LJ, Patton DL, Fruitman DS. The evolving approach to paediatric myocarditis: a review of the current literature. *Cardiology in the Young* 2011; 21: 241–251
24. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9. ed., Boston: Little, Brown & Co. pp. 253-256, 1994.
25. Connolly D, Rutkowski M, Auslender M, Artman M. The New York University Pediatric Heart Failure Index: a new method of quantifying chronic heart failure severity in children. *J Pediatr*. 2001 May;138(5):644-8.
26. Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol*. 1992 Apr;13(2):72-5.
27. Ross RD. The Ross Classification for Heart Failure in Children After 25 Years: A Review and an Age-Stratified Revision. *Pediatr Cardiol*. 2012; 33:1295-1300.
28. Hunt AS, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, *et al*. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of the heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:e1-90.
29. Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E, Mahony L, Canter C, Colan S, *et al*. J. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23:1313-1333.
30. 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(6Suppl.2):1-126
31. Montera M.W., Mesquita E.T., Colafranceschi A.S., Oliveira Junior A.M., Rabischoffsky A., Ianni B.M., Rochitte C.E, Mady C., Mesquita C.T., Azevedo C.F., Bocchi E.A., Saad E.B., Braga F.G.M, Fernandes F., Ramires F.J.A., Bacal F., Feitosa G.S., Figueira H.R., Souza Neto J.D., Moura L.A.Z., Campos L.A.A., Bittencourt M.I., Barbosa M.M., Moreira M.C.V., Higuchi M.L., Schwartzmann P., Rocha R.M., Pereira S.B., Mangini S., Martins S.M., Bordignon S., Salles V.A. I Diretriz Brasileira de Miocardites e Pericardites *Arq Bras Cardiol*. 2013; 100(4 Supl. 1): 1-36

32. Silva LB, Ferreira CA, Blacher C, Leães P, Haddad H. Peptídeo natriurético tipo-B e doenças cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol.* 2003; 81(5):529-34.
33. Nir Amiram, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, *et al.* NT-proB-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol.* 2009; 30:3-8.
34. Law YM, Hoyer AW, Reller MD, Silberbach M. Accuracy of plasma B-type natriuretic peptide to diagnose significant cardiovascular disease in children: the better not pout children study, *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54:1467-75.
35. Das BB. Plasma B-typenatriuretic peptides in children with cardiovascular disease. *Pediatr Cardiol.* 2010; 31(8):1135-45.
36. Tan LH, Jefferies JL, Liang JF, Denfield SW, Dreyer WJ, Mott AR, *et al.* Concentration of brain natriuretic peptide in lasma predicts outcomes of treatment of children with decompensated heart failure admitted to the intensive care unit. *Cardiol Young.* 2007; 17(4):397-406.
37. Tobias JD. B-type natriuretic peptide: diagnostic and therapeutic applications in infants and children. *J Intensive Care Med.* 2011; 26(3):183-95.
38. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, *et al.* ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *Circulation.* 2009, Mar, 26.
39. Kantor FP, Rusconi P. Biomarkers in pediatric heart failure: their role in diagnosis and evaluating disease progression. *Progress in Ped Cardiology.* 2011; 33:53-57.
40. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2002; 53(1):31-47.
41. Maisel AS, Knowlton KU, Fowler P, Rearden A, Ziegler MG, Motulsky HJ, *et al.* Adrenergic control of circulating lymphocyte subpopulations: effects of congestive heart failure, dynamic exercise, and terbutaline treatment. *J Clin Invest.* 1990; 85(2):462-7.
42. Ommen SR, Hodge DO, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Thomson SP, Gibbons RJ. Predictive power of the relative lymphocyte count in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 1998; 97(1):19-22.
43. Matitiau A, Perez-Atayde A, Sanders SP, Sluysmans T, Parness IA, Spevak PJ, Colan SD. Infantile dilated cardiomyopathy. Relation of outcome to left ventricular mechanics, hemodynamics, and histology at the time of presentation. *Circulation.* 1994; 90:1310-1318.

- 44..Griffin ML, Hernandez A, Martin TC, David Goldring, R.Morton Bolman, Thomas L Spray, , Arnold W Strauss. Dilated cardiomyopathy in infants and children. *J Am Coll Cardiol*. 1988; 11:139-144.
- 45.Greenwood RD, Nadas AS, Fyler DC, Mass B. The clinical course of primary myocardial disease in infants and children. *Am Heart J*. 1976 Nov.; 92(5):549-560.
- 46.Kim G, Lee OJ, Kang IS, Song J, Huh J. Clinical implications of serial N-terminal pro-hormone brain natriuretic peptide levels in the prediction of outcome in children with dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013; 112:1455-1460.
- 47.Cox GF, Sleeper LA, Lowe AM, Towbin JA, Colan SD, Orav EJ, *et al*. Factor associated with establishing a causal diagnosis for children with cardiomyopathy. *Pediatrics*. 2006; 118:1519-1531.
- 48.Boucek MM, Edwards LB, Keck BM, Trulock EP, Taylor DO, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighth official pediatric report. *J Heart Lung Transp*. 2005; 24:968-982.
- 49.Kirk R, Edwards LB, Aurora P, Taylor DO, Christie JD, Dobbels F, *et al*. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twelfth Official Pediatric Heart Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28:993-1006.
- 50.Azevedo VMP, Albanesi Filho FM, Santos MA, Castier MB, Tura BR. Prognostic value of chest roentgenograms in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Pediatría*. 2004; 80(1):71-76.
- 51.Chen SC, Nouri S, Balfour I, Jureidini S, Appleton RS. Clinical profile of congestive cardiomyopathy in children, *J am Coll Cardiol* 1991;18:152-6
- 52.McMahon CJ, Nagueh SF, Eapen RS, Dreyer WJ, Finkelshtyn I, Cao X, *et al*. Echocardiographic predictors of adverse clinical events in child with dilated cardiomyopathy: a prospective clinical study. *Heart*. 2004; 90: 908-915.
- 53.Carvalho JS, Silva CM, Shinebourne EA, Redington NA. Prognostic value of posterior wall thickness in childhood dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Eur Heart J*. 1996; 17:1233-1238.
- 54.Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba OS, *et al*. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Col Cardiol*. 1992; 19(7):1550-8.
- 55.Koren MJ, Richard B. Devereux RB, Casale PN, Daniel D. Savage DD, *et al*. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1991; 114(5):345-352.

56. Mornos C, Petrescu L, Cozma D, Lonac A. Um novo índice de doppler tecidual para prever morte cardíaca em pacientes com insuficiência cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 2013 (online); ahead rint, pp 0-0.
57. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, *et al.* Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002; 347:161-7.
58. Auerbach SR, Richmond ME, Lamour JM, Blume ED, Addonizio LJ, Shaddy RE, *et al.* BNP levels predict outcome in pediatric heart failure patients pos hoc analysis of the pediatric carvedilol trial. *Circ Heart Fail.* 2010; 3:606-611.
59. Durmus E, Kivrak T, Gerin F, Sunbul M, Sari I, Erdogan O. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are predictors of heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2015 [online]; ahead print, PP.0-0.
60. Myamoto SD, Stauffer BL, Nakato S, Sobus R, Nunley K, Nelson P, *et al.* Beta-adrenergic adaptation in paediatric idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2014; 35:33-41.
61. Rupp S, Apitz C, Tholen L, Latus H, Ostermayer SH, Schmidt D, *et al.* Upgraded heart failure therapy leads to an improved outcome of dilated cardiomyopathy in infants and toddlers. *Cardiol Young.* 2015; 25:1300-1305.
62. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HÁ, Krum H, Mohacsi P, *et al.* Carvedilol prospective randomized cumulative survival study G. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1651-1658.
63. Zugck C, Haunstetter A, Kruger C, Kell R, Schellberg D, Kubler W, *et al.* Impact of beta-blocker treatment on the prognostic value of current used risk predictors in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39:1615-1622.
64. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Adams KF, Fowler MB, Hershberger RE, Kubo SH, Narahara KA, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation.* 1996; 94:2807-2816.
65. Shaddy RE, Tani LY, Gidding SS, Pahl E, Orsmond GS, Gilbert EM, Lemes V. Beta-blocker treatment of dilated cardiomyopathy with congestive heart failure in children: A multi-institutional experience. *J Heart Lung Transplant.* 1999; 18:269-274.
66. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez a, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999; 341:709-717.

67. Helfand M, Peterson K, Dana T, Thakurta S. Drug class review on beta adrenergic blockers. Portland (OR): Oregon Health & Science University. 2009.
68. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, Demets LD. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 344:1651-8.
69. Shaddy RE. Beta-blocker therapy in young children with congestive heart failure under consideration for heart transplantation. *Am Heart J*. 1998; 136:19-21.
70. Bruns LA, Chrisant KM, Lamour JM, Shaddy RE, Pahl E, Blume ED, Hollowell S, Addonizio LJ, Canter CE. Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: an initial multicenter experience. *J Pediatr*. 2001; 138:505-11.
71. Williams RV, Tani LY, Shaddy R. Intermediated effects of treatment with metoprolol or carvedilol in children with left dysfunction. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21:906-9.
72. Azeka E, Ramires JAF, Valler C, Bocchi EA. Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:2034-8.
73. Kantor PF, Mertens LL. Heart failure in children. Part I: clinical evaluation, diagnostic testing, and initial medical management. *Eur J Pediatr*. 2010; 169:269-279.
74. Kantor PF, Mertens LL. Heart failure in children. Part II: Current maintenance therapy and therapeutic. *Eur J Pediatr*. 2010; 169:403-410.
75. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, *et al*. Children's Heart Failure Study Group. Presentation, diagnosis and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*. 2013; 29(12):1535-52.
76. Simpson EK, Canter CE. Can adult failure regimes be applied to children: what works and what does not? *Current Opinion*. 2012; 27(2):98-107.
77. Kocharian A, Shabanian R, Rafiei-Khorgami M, Kiani A, Heidari-Bateni G. Coenzyme Q10 improves diastolic function in children with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Cardiol Young* 2009; 19:501-506.
78. Azeka E. O impacto da L-carnitina no estado nutricional da cardiomiopatia dilatada idiopática na infância. *J Pediatria*. 2005; 81(5).
79. Shedeed SA. Vitamin D Supplementation in Infants With Chronic Congestive. *Heart Failure Pediatr Cardiol* 2012; 33:713–719.

80. Daly Jr, DD, Gold MR. Update on Cardiac Resynchronisation Therapy for Heart Failure. *European Cardiology Review*, 2014;9(2):100-3
81. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt AO, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE.. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European Heart Journal*, 2013;34:2281-329
82. Jatene MB, Miana LA, Pessoa AJ, Riso A, Azeka E, Tanamati C, *et al.* Transplante cardíaco pediátrico em vigência de choque cardiogênico refratário: análise crítica da viabilidade, aplicabilidade e resultados. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 90(5):360-364.
83. Dipchand AI, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Levvey BJ, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Yusen RD, Stehlik H. The registry of the International Society for Heart and Lung transplantation:seventeenth oficial pediatric heart transplantation report-2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014 Oct. 33(10):985-95
84. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, *et al.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-first official adult heart transplant report –2014; Focus theme: Retransplantation. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:996-1008.
85. Vilas-Boas F, Feitosa GS, soares MBP, Pinto-Filho JA, Mota AC, Almeida AJ, Andrade MV, Carvalho HG, Oliveira AD, Ribeiro dos Santos R. Bone marrow cell transplantation to the myocardium of a patient with heart failure due to Chagas' disease *Arq Bras Cardiol*.2004; 82: 185-7.
86. Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh IM, Montori VM, Perin EC, Hornung CA, Zuba-Surma EK, al-Mallah M, Dawn B. Adult bone marrowderived cells for cardiac repair: a systematic review and metaanalysis *Arch Intern Med* 2007; 167: 989–997.
87. Rupp S, Bauer J, Tonn, Schachinger V, Dimmeler S, Zeiher AM, Schranz D. Intracoronary administration of autologous bone marrow-derived progenitor cells in a critically ill two-yr-old child with dilated cardiomyopathy. *Pediatr Transplant* 2009; 13: 620–623.
88. Rupp S, Jux C, Halvard Bo'nig H, Bauer J, Tonn T, Seifried E, Dimmeler S, Zeiher AM, Schranz D. Intracoronary bone marrow cell application for terminal heart failure in children. *Cardiology in the Young* 2012;22:558-563

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Avaliar os fatores clínicos, laboratoriais, radiológicos e Doppler ecocardiográficos e terapêuticos associados ao evento final definido como óbito ou transplante cardíaco, numa população de crianças e adolescentes com cardiomiopatia dilatada após apresentação inicial de IC aguda. A partir desses fatores, estabelecer um modelo de avaliação de risco associado ao evento final a ser aplicado de forma acessível nos pacientes em acompanhamento ambulatorial.

3.2 Objetivos secundários

- a) Identificar a sobrevida livre de óbito ou transplante cardíaco após tratamento clínico adequado de crianças e adolescentes com apresentação de IC aguda descompensada e cardiomiopatia dilatada.
- b) Indicar os sintomas mais relevantes que motivaram o diagnóstico.
- c) Determinar a proporção de pacientes com diagnóstico etiológico.
- d) Correlacionar a evolução dos parâmetros clínicos e Doppler ecocardiográficos com o tratamento clínico.

4 HIPÓTESES

- a) Crianças que apresentam manifestação inicial de CM como IC aguda descompensada têm grandes chances de evolução para óbito ou necessidade de transplante cardíaco, mesmo após sobrevivência ao evento inicial.
- b) Os dados clínicos e de exames complementares relacionam-se ao prognóstico.
- c) O controle clínico da IC é anterior à melhora dos parâmetros ecocardiográficos.
- d) Melhora dos parâmetros clínicos não significa melhora ecocardiográfica.
- e) A necessidade de uso contínuo de diuréticos e digoxina por mais de seis meses configura quadro irreversível e grave com possibilidade de indicação de transplante cardíaco ou evolução para óbito.

5 PACIENTES E MÉTODOS

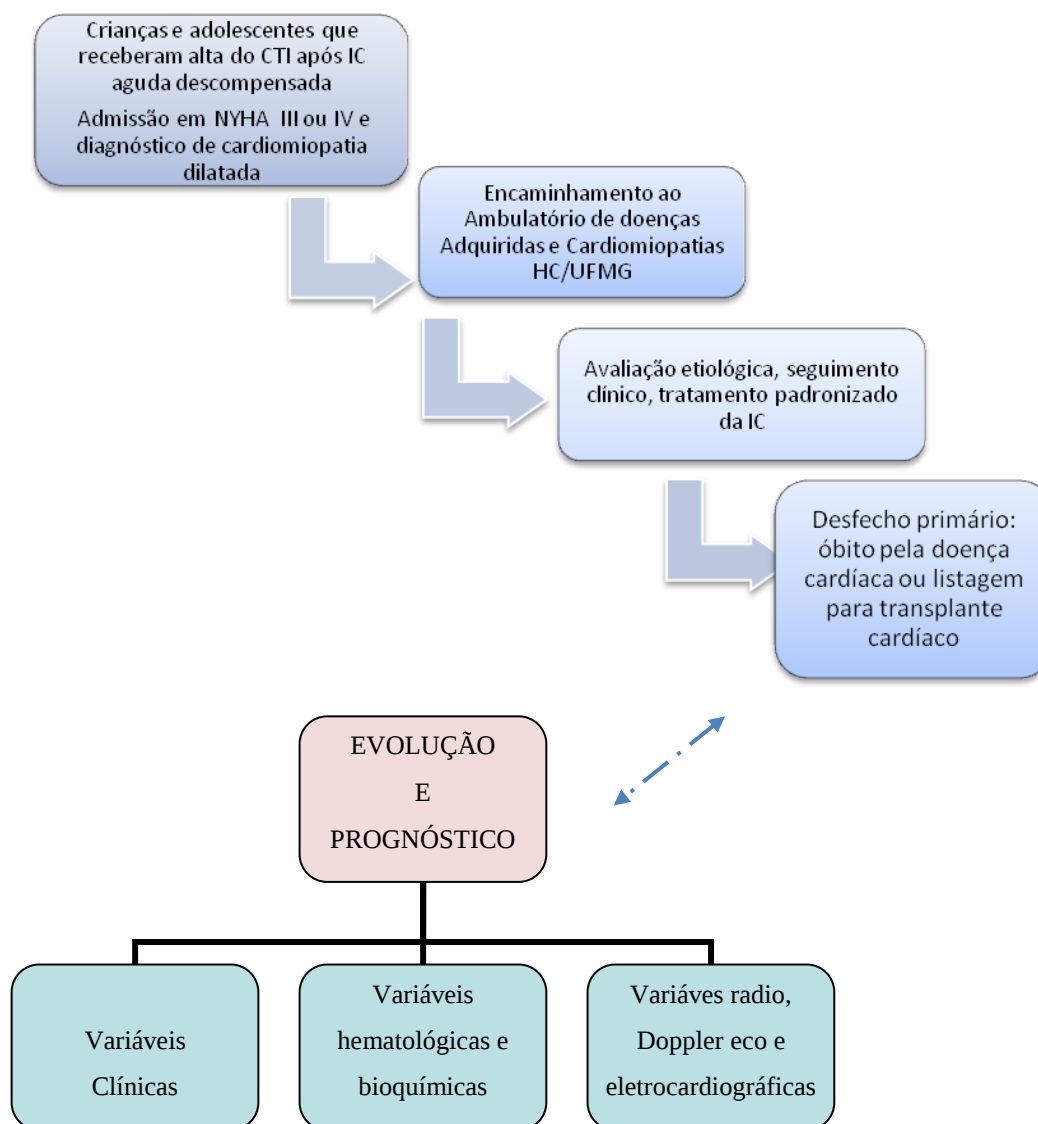
5.1 Pacientes

5.1.1 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo longitudinal e observacional conduzido em unidade ambulatorial que constou de uma fase retrospectiva e outra prospectiva. A fase retrospectiva incluiu um grupo de pacientes já em acompanhamento pela mesma equipe desde 1999 e a fase prospectiva incluiu os pacientes admitidos no serviço no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015. Todos haviam recebido alta da unidade de terapia intensiva (UTI) com diagnóstico de CMD e IC aguda descompensada. O estudo seguiu os seguintes passos ilustrados na FIG. 3, a saber:

- a) Fase 1: Crianças e adolescentes em tratamento em UTI com diagnóstico de CMD e IC aguda em classe funcional III ou IV à apresentação inicial.
- b) Fase 2: encaminhamento dos sobreviventes do quadro inicial ao ambulatório especializado.
- c) Fase 3: propedêutica e adequação de terapêutica farmacológica para IC crônica de acordo com protocolo padrão de tratamento utilizado no serviço e baseado na literatura.
- d) Fase 4: reavaliação clínica, laboratorial, eletrocardiográfica, radiológica e dopplerecardiográfica de todos os pacientes após pelo menos seis meses de tratamento completo da IC.

FIGURA 3 - Ilustração da sequência metodológica do estudo



IC: insuficiência cardíaca NYHA: classificação funcional da *New York Heart Association*, HC/UFMG: Hospital da Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais.

Fonte: *New York Heart Association*¹.

5.1.2 População do estudo

A população deste estudo constou de crianças e adolescentes encaminhados para controle da IC secundária à CMD, após alta da UTI pediátrica. A amostra foi de conveniência, não sendo possível realizar cálculo amostral, tendo em vista a baixa incidência da doença e a necessidade de acompanhamento prospectivo de pacientes graves para avaliação do desfecho final.

5.1.3 Local do estudo

O estudo foi conduzido pelos pesquisadores no Ambulatório de Cardiopatias Adquiridas e Cardiomiopatias que funciona no Ambulatório São Vicente, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Os exames laboratoriais e complementares foram realizados nas dependências do hospital e de acordo com o protocolo de acompanhamento já implantado desde 1999. As avaliações Doppler ecocardiográficas foram realizadas pelo mesmo examinador.

5.1.4 Período do estudo

O estudo foi realizado no período de janeiro de 2010 a dezembro 2015 e incluiu pacientes em acompanhamento no serviço desde 1999.

5.1.5 Critérios de inclusão

- a) Idade entre um mês e 18 anos ao diagnóstico;
- b) alta de UTI após ter sobrevivido a episódio inicial de IC aguda descompensada e diagnóstico de CMD;
- c) classe funcional III ou IV pela NYHA¹ ou Ross² à admissão na UTI;
- d) controle regular no ambulatório e realização dos exames recomendados;
- e) concordância em participar do estudo e assinatura no termo de consentimento ou assentimento pelos pais ou responsáveis ou pelo paciente, quando pertinente.

5.1.6 Critérios de exclusão

- a) Idade maior de 18 anos e um dia ao diagnóstico;
- b) óbito na UTI antes da alta ou admissão em classe funcional I ou II pela NYHA¹ ou Ross²;
- c) disfunção ventricular explicada por sepse, arritmias, hipertensão pulmonar, cardiopatias congênitas, valvopatias reumáticas ou de outra etiologia;
- d) controle irregular ou interrupção do acompanhamento ambulatorial;

- e) pacientes com doenças neuromusculares, devido ao seu caráter progressivo e pelo fato de o transplante cardíaco não ser indicado em muitos desses casos.

5.2 Métodos

5.2.1 Coleta de dados

A coleta de dados clínicos foi registrada em protocolo de pesquisa a cada consulta do paciente. As informações de dados pregressos dos pacientes já em acompanhamento foram obtidas por meio dos registros em prontuários médicos.

5.2.2 Definição de termos

A CMD foi definida como disfunção ventricular sistólica e dilatação de câmaras ventriculares esquerdas, tendo FEVE menor que 55% e diâmetros do ventrículo esquerdo com Z-escore maior que +2.

Miocardite foi definida como provável etiologia de acordo com critérios já apresentados por outros autores^{4,5,6}, como febre, alterações laboratoriais, aumento da creatinina fosfoquinase, aumento de troponinas, anormalidades eletrocardiográficas como baixa voltagem dos complexos QRS e alterações da condução, uma vez que o diagnóstico definitivo não foi possível devido à inviabilidade de realização de biópsia endomiocárdica.

A classificação da IC foi realizada pelas escalas NYHA¹, Ross³ e *The New York University Pediatric Heart Failure Index*⁷ já descritas na literatura.

5.2.3 Instrumentos de avaliação

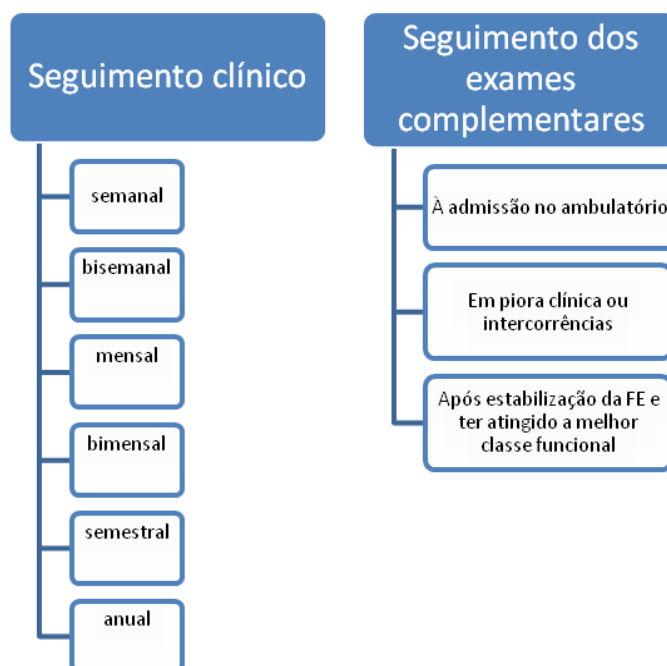
5.2.3.1 Acompanhamento clínico

Todos os pacientes foram acompanhados pelos pesquisadores em consultas ambulatoriais, inicialmente semanais, a seguir a cada 15 dias, mensais, bimensais e semestrais, de acordo com a demanda da sintomatologia do paciente

(FIG. 4). As medidas de peso, estatura e índice de massa corporal foram registrados e indexados por meio da utilização do Z-escore⁸.

As informações acerca do seguimento foram preenchidas nas consultas. A classe funcional foi avaliada a cada visita mediante questionário específico de escala de Ross³, pela NYHA¹ e *The New York University Pediatric Heart Failure Index*⁷. Para análise dos fatores prognósticos e de sobrevida considerou-se a avaliação dos dados clínicos da admissão e após pelo menos seis meses da terapêutica plena para IC. O evento primário determinado prospectivamente foi definido de morte por IC ou encaminhamento para transplante cardíaco.

FIGURA 4 - Esquematização do seguimento clínico e por exames complementares das crianças e adolescentes com cardiomiopatia e insuficiência cardíaca



5.2.3.2 Métodos para avaliação cardiológica complementar

Os resultados dos exames complementares utilizados na análise do estudo foram aqueles realizados após pelo menos seis meses da instalação completa do tratamento da IC. O objetivo foi afastar alterações transitórias que pudessem estar presentes na fase do diagnóstico, previamente ao tratamento completo do paciente.

A) Exame eletrocardiográfico (ECG)

O ECG de 12 derivações foi realizado de acordo com técnica padrão de registro. Os parâmetros para avaliação e diagnóstico de sobrecargas das câmaras foram os descritos na literatura para cada faixa etária⁹. Foram realizadas as medidas de todos os segmentos, analisados o ritmo cardíaco e os critérios de sobrecargas das câmaras atriais e ventriculares. Foi avaliado também, a presença de alterações de repolarização ventriculares e de ondas q anormais ou bloqueios cardíacos. As medidas foram registradas, porém nem todas foram utilizadas ao final do estudo. O exame eletrocardiográfico utilizado para análises do estudo foi aquele registrado ao final da instalação completa da tratamento da IC.

B) Exame radiológico do tórax

O estudo radiológico de tórax foi realizado nas incidências posteroanterior e perfil esquerdo. A análise da dimensão cardíaca foi feita por meio da avaliação do índice cardiorádico (ICT), considerando-se a razão do maior diâmetro da silhueta cardíaca pelo diâmetro torácico interno medido no nível do diafragma. A avaliação do aumento isolado de câmaras cardíacas e as características da circulação pulmonar não foram consideradas para análise devido à grande possibilidade de variação na interpretação. O registro radiográfico utilizado para medida foi aquele que apresentou a melhor qualidade técnica. Foi analisado apenas o exame realizado na fase inicial do diagnóstico, quando o paciente foi admitido na UTI. Na fase de estabilização do paciente, já em acompanhamento ambulatorial, optou-se por não incluir exames radiológicos na análise do estudo, com o objetivo de evitar a irradiação desnecessária naqueles para os quais não havia indicação clínica.

C) Exame Doppler ecocardiográfico

As imagens ecocardiográficas foram adquiridas com equipamento Philips, modelo HDI 5000 (Bothel, Washington, United States of America), e *hewlett packard*, sonos modelo 5500 com transdutores de 3,5 ou 5 hz, variando de acordo com o peso da criança. Os exames Doppler ecocardiográficos foram realizados

pelo mesmo médico. Foram analisados, ao ecocardiograma bidimensional, os planos subcostal, apical, paraesternal e supraesternal, realizadas as medidas uni e bidimensionais das estruturas cardíacas e a avaliação pelo doppler espectral e colorido dos fluxos cardíacos, seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia¹⁰. As medidas Doppler ecocardiográficas foram registradas e indexadas por meio da utilização do Z-escore⁸.

A função sistólica do VE foi avaliada por meio da medida da percentagem de encurtamento do Ve e da FEVE e essa foi calculada pelos métodos *Teichholtz* e Simpson. O valor da FEVE considerado normal para todas as idade foi maior ou igual a 55%. A pressão sistólica arterial pulmonar foi estimada a partir da regurgitação tricuspídea e expressa em milímetro de Mercúrio (mmHg). O grau de regurgitação mitral foi classificado em leve, moderado ou grave de acordo com critérios descritos na literatura¹⁰. O volume do átrio esquerdo foi medido de acordo com recomendações padronizadas na literatura¹⁰ e os valores expressos em ml/m². As medidas ventriculares analisadas foram: diâmetro sistólico do VE ao final da diástole, diâmetro diastólico do VE ao final da diástole, espessura da parede posterior do VE ao final da diástole. A função sistólica ventricular direita foi avaliada por meio da verificação da mudança de área fracional e do TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*). Os índices para avaliação da função diastólica do VE foram aferidos pelo Doppler transmitral: ondas E, ondas A, tempo de desaceleração da onda E e tempo de relaxamento miocárdio isovolumétrico de VE. No entanto, tanto os dados da função sistólica ventricular direita quanto os da função diastólica ventricular esquerda, não foram utilizados no estudo pois em análise preliminar foram constatadas discordâncias intraobservador.

O estudo de Doppler tecidual foi realizado em todos os pacientes. No entanto, as análises preliminares mostraram grande variabilidade das medidas. Tal fato foi atribuído às interferências de inúmeras variáveis associadas ao estado hemodinâmico do paciente e às dificuldades técnicas relacionadas às faixas etárias e à necessidade de sedação dos lactentes. Dessa forma, esses dados não foram incluídos no estudo.

D) Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais inicialmente solicitados visaram esclarecer a etiologia da CMD e também avaliar as condições gerais do paciente. Os exames laboratoriais de acompanhamento do tratamento foram solicitados de acordo com a indicação clínica, nos momentos de intercorrência e após estabilização do quadro clínico. Os exames considerados para análise estatística foram os realizados no momento de melhor classe funcional obtida e após pelo menos seis meses da terapêutica para IC completamente instalada. Os valores de referência dos exames hematológicos e bioquímicos foram os fornecidos pelo laboratório do Hospital das Clínicas – UFMG, onde foram realizados. O QUADRO 11 retrata de forma sumária os principais exames realizados.

QUADRO 11 - Exames laboratoriais utilizados no diagnóstico etiológico e no seguimento do paciente com cardiomiopatia dilatada

Fase de abordagem	Exames laboratoriais
Investigação diagnóstica	Hemograma completo Ionograma (sódio, potássio, magnésio, cálcio, fósforo) Função tireoidiana (T4 total, TSH livre) Enzimas hepáticas e enzimas musculares Triagem para erros inatos do metabolismo (cromatografia de aminoácidos no sangue e na urina), perfil de acil-carnitina Lactato venoso Sorologias para Chagas, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis, hepatite, vírus da imunodeficiência humana adquirida. Triglicérides Colesterol total e frações Ureia, creatinina Cariótipo quando indicado Dosagens de vitaminas se suspeita clínica
Seguimento terapêutico	Hemograma completo Ionograma Enzimas hepáticas, bilirrubinas Ácido úrico Ureia, creatinina Peptídeo natriurético tipo B

E) Dosagem do peptídeo natriurético tipo B (BNP)

O BNP foi coletado de acordo com a indicação clínica para auxílio no manejo do paciente e eletivamente após a instalação completa do tratamento da IC. Foi padronizado que a dosagem utilizada para análise estatística seria a

realizada no momento da estabilização clínica definida pela melhor classe funcional obtida e em terapêutica de IC otimizada. O método de dosagem utilizado foi o teste Triager (*Biosite Diagnostics*). Trata-se de teste de imunofluorescência para determinação quantitativa do BNP em sangue ou plasma conservados com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) como anticoagulante. A amostra de sangue total é colocada no dispositivo, havendo separação do plasma por um filtro e posterior reação com anticorpos fluorescentes e detecção dos complexos formados com estes. O resultado foi expresso em picograma por mililitro (pg/mL). O valor de referência considerado pelo fabricante é de 100 pg/mL e o método registra medidas a partir de 5 pg/ml.

O material para o exame constou de sangue venoso e foi coletado por uma técnica de enfermagem, juntamente com o material para os demais exames hematológicos e bioquímicos. Após a coleta foi separado cerca de meio mililitro de sangue total conservado em EDTA e encaminhado ao pesquisador que realizou a dosagem do BNP no ambulatório, em período máximo de uma hora após a coleta, não havendo armazenamento do material.

F) Holter 24 horas

A monitorização eletrocardiográfica por 24 horas (holter) foi realizada em todos os pacientes que apresentaram evidência clínica ou ao ecocardiograma (ECG) de arritmia e naqueles que persistiram com fração de ejeção abaixo de 40% após tratamento completo da IC.

G) Ressonância magnética cardíaca

A avaliação miocárdica por ressonância magnética foi indicada em todos os pacientes que persistiram com fração de ejeção de 30% ou menos ou naqueles em que esse exame poderia acrescentar dados para o diagnóstico etiológico, como, por exemplo, nas suspeitas de não compactação do VE nas quais o Doppler ecocardiograma não foi suficiente ou na suspeita de displasia arritmogênica do VD.

H) Cintilografia miocárdica com Gálio

Foi realizada nos pacientes com suspeita de miocardite que conseguiram disponibilização do exame até 12 semanas de doença.

I) Cateterismo cardíaco

O cateterismo cardíaco para estudo da anatomia coronariana foi realizado em todas as crianças que tiveram quadro inicial antes de 12 meses de vida e que persistiram com fração de ejeção abaixo de 40%, com a finalidade de diagnosticar anomalias congênitas das coronárias como etiologia primária da CM, independentemente da suspeita Doppler ecocardiográfica.

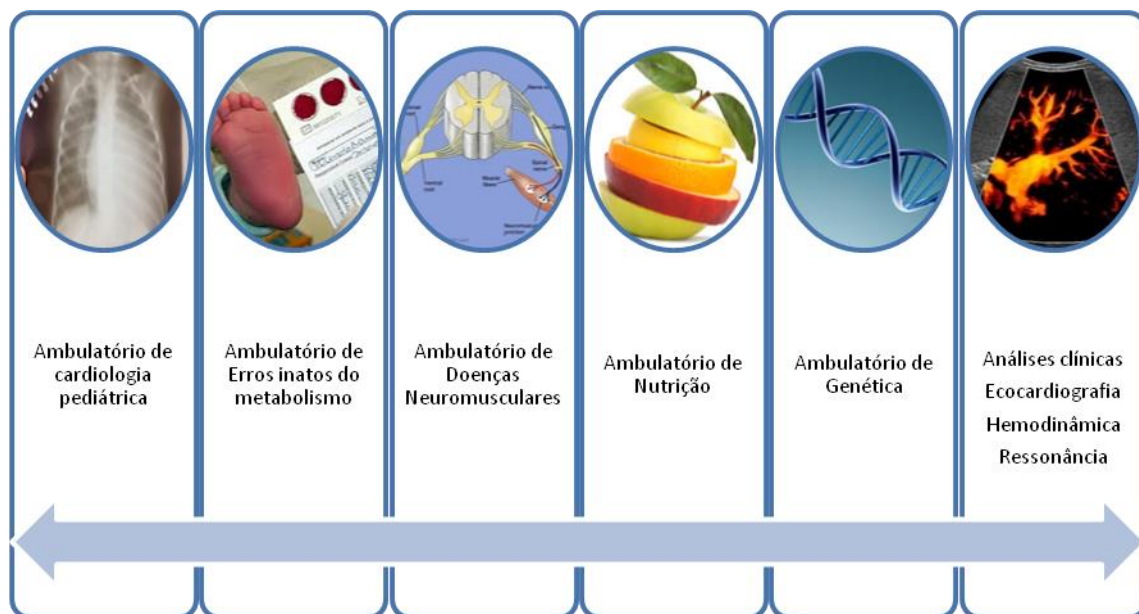
J) Teste de caminhada

Não foi solicitado de rotina devido à grande variabilidade de faixa etária abordada. Foi utilizado para os adolescentes de acordo com a avaliação do médico assistente.

K) Interconsultas com clínicas de especialidades

As interconsultas com outras especialidades foram acionadas quando necessário (FIG. 5).

FIGURA 5 - Avaliação etiológica multiprofissional da cardiomiopatia dilatada



Fonte:elaborada pela autora

5.2.4 Padronização do acompanhamento clínico e do tratamento farmacológico

A terapêutica farmacológica teve como base as recomendações já descritas na literatura¹¹⁻¹⁴. Nenhum paciente foi submetido a procedimentos cirúrgicos paliativos e não havia disponibilidade de dispositivos de assistência circulatória.

A) Diuréticos

Os diuréticos foram usados nos casos de congestão sistêmica ou pulmonar determinada por evidências de sintomas ou sinais ao exame clínico. O aumento de câmaras cardíacas à radiografia de tórax ou à ecocardiografia, não acompanhados por sintomas, não foi suficiente para a manutenção do diurético. Pacientes que persistiram com congestão e necessitaram de dose elevada de diuréticos de alça receberam associação com tiazídicos.

B) Inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA)

Foram utilizados em todos os pacientes como terapêutica inicial da IC crônica. Os fármacos utilizados foram o captopril ou enalapril (iECA) e em casos de intolerância a estes foi usada a losartana (BRA). Os pacientes que usaram losartana eram adolescentes, uma vez que a dose para crianças menores não estão estabelecidas na literatura. As medicações foram mantidas por um a dois anos após a normalização da FEVE e completa normalização dos diâmetros sistólicos e diastólicos do VE.

C) Betabloqueadores adrenérgicos

Em todos os pacientes com disfunção sistólica (FEVE menor ou igual a 50%) foram introduzidos betabloqueadores adrenérgicos e suspensos após a normalização da FEVE (FEVE maior ou igual a 55%). Pacientes que apresentaram broncoespasmo atribuído ao uso dessa droga receberam metoprolol.

D) Espironolactona

Foi usada nos pacientes que persistiram com disfunção ventricular grave (FEVE menor ou igual a 30%) a despeito do uso das demais drogas. O uso secundário foi indicado para efeito poupador de potássio.

E) Digoxina

A digoxina apenas foi administrada nos pacientes que persistiram com sintomas importantes de IC (classe funcional III ou IV) após terapêutica completa. As doses foram ajustadas para manter os níveis séricos em 0,2 a 0,8 nanogramas por mililitro (ng/mL).

F) Anticoagulação

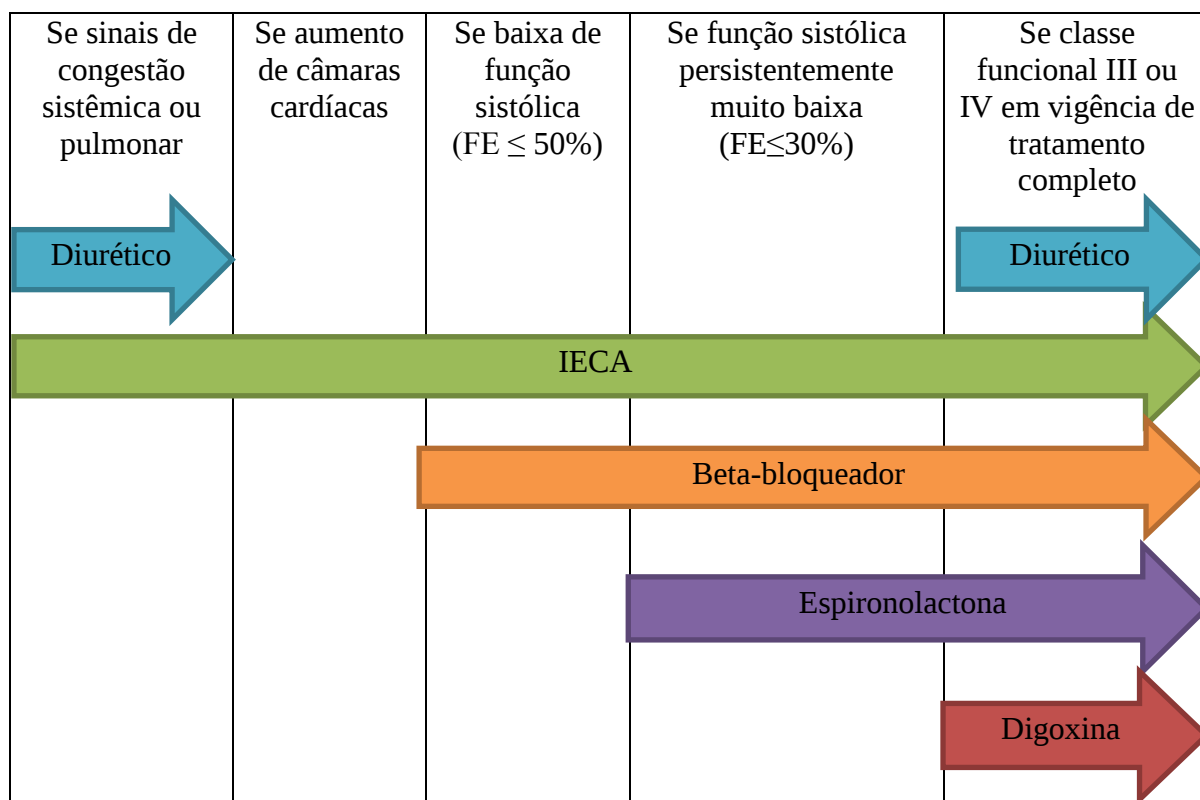
Foi utilizada apenas se comprovada a existência de trombos intracardíacos por exame de imagem ou evento embólico prévio. Antiagregantes plaquetários foram usados em pacientes com cardiomiopatia por não compactação do VE.

G) Terapia metabólica

O uso de vitaminas, coenzima Q10 ou L-carnitina ficou restrito à comprovação de alterações metabólicas ou deficiências vitamínicas.

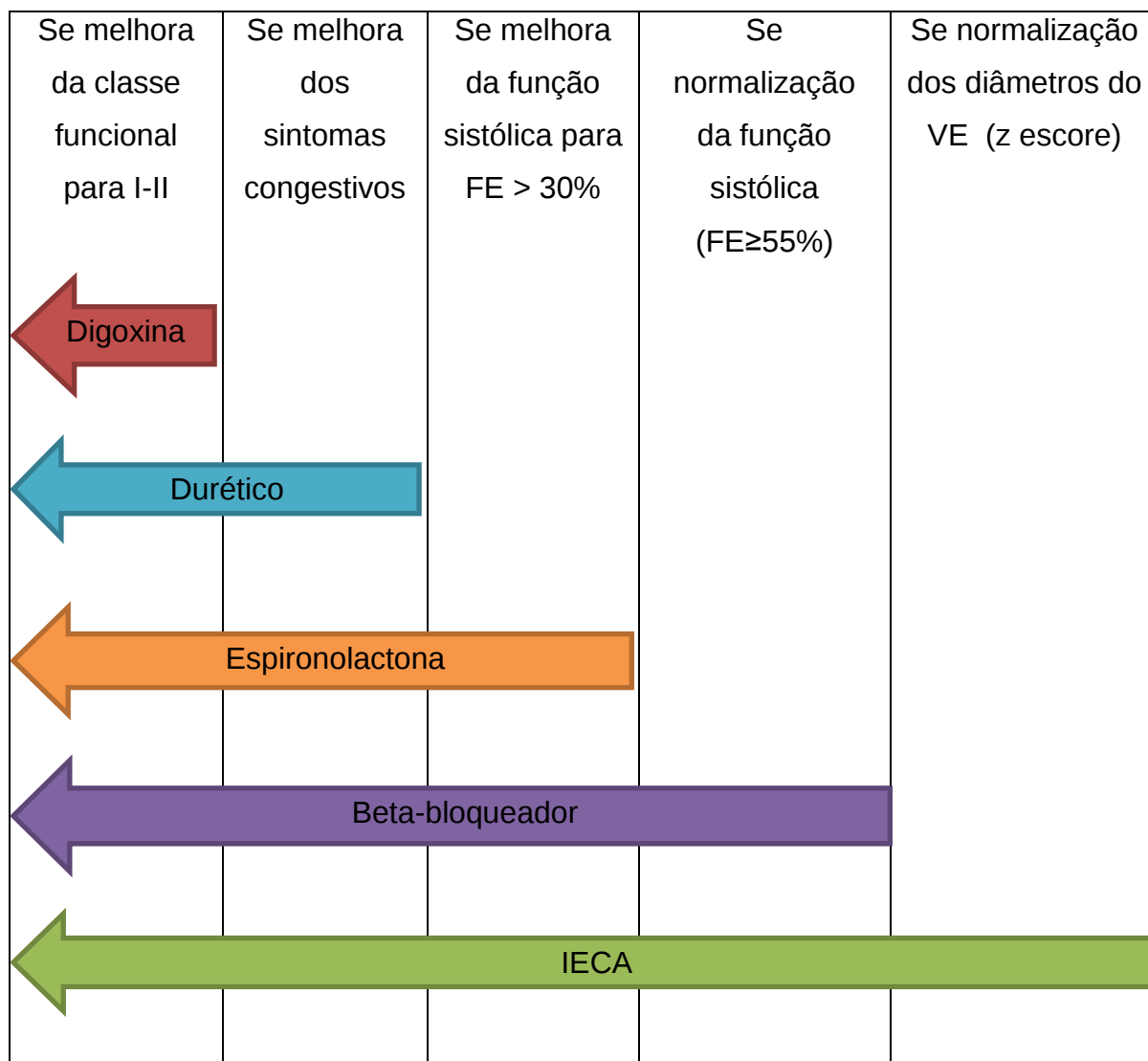
A introdução e a retirada progressivas das medicações estão demonstradas nas FIG. 6 e 7. As indicações e as doses utilizadas estão nos QUADROS 12 e 13.

FIGURA 6 - Sequência de progressão do tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca crônica nos pacientes com cardiomiopatia dilatada de acordo com achados clínicos e de métodos complementares



Fonte: adaptado pela autora com base nos dados de Kantor & Mertens¹³ e Kanter et al¹⁴

FIGURA 7 - Sequência de descalonamento do tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca crônica nos pacientes com cardiomiopatia dilatada de acordo com melhora dos sintomas clínicos e dos achados em métodos complementares



Fonte: adaptado pela autora com base nos dados de Kantor & Mertens¹³ e Kanter *et al*¹⁴

QUADRO 12 - Indicações dos principais fármacos utilizados no tratamento da cardiomiopatia dilatada com insuficiência cardíaca crônica

Medicações	Indicação de uso	Indicação de suspensão
Diuréticos: • Furosemida • Hidroclorotiazida: para potencializar efeito diurético ou naqueles que não toleram diuréticos de alça	Em caso de sintomas congestivos: taquipneia, dispneia, ortopneia, congestão pulmonar à radiografia do tórax, hepatomegalia	Ausência de sintomas congestivos
Inibidores da ECA • Captopril: • Enalapril: Bloqueador receptores angiotensina • Losartana	Aumento dos diâmetros do ventrículo esquerdo com ou sem disfunção ventricular Losartana se intolerância	Após 1 a 2 anos da normalização da função ventricular e dos diâmetros do ventrículo esquerdo
Antagonista da aldosterona: • Espironolactona	Como poupador de potássio, se necessário Em todos os casos com persistência de FE < 30%	Após FE > 30%
Betabloqueador: • Carvedilol	Em todos os casos de FE abaixo de 50%	Após normalização da FE ao ecocardiograma e paciente assintomático
Digitálicos • Digoxina	Nos casos de persistência de sintomas de IC, classe funcional III ou IV, já otimizadas as medicações anteriores. Objetivo de melhorar a classe funcional mesmo sem redução da mortalidade.	Melhora da classe funcional
Outros: • Carnitina • Coenzima Q10 • Biotina • Vitamina D	Se indicado: doenças metabólicas ou deficiência comprovada	
Anticoagulante	Trombo confirmado ao eco ou ressonância magnética	
Antiagregante plaquetário	Cardiomiopatia por não compactação do ventrículo esquerdo	

Fonte: adaptado pela autora com base nos dados de Kantor & Mertens¹³ e Kanter *et al*¹⁴

QUADRO 13 - Medicações e posologias utilizadas para tratamento ambulatorial da insuficiência cardíaca crônica nos pacientes do estudo

Fármacos e posologia utilizada	
Diurético de alça	Furosemida 1 - 6 mg /kg/dia, 1 a 4 doses/dia, dose máxima: 240 mg/dia
Diurético tiazídico	Hidroclorotiazida 1-2 mg /kg/dia, 1 a 2 doses/dia, dose máxima: 100 mg/dia
IECA	Captopril Menores de 30 dias de vida: dose inicial de 0,02-0,1 mg/kg e ↑ até 0,5-2 mg/kg/dia, 8-8h Crianças: iniciar 0,15-0,5 mg/kg ↑ até 3 mg/kg/dia, 8-8h Adolescentes: 12,5- 25 mg – 8-8h Enalapril Crianças: iniciar 0,05-0,1 mg/kg x2, ↑ até 0,3 mg/kg x 2 Adolescentes: 5 mgx2 até 10 mgx2
Antagonista da aldosterona	Espironolactona 1 a 2 mg/kg/dia – 1 a 2 doses/dia, dose máxima: 50 mg/dia
Bloqueador dos receptores de angiotensina (BRA)	Losartana Dose para criança não determinada Adultos e adolescentes: iniciar com 12,5 mg/dia e aumentar até 50 mg/dose x 1
Betabloqueadores não seletivos (α_1, β_1 e β_2) Cardioseletivo (β_1)	Carvedilol Iniciar 0,05 mg/kg/dose cada 12 h e ↑ cada 2 semanas. Dose terapêutica: 1 mg/kg/dia de 12-12h (em crianças < 4 anos a cada 8 horas). Dose máxima: 25 mg x 2 Metoprolol Iniciar 0,1-0,2 mg/kg cada 12h Dose terapêutica: 0,5-2 mg/kg/dia a cada 12h
Digitálicos	Digoxina < 10 anos 5-10 mcg/kg/dia 12/12h >10 anos: 2,5-5 mcg/kg/dia 1x dia (para nível sérico máximo de 0,2 a 0,8 ng/mL) ¹²

5.2.5 Análise estatística

Para a análise dos dados foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versão 14.0. Os resultados foram expressos em números e proporção, em se tratando de variáveis categóricas, e em medidas de tendência central (média ou mediana) e de dispersão para as variáveis contínuas. O teste de Mann-Whitney e o teste do qui-quadrado ou de Fisher, quando apropriado, foram utilizados para comparar as diferenças das variáveis contínuas e categóricas, respectivamente. Foi aplicada a curva de operação característica (ROC) para se avaliar a sensibilidade e especificidade de variáveis com significância estatística quanto à evolução para óbito e transplante cardíaco. Procedeu-se à análise da sobrevida livre de eventos (óbito e transplante cardíaco) por meio da curva de Kaplan-Meier, aplicando-se o teste de log-rank para comparar as curvas. Para análise pareada das escalas de classificação funcional

da IC antes e após o tratamento foi aplicado o teste de Wilcoxon. O nível de rejeição da hipótese de nulidade foi fixado em valor $\leq 0,05$.

Para a construção do escore prognóstico foram selecionadas variáveis nos diversos âmbitos da análise do paciente, incluindo-se dados da avaliação clínica, de exames bioquímicos, da eletrocardiografia, da radiografia do tórax e da Doppler ecocardiografia. A escolha dos parâmetros foi feita de acordo com a significância estatística obtida nas análises univariada e multivariada. As variáveis contínuas foram transformadas em binárias de acordo com pontos de corte obtidos por sucessivas curvas ROC, obtendo-se os melhores pontos de sensibilidade e especificidade. Foi atribuído valor de pontos de zero a dois para cada parâmetro. O escore final de pontos foi calculado para cada paciente e foram construídas curva ROC para escolha do melhor ponto de corte e categorização do risco em baixo, médio e alto.

5.2.6 Aspectos éticos

Este estudo teve a aprovação da Câmara do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, da Unidade Funcional Pediatria do Hospital das Clínicas da UFMG, do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular do Hospital das Clínicas da UFMG, da Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do HC-DEPE/HC/UFMG e do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP/UFMG (CAAE 11280413300005149) consoante às recomendações éticas da Declaração de Helsinki de 1975. Os pais ou responsáveis e os adolescentes leram e assinaram os termos de consentimento ou assentimento, quando pertinente, e está de acordo com a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Não há conflitos de interesses nem acordos preexistentes quanto às informações geradas.

REFERÊNCIAS

1. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9. ed., Boston: Little, Brown & Co. pp. 253-256, 1994.
2. Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatr Cardiol.* 1992 Apr;13(2):72-5.
3. Ross RD. The Ross Classification for Heart Failure in Children After 25 Years: A Review and an Age-Stratified Revision. *Pediatr Cardiol.* 2012; 33:1295-1300.
4. Azevedo VMP, Santos MA, Abanezi Filho M, Castier MB, Tura BR, Amino JGC. Outcome factors of idiopathic dilated cardiomyopathy in children - a long-term follow-up review. *Cardiol Young.* 2007 Apr; 17(2):175-84.
5. Hollander SA, Bernstein d, Yeh J, Dao D, Sun HY, Rosenthal D. Outcomes of children following a first hospitalization for dilated cardiomyopathy. *Circulation Heart Failure.* 2012; 5:437-443.
6. Canter EC, Simpson KP. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in teh current era. *Circulation.* 2014; 129:115-128.
7. Connolly D, Rutkowski H, Auslender H, Artman M. The New York University Pediatric Heart Failure Index: a new method of quantifying chronic heart failure severity in children. *J Pediatr.* 2001;13(5):644-8.
8. Pettersen MD, Wej D, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of Z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and Adolescents: An echocardiography study. *J Am Soc Echocard.* 2008; 21(8):922-934.
9. Nicolau JC, Polanczyk CA, Pinho JA Bacellar MSC, Ribeiro DGL, Darwich RN, *et al.* Diretriz de interpretação de eletrocardiograma de repouso. *Arq Bras Cardiol.* 2003; 80(Suppl 2):1-18.
10. Loez L, Chair S, Colan D, Frommelt PC, Gregory J, Kendall K, *et al.* Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the pediatric measurements writing group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23:465-495.
11. 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(Supl.2):1-126.

12. Hunt AS, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, *et al.* Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of the heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53:e1-90.
13. Kantor PF, Mertens LL. Heart failure in children. Part II: Current maintenance therapy and therapeutic. *Eur J Pediatr.* 2010; 169:403-410.
14. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, *et al.* Children's Heart Failure Study Group. Presentation, diagnosis and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol.* 2013; 29(12):1535-52.

6 ARTIGO ORIGINAL 1 - ANÁLISE EVOLUTIVA E ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM CARDIOMIOPATIA DILATADA E APRESENTAÇÃO INICIAL DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

INTRODUÇÃO

A cardiomiopatia dilatada (CMD) é o principal tipo de cardiomiopatia na infância e a insuficiência cardíaca (IC) é a sua principal apresentação¹. Crianças que cursam com IC aguda como manifestação inicial de CMD têm grande chance de evolução para óbito ou necessidade de transplante cardíaco, mesmo após sobrevivência ao evento inicial²⁻⁴.

Na atualidade, o acesso a medicações e acompanhamento especializado e a ampla experiência das equipes médicas em relação ao uso e associações de fármacos possibilitaram a estabilização clínica e sobrevivência desses pacientes, embora uma parte ainda possa evoluir de forma desfavorável. Transplante cardíaco é indicado para os pacientes com IC terminal e refratária ao tratamento clínico. No entanto, trata-se de terapêutica cara e de alta complexidade, ainda com disponibilidade restrita e muitas limitações na infância, como reduzido número de doadores, a complexidade da técnica, o uso de imunossupressores em longo prazo, possibilidade de rejeição aguda ou tardia, possibilidades de doenças secundárias como as neoplasias, além da dificuldade de controle pós-transplante⁵.

A importância do tratamento adequado e acompanhamento clínico dos pacientes é melhorar a qualidade de vida desses e evitar ou retardar a indicação do transplante cardíaco. Até o momento não há consenso sobre o uso de medicações no tratamento de IC em crianças e adolescentes.

OBJETIVO

Avaliar o uso de medicações para IC crônica numa população de crianças e adolescentes com cardiomiopatia dilatada após manifestação inicial de IC descompensada e relacioná-las aos eventos de óbito ou transplante cardíaco.

MÉTODOS

Estudo longitudinal e observacional que incluiu um grupo de crianças e adolescentes com prognóstico inicial desfavorável devido à IC aguda que necessitou de internação em unidade de terapia intensiva (UTI). Foram incluídos pacientes já em tratamento pela mesma equipe desde 1999 e prospectivamente os admitidos no serviço de janeiro de 2010 a dezembro de 2015. A CMD foi definida como sintomas de IC associados à dilatação das câmaras esquerdas (Z-score maior que +2) e comprometimento da função sistólica do ventrículo esquerdo (VE) associada ou não à disfunção diastólica.

Foram incluídas crianças e adolescentes com idades de zero a 18 anos, com diagnóstico de CMD, tendo como manifestação inicial sinais e sintomas de IC aguda descompensada e categorizados à internação em UTI como em classe funcional III ou IV pela *New York Heart Association*⁶. Foram excluídos os pacientes com cardiopatias congênitas estruturais ou hipertensão pulmonar primária e aqueles nos quais a disfunção miocárdica pudesse ser explicada por sepse, arritmias primárias, doenças neuromusculares, valvopatia reumática ou outras ou por processos isquêmicos como asfixia neonatal ou parada cardiorrespiratória.

Os sobreviventes foram encaminhados a ambulatório especializado e foram acompanhados pelos pesquisadores em todas as etapas. Além da avaliação clínica, exames laboratoriais e de imagem foram realizados com o intuito de determinar a etiologia da CMD. Interconsultas com outras especialidades foram acionadas quando necessário. Miocardite foi definida como provável etiologia de acordo com critérios já definidos por outros autores^{2,3,7}, como febre, alterações laboratoriais, aumento da creatinina fosfoquinase, aumento de troponinas, anormalidades eletrocardiográficas como baixa voltagem dos complexos QRS e alterações da condução ventricular. O diagnóstico definitivo de miocardite não foi possível, devido à não realização de biópsia endomiocárdica. Todos os pacientes foram submetidos a uma estratégia de tratamento da IC crônica de acordo com dados vigentes na literatura e protocolo clínico do serviço. Após seis meses do diagnóstico procedeu-se à reavaliação de dados clínicos, laboratoriais e Doppler ecocardiográficos. Esses dados foram relacionados à evolução clínica e Doppler ecocardiográfica e ao desfecho primário de óbito ou transplante.

Acompanhamento dos pacientes e estratégia de tratamento da IC crônica

Os pacientes foram acompanhados semanalmente e depois a cada 15 dias, sendo as consultas posteriormente espaçadas para mensais ou bimensais caso estivessem estáveis. O objetivo foi promover uma rápida potencialização da posologia das medicações e fazer associações de fármacos, bem como avaliar a tolerância e a resposta terapêutica. Todos os pacientes foram categorizados a cada avaliação por meio das principais escalas de classificação funcional da IC (*New York Heart Association*⁶, *The New York University Pediatric Heart Failure Index*⁸ e Ross⁹ versão 2012). A evolução clínica foi analisada comparando-se a classe funcional da apresentação clínica inicial e após seis meses do diagnóstico, tendo em vista a terapêutica da IC crônica completamente instalada. A evolução Doppler ecocardiográfica foi analisada, de acordo com os mesmos critérios, ou seja, considerando-se o exame realizado ao diagnóstico na UTI e o último realizado após a estabilização clínica e a terapêutica otimizada. O exame eletrocardiográfico e os exames laboratoriais considerados para as análises foram os realizados após a estabilização clínica e a instalação completa da terapêutica. A aplicação das escalas foi realizada por um único pesquisador. Da mesma forma, a execução do exame Doppler ecocardiográfico foi efetuada por um único pesquisador que não tinha acesso às avaliações clínicas ou laboratoriais. As estratégias farmacológicas foram decididas para cada paciente, de acordo com o perfil de sinais e sintomas e conduzidas por uma única equipe, durante todo o seguimento.

Terapêutica farmacológica utilizada

A terapêutica farmacológica teve como base as recomendações já descritas na literatura^{5,10-14}. Nenhum paciente foi submetido a procedimentos cirúrgicos paliativos e não havia disponibilidade de dispositivos de assistência circulatória.

Diuréticos

Os diuréticos foram usados nos casos de congestão sistêmica ou pulmonar determinada por evidências de sintomas ou sinais ao exame clínico. As doses utilizadas foram as mais baixas possíveis para obtenção da normovolemia. A furosemina foi usada na dose de 1 a 6 mg/kg/dia e a hidroclorotiazida de 1 a 2

mg/kg/dia. Os dados valorizados para detecção da congestão foram dispneia relatada pelo paciente ou familiares como dificuldade de sucção com interrupções; cansaço às mamadas ou aos exercícios físicos em crianças maiores; taquipneia; crepitações à ausculta pulmonar; e hepatomegalia. O aumento de câmaras cardíacas à radiografia de tórax ou à ecocardiografia não acompanhado por sintomas não foi suficiente para a manutenção do diurético. Pacientes que persistiram com congestão e necessitaram de dose elevada de diuréticos de alça receberam associação com tiazídicos.

Inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA)

Foram utilizados em todos os pacientes como terapêutica inicial da IC crônica. Os fármacos utilizados foram o captopril ou enalapril (iECA) e em casos de intolerância a estes foi usada a losartana (BRA). Iniciou-se com dose de captopril 0,15 a 0,5 mg/kg com aumentos semanais até 3 mg/kg/dia divididas em três doses ao dia. Os adolescentes receberam 12,5 ou 25 mg a cada oito horas. O enalapril foi iniciado com 0,05-0,1 mg/kg em duas tomadas e aumentado até 0,3 mg/kg em intervalos de 12 horas e os adolescentes receberam 5 ou 10 mg a cada 12 horas. As medicações foram mantidas por dois anos após a normalização da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) e completa normalização dos diâmetros sistólicos e diastólicos do ventrículo esquerdo.

Betabloqueadores adrenérgicos

Foram introduzidos em todos os pacientes com disfunção sistólica (FEVE menor ou igual a 50%) e suspensos após a normalização da FEVE (maior ou igual a 55%). A medicação utilizada foi o carvedilol, sendo iniciado com 0,05 mg/kg cada 12 horas e aumentado a cada duas semanas até atingir dose terapêutica de 0,6 a 1 mg/kg/dia divididos em duas tomadas diárias. Adolescentes receberam dose máxima de 25 mg, duas vezes ao dia. Pacientes com broncoespasmo atribuído ao uso dessa droga receberam metoprolol iniciado com 0,1-0,2 mg/kg a cada 12 horas até dose terapêutica de 0,5-2 mg/kg/dia divididos em duas doses diárias.

Espironolactona

Foi usada nos pacientes que persistiram com disfunção ventricular grave, com FEVE menor ou igual a 30% a despeito do uso das demais drogas. O uso secundário foi indicado para efeito poupador de potássio.

Digoxina

A digoxina apenas foi usada nos pacientes que persistiram com sintomas importantes de IC (classe funcional III ou IV) após terapêutica completa. As doses foram ajustadas para manter os níveis séricos em 0,2 a 0,8 ng/mL.

Anticoagulação

Foi utilizada apenas na comprovação de trombos intracardíacos por exame de imagem ou evento embólico prévio. Antiagregantes plaquetários foram usados em pacientes com cardiomiopatia por não compactação do VE.

Terapia metabólica

O uso de vitaminas, coenzima Q10 ou L-carnitina ficou restrito à comprovação de alterações metabólicas ou deficiências vitamínicas.

Análise estatística

Para a análise dos dados foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versão 14.0. Os resultados foram expressos em números e proporção, em se tratando de variáveis categóricas, e em medidas de tendência central (média ou mediana) e de dispersão para as variáveis contínuas. O teste de Mann-Whitney e o teste do qui-quadrado ou de Fisher, quando apropriado, foram utilizados para comparar as diferenças das variáveis contínuas e categóricas, respectivamente. Foi aplicada a curva de operação característica para se avaliar a sensibilidade e especificidade de variáveis com significância estatística quanto à evolução para óbito e transplante cardíaco. Foi realizada a análise de ocorrência de eventos (óbito e transplante cardíaco) por meio da curva de Kaplan-Meier, aplicando-se o teste de log-rank para comparar as curvas. Para a análise pareada das escalas de classificação funcional da IC antes e após o tratamento foi aplicado o teste de Wilcoxon. Foi fixado em valor $\leq 0,05$ o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

O teste de Kappa foi empregado para comparar a clássica escala NYHA com a de Ross seguindo a categorização descrita pelo autor de acordo com o total da pontuação, sendo as seguintes: classes I (0 a 5 pontos), II (6 a 10 pontos), III (11 a 15 pontos) e IV (16 a 20 pontos). Os valores aceitos para interpretação foram os já descritos na literatura e aceitáveis como concordâncias moderada, substancial e quase perfeita: 0,40 a 0,59; 0,60 a 0,79 e 0,80 a 1,00, respectivamente¹⁵.

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – COEP/UFMG (CAAE 11280413300005149).

RESULTADOS

No período de janeiro de 1999 a dezembro de 2015, 65 pacientes receberam alta da UTI após internação com IC aguda por CMD e preencheram critério de inclusão no estudo, mas apenas 57 foram incluídos por terem permanecido até o final de todas as etapas. O tempo de seguimento variou de seis a 209 meses, média de 63,6 meses $\pm$ 48,4, mediana de 49 meses.

Dados clínicos e epidemiológicos

A idade do diagnóstico variou de um a 200 meses (média de 48,7 $\pm$ 55,9 meses e mediana de 16 meses), sendo que 57% tinham menos de dois anos de idade e 60% eram do gênero feminino. Todos apresentaram quadro grave à admissão na UTI, sendo 35 pacientes (61,4%) em classe funcional III e 22 (38,6%) em classe funcional IV. A história de doenças viral precedendo até três meses os sinais e sintomas de IC foi relatada em nove pacientes (15,6%), sendo que em apenas um foi em trato gastrointestinal. Os sintomas respiratórios foram os mais comumente relatados pelos familiares como marco inicial do quadro clínico (88%), sendo que em 80% dos lactentes o diagnóstico de encaminhamento à UTI foi broncopneumonia. Nos adolescentes, os sintomas iniciais predominantes foram dor precordial, intolerância aos exercícios, fadiga e dor abdominal. Do total dos 57 pacientes, apenas um paciente exibiu ascite ao diagnóstico, mas ao longo da evolução nove (16%) pacientes apresentaram esse sinal. A ascite esteve

relacionada a algum grau de disfunção do ventrículo direito e todos que a apresentaram evoluíram para óbito ou para transplante cardíaco. As características clínicas e demográficas da população estão referidas na Tabela 1.

TABELA 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes à internação na unidade de terapia intensiva com insuficiência cardíaca aguda e cardiomiopatia dilatada

Características	Pacientes	
	N	%
Idade		
0 a 6 meses	18	31,6
7 a 12 meses	9	15,8
13 a 24 meses	5	8,8
25 a 60 meses	6	10,5
60 a 120 meses	11	19,3
>121 meses	8	14,0
Gênero feminino	34	60,0
Cor/etnia		
branca	6	10,5
negra	3	5,3
parda	48	84,2
Uso de inotrópicos	44	77,2
Intubação endotraqueal	27	47,4
Uso de gamaglobulina	8	14,0
Evento de parada cardíaca	7	12,3
Choque cardiogênico	30	52,6
Hemotransusão	21	36,8
Consaguinidade	5	8,8
Relato de doença viral prévia	9	15,6

Avaliação da etiologia da CMD

A causa da CMD foi identificada em 36 (79%) pacientes. As causas mais comuns foram miocardite e CMD induzida pelo uso de antracíclicos. A maior frequência de miocardite foi encontrada nos menores de dois anos (76,5%), enquanto as induzidas pelo uso de antracíclicos nos maiores de cinco anos (66,7%).

A cardiomiopatia por não compactação do ventrículo esquerdo (CMNC) foi identificada em cinco pacientes (8%). Nenhum dos pacientes com esse tipo de cardiomiopatia apresentava esse diagnóstico à alta hospitalar. O diagnóstico foi possível após propedêutica ambulatorial por métodos de imagem que incluiu estudo Doppler ecocardiográfico e em alguns casos a ressonância magnética. Os pacientes com CMNC foram incluídos no grupo estudado e considerados como

CMD devido à semelhança do fenótipo morfofuncional. A distribuição das causas de acordo com a faixa etária pode ser vista na Tabela 2.

TABELA 2 - Diagnóstico etiológico dos pacientes com cardiomiopatia dilatada

Etiologias	Faixa de idade (meses)						Total	
	< 6	7 -12	13- 24	25- 59	60-120	> 121	N	(%)
Miocardite	6	5	2	2	2	0	17	30
Idiopática	4	1	2	0	3	2	12	21
Antracíclicos	0	0	1	3	4	4	12	21
Não compactação	3	1	0	1	0	0	05	9
Mitocondriopatia	3	1	0	0	0	1	05	8
Síndromes genéticas	2	1	0	0	1	1	04	7
Familiar	0	0	0	0	1	1	02	4
Total	18	9	5	6	11	8	57	100

Avaliação da evolução clínica

Todos os pacientes foram categorizados quanto a gravidade da IC, no momento do diagnóstico e após a instalação da terapêutica completa. A evolução da classe funcional da IC foi realizada por meio da análise comparativa das três escalas descritas, nesse dois momentos (Tabela 3).

O tempo de melhora dos sintomas variou de um a 48 meses, média de $10,2 \pm 9,8$ meses, mediana de 7 meses. Apenas quatro (7%) pacientes não apresentaram melhora de classe funcional pelos critérios da NYHA⁶, 11 (19,1%) pela escala de Ross 2012⁹ e 15 (26,3%) pela *The New York University Pediatric Heart Failure Index*⁸. Ressalta-se que possa ter acontecido melhora por determinado período, seguida de piora. Destaca-se ainda, que a escala *The New York University Pediatric Heart Failure Index* inclui pontuação para o tipo de fármaco utilizado, além da presença dos sinais e sintomas.

A análise pareada pelo teste de Wilcoxon, comparando as escalas antes e após o tratamento, foi significativa ($p < 0,0001$), constando-se que todos os três métodos de classificação foram eficientes para demonstrar o grau de gravidade inicial da IC e a melhora após o tratamento.

TABELA 3 - Classificação funcional da insuficiência cardíaca ao diagnóstico da cardiomiopatia dilatada e após terapêutica completa de acordo com diversas escalas de categorização por gravidade

Classificação funcional da IC	Ao diagnóstico (N,%)	Após terapêutica (N,%)
NYHA*		
Classe I	0	37(64,9%)
Classe II	0	16(28,1%)
Classe III	35(61,4%)	4(7,0%)
Classe IV	22(38,6%)	0
Ross versão 2012	10 a 20 (média 14,7 ±3,05) [§]	0 a 15 (média 4,4 ± 4,7) [§]
Classe I (0-5 pontos)	0	39(68,4%)
Classe II (6-10 pontos)	0	7(12,3%)
Classe III (11-15 pontos)	34(59,6%)	10(17,5%)
Classe IV (16-20 pontos)	23(40,4%)	1(1,6%)
The NYU PHFI**	10 a 24 (média 16±4,5) [§]	0 a 16 (média 6,3±4,9) [§]
0-5 pontos	0	34(59,6%)
6-10 pontos	13(22,8%)	8(14,0%)
11-20 pontos	33(57,9%)	15(26,3%)
21-33 pontos	11(19,3%)	-

IC: insuficiência cardíaca, N: número de pacientes, *New York Heart Association, **The New York University Pediatric Heart Failure Index. [§]variação de pontuação total e média na população global

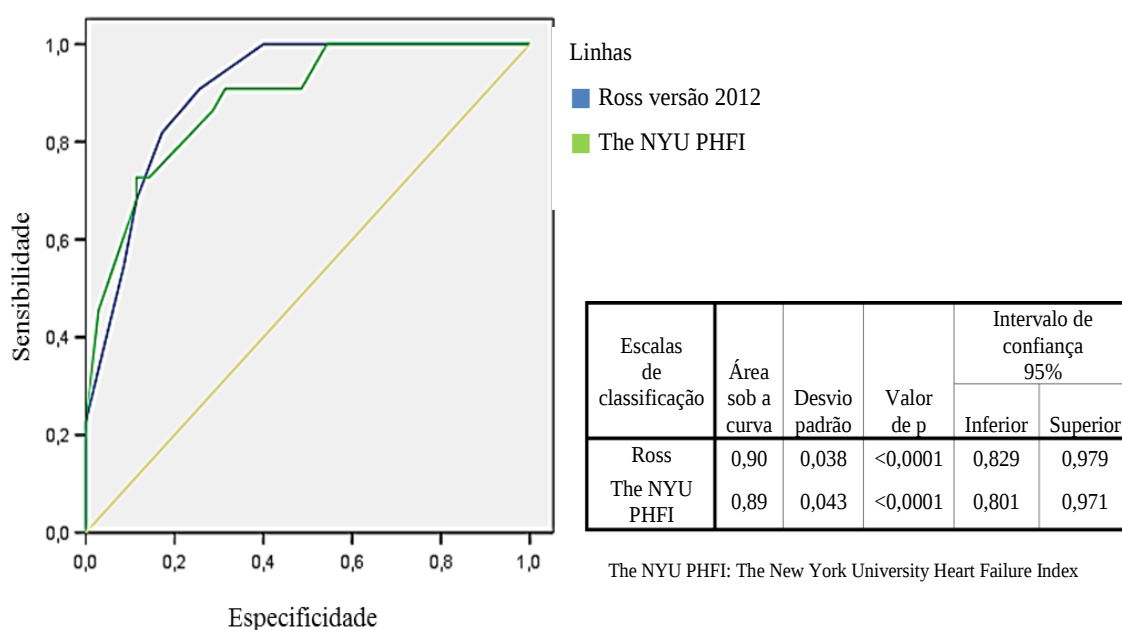
As escalas de Ross 2012 e *The NYU PHFI* são aplicadas por pontuações de acordo com intensidades de sinais e sintomas da IC. Elas foram avaliadas quanto a correspondência dessa pontuação com as classes funcionais propostas pela NYHA.

Nesta população observou-se que o melhor ponto de corte para correspondência com a classe funcional III da escala NYHA foi a pontuação de 11,5 na escala de Ross 2012 (sensibilidade de 100%, especificidade de 86%) e de 10,5 pontos para a escala *The New York University Pediatric Heart Failure Index* (sensibilidade 100%, especificidade 76%). Esses dados foram concordantes com o autor Ross que preconizou a classe funcional III de sua escala com a pontuação inicial de 11. A curva ROC construída tendo como base a classe funcional III de NYHA em relação às escalas de Ross 2012 e *The New York University Pediatric Heart Failure Index* mostrou área sob a curva com significância excelente (Figura 1).

A escala de Ross 2012⁹ foi testada também, em relação à categorização da escala NYHA conforme os dados descritos pelo autor, que categorizou em classes de acordo com a pontuação calculada: I (0 a 5 pontos), II (6 a 10 pontos), III (11 a 15 pontos) e IV (16 a 20 pontos). O teste de Kappa mostrou concordância de 0,67 (intervalo de confiança 95% 0,57-0,77, p<0,0001) para a pontuação

calculada à admissão dos pacientes na UTI e de 0,71 (intervalo de confiança 95% 0,702-0,79, $p < 0,0001$) para a pontuação ao final da terapêutica para IC.

FIGURA 1 - Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para avaliação das escalas de classificação funcional da insuficiência cardíaca Ross 2012 e *The New York University Pediatric Heart Failure Index* em relação à escala tradicional *New York Heart Association* à apresentação inicial da cardiomiopatia dilatada



Avaliação laboratorial e de exames complementares

Todos os pacientes foram avaliados após pelo menos seis meses da instalação completa da terapêutica farmacológica por meio de exames laboratoriais e métodos complementares. Os resultados dos principais exames realizados constam na Tabela 4.

TABELA 4 - Dados laboratoriais e de exames complementares após pelo menos seis meses do diagnóstico e em vigência da terapêutica completa para insuficiência cardíaca (N: 57)

Dados	Limite inferior	Limite superior	Média Desvio-padrão	Mediana
Hemoglobina	8,1	15,9	11,5±1,8	11,8
Global de leucócitos	2390	24040	8963±4403	7720
Linfócitos	540	14440	3165±2036	2019
Plaquetas	33000	250000	31097±315048	257000
Relação neutrófilos-linfócitos	0,25	30,3	2,9±5,8	1,1
Relação plaquetas-linfócitos	122	142	106,9±63,3	98,2
Sódio	122	142	136±3,6	138
Creatinina	0,18	2,2	0,57±0,36	0,47
Ácido úrico	1,7	14,3	4,9±2,6	4,0
Transaminase glutâmico pirúvica	11	864	75,46±162,3	26,0
Bilirrubinas totais	0,28	2,47	0,68±0,52	0,47
Peptídeo natriurético tipo B	5	19362	896,4±28,4	2765
ICT à radiografia do tórax	0,4	0,68	0,56±0,07	0,58
Fração de ejeção VE	18,0	73,0	46,9±16,4	53,0
Diâmetro VE final diástole (z escore)	-0,67	+9,6	2,7±2,3	+2,4
Diâmetro VE final sístole (z escore)	-0,94	+10,3	3,1±2,5	+3,6
Parede posterior do VE (z escore)	-2,40	+3,56	0,91±0,9	+0,9
Volume do AE (ml/m ²)	10,6	125,0	33,6±28,7	20,0
Pressão sistólica da AP	6	62	26,8±11,9	20,0

ICT: índice cardiotorácico, VE: ventrículo esquerdo, AE: átrio esquerdo, AP: artéria pulmonar.

O holter com monitorização por 24 horas foi realizado nos pacientes que mantiveram comprometimento moderado ou grave da função ventricular. Os achados mais frequentes foram: ritmo juncional de curta duração, bloqueio de ramo esquerdo, extrassístolias ventriculares polimórficas isoladas e ocasionais, extrassístolias supraventriculares ocasionais e episódios de taquicardia ventricular não sustentada. Não foram observadas arritmias graves.

A ressonância magnética foi realizada em apenas 12 pacientes devido ao custo e às dificuldades técnicas para sua realização em lactentes. As medidas dos diâmetros ventriculares e da FEVE foram concordantes com as da Doppler ecocardiografia. Os achados de fibrose miocárdica ocorreram em seis pacientes e de trombo intracavitário em dois pacientes.

O cateterismo cardíaco foi realizado em 14 pacientes e a principal indicação foi para pesquisa de anomalias coronarianas em menores de 12 meses de idade. Nenhuma alteração coronariana foi constatada.

Avaliação do tratamento farmacológico e da resposta terapêutica

À admissão no acompanhamento ambulatorial, 52 pacientes (91,2%) estavam fazendo uso de diurético de alça. Após acompanhamento e remanejamento das medicações, o diurético foi retirado em 39 pacientes (68,4%). Após seis meses do diagnóstico, 19 pacientes (33,3%) continuavam usando diuréticos pela persistência de sinais e sintomas de congestão. Destes, 13 (68,4%) evoluíram para óbito ou necessitaram de transplante cardíaco. Os esquemas terapêuticos iniciais e finais constam na Tabela 5.

TABELA 5 - Esquemas terapêuticos empregados no tratamento dos pacientes à admissão no ambulatório e ao final do estudo

Medicações tratamento da IC crônica	Inicial	Final
1. Nenhuma	-	2(3,5%)
2. IECA	-	13(22,8%)
3. IECA + BB	-	22(38,5%)
4. IECA + digoxina	5(8,8%)	-
5. IECA + furosemida	23 (40,4%)	-
6. IECA + furosemida + digoxina	2(3,5%)	-
7. IECA+ BB+ furosemida	17(29,8%)	3(5,3%)
8. IECA+ BB + espironolactona	-	2(3,5%)
9. IECA + furosemida + espironolactona + digoxina	10(17,5%)	5(8,8%)
10. IECA + BB + furosemida + digoxina	-	1(1,8%)
11. IECA + BB + furosemida + hidroclorotiazida + espironolactona + digoxina	-	9(15,8%)
TOTAL	57(100%)	57(100%)

IC: insuficiência cardíaca, IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina, BB: beta bloqueador.

A digoxina foi introduzida após a alta da UTI em 17 (29,8%) dos pacientes. Entretanto, ao final do estudo, em 15 (26,3%), não necessariamente os mesmos, essa medicação foi associada a outros fármacos. Ressalta-se que todos esses pacientes evoluíram para óbito ou transplante cardíaco.

Todos os 57 pacientes receberam alta da unidade de internação em uso de iECA. Ao final do estudo, 55 pacientes (96,5%) usavam essa medicação, sendo 22,8% em monoterapia e 38,5% em associação com betabloqueador.

Apenas 17 pacientes (29,8%) receberam alta em uso de betabloqueador, mas ao final do estudo em 36 (63,2%) essa medicação foi prescrita. Constatou-se que cinco pacientes (8,8%) não toleraram o betabloqueador e este teve que ser suspenso. Ressalta-se que todos esses pacientes estavam em IC terminal. Em apenas 15 (26,3%) o betabloqueador foi eletivamente suspenso, após a função ventricular ter estabilizado dentro dos parâmetros da normalidade para a idade.

A espironolactona foi usada em um grupo de 10 (17,5%) à alta hospitalar e 16 (28%) a usavam ao final do estudo. Todos apresentavam FEVE menor que 30%. Em apenas um paciente esse fármaco foi suspenso devido à hipercalemia. Sete (12%) pacientes fizeram uso de L-carnitina, associada ou não a vitaminas e coenzima Q10.

Avaliação da evolução Doppler ecocardiográfica

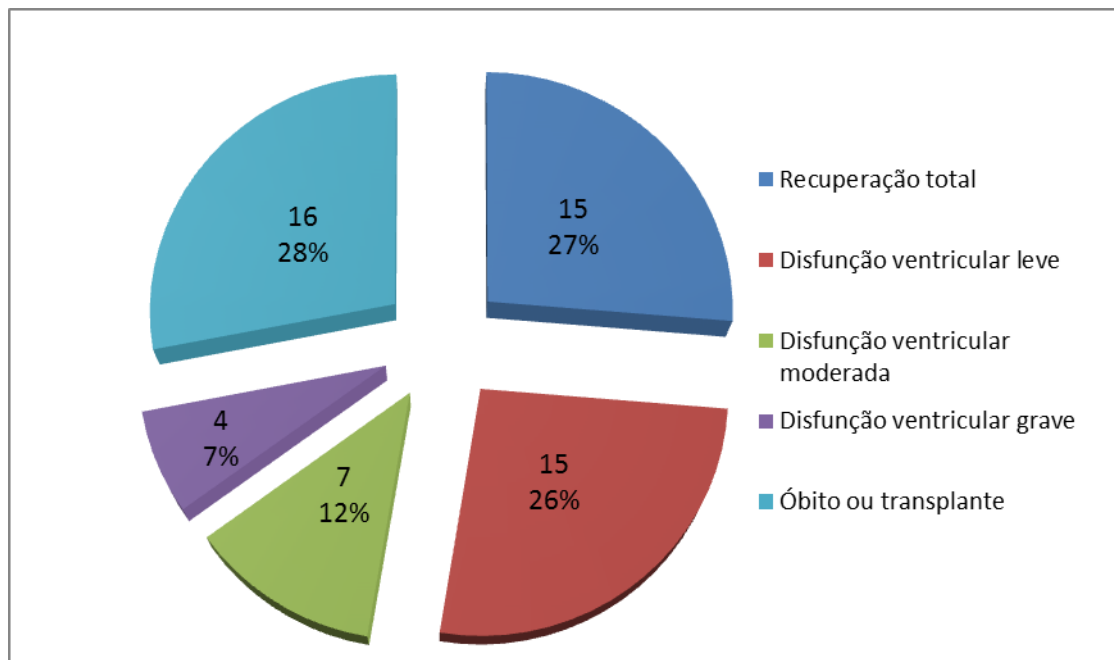
A recuperação clínica completa e a normalização dos parâmetros Doppler ecocardiográficos ocorreram em 15 pacientes (26,3%) durante o período que variou de um a 48 meses (média $10,1 \pm 9,8$, mediana de sete meses). Mesma frequência (26,3%) foi encontrada para o alcance de fração de ejeção limítrofe (FEVE entre 50 e 55%) que ocorreu mais tardiamente, variando de quatro a 44 meses (média $19,7 \pm 15,3$, mediana 14 meses). Destaca-se que estes também mantiveram câmaras cardíacas limítrofes, com Z-escore médio de +2,25 e +3,10 para diâmetros do VE ao final da diástole e da sístole, respectivamente.

Dessa forma, houve recuperação total ou parcial em 30 (52,6%) pacientes. Má-evolução foi registrada em 16 pacientes (28,1%), tendo nove (15,8%) evoluído para óbito e sete (12,3%) submetidos a transplante cardíaco. O restante, 11 pacientes (19,3%) permaneceram com doença crônica, sendo sete (12,3%) com disfunção ventricular moderada (FEVE entre 31 e 49%) e quatro (7%) com disfunção grave (FEVE $\leq 30\%$). Foi detectado trombo intraventricular em cinco (8,8%) pacientes, em um dos quais houve evento embólico e acidente vascular encefálico. Os dados podem ser vistos na Tabela 6 e no Gráfico 1.

TABELA 6 - Evolução dos pacientes com cardiomiopatia dilatada após terapêutica completa da insuficiência cardíaca

Evolução	Frequência	
	N	%
Recuperação clínica e ecocardiográfica	15	26,3
Fração de ejeção 50 a 55%	15	26,3
Fração de ejeção 41 a 49%	3	5,3
Fração de ejeção 31 a 40%	4	7,0
Fração de ejeção menor ou igual 30%	4	7,0
Transplante	7	12,3
Óbito	9	15,8
TOTAL	57	100%

GRÁFICO 1 - Distribuição dos pacientes por número e percentagem de acordo com a evolução clínica e Doppler ecocardiográfica após tratamento para insuficiência cardíaca



Avaliação dos fatores prognósticos relacionados à terapêutica farmacológica da IC

A dependência de furosemida no curso do tratamento e a não tolerância à sua suspensão relacionou-se a um grupo de pacientes graves e foi um importante fator prognóstico. Por meio da análise univariada, observou-se que a dependência de furosemida não esteve associada à idade menor que 24 meses ($p=0,199$) nem com a etiologia ($p=1,000$). Por outro lado houve maior frequência do gênero feminino ($p=0,033$). Os pacientes com necessidade de manutenção da furosemida apresentaram maior frequência de reinternação por IC ($p=0,001$). A FEVE menor que 35% ao diagnóstico não esteve associada a essa dependência mas se persistiu menor que 35% após o tratamento sim ($p<0,0001$). Houve ainda, associação com o aumento dos diâmetros ventriculares, do volume do átrio esquerdo, da pressão sistólica da artéria pulmonar e com a presença de regurgitação mitral moderada ou grave. Em relação aos exames laboratoriais esteve associada aos níveis elevados de peptídeo natriurético tipo B, de bilirrubinas e transaminases mas não com a elevação da creatinina.

Estas e outras variáveis avaliadas em relação à dependência do uso de furosemida devido à persistência de sintomas congestivos, após seis meses de tratamento da IC crônica constam na Tabela 7.

TABELA 7 - Análise das variáveis clínicas, laboratoriais e de exames complementares em relação à dependência do uso de furosemida após seis meses de tratamento

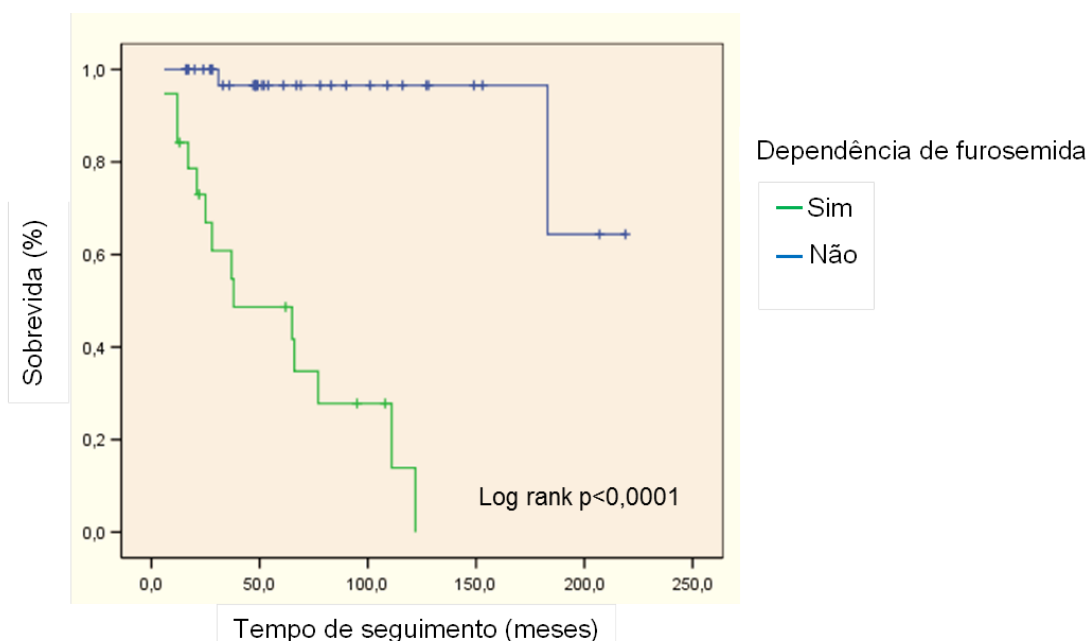
Variáveis	Dependência do uso de furosemida		Valor-p
	Sim(N/%)	Não(N/%)	
Gênero Feminino	15 (44,1)	19 (55,9)	0,033
Masculino	4(17,4)	19(82,6)	
Idade < 24 meses	8(26,7)	22(73,3)	0,199
>24 meses	11(40,7)	16(59,3)	
Etiologias			
Miocardite	5(31,3)	11(68,8)	1,000
Antracíclicos	1(8,3)	11(91,7)	
Idiopática	6(50)	6(50)	
Outras	7(41,2)	10(58,8)	
Choque cardiogênico*	10(33,3)	20(66,7)	1,00
Uso de ventilação mecânica*	8(29,6)	19(70,4)	0,779
Uso de inotrópicos*	14(31,8)	30(68,2)	0,742
Fração de ejeção VE < 35% *	18(56,3)	14(43,7)	0,062
Reinternações por IC **	14(58,3)	10(41,7)	0,001
NYHA > classe II **	15(83,3)	3(16,7)	<0,0001
ÍMC (z escore) < -3	6(75)	2(25)	0,013
ECG com sobrecarga biventricular **	3(100)	0	<0,0001
Fração de ejeçãoVE < 35% **	14 (77,8)	4(22,2)	<0,0001
Diâmetro diastólico do VE (z escore)**	9(90)	1(10)	<0,0001
Diâmetro sistólico do VE (z escore) **	16(88,9)	2(11,1)	<0,0001
Volume AE final > 30 ml/m ² **	9(75)	3(25)	<0,0001
Pressão sistólica AP > 40 mmHg **	7(77,8)	2(22,2)	0,003
RM moderada ou grave **	17(89,5)	2(10,5)	<0,0001
Peptídeo natriurético tipo B > 600 pg/ml **	10(76,9)	3(23,1)	<0,0001
Bilirubinas >1,5 vezes valor normal **	9(100)	0	<0,0001
Transaminases >1,5 vez valor normal **	6(75)	2(25)	0,013
Creatinina > 1,5 vezes valor normal **	3(75)	1(25)	0,103

New York Heart Association, IC: insuficiência cardíaca, ECG: eletrocardiograma, VE: ventrículo esquerdo, AE: átrio esquerdo, AP: artéria pulmonar, RM: regurgitação mitral, IMC: índice de massa corporal, N: número de pacientes, * ao diagnóstico, ** após tratamento completo

De acordo com a análise da curva de sobrevida de Kaplan-Meier (Figura 2), construída em relação à persistência de necessidade de uso de furosemida após seis meses de terapêutica e considerando-se como base prognóstica a ocorrência de eventos de óbito ou transplante cardíaco, observou-se pior prognóstico nos que continuaram necessitando desse recurso terapêutico. Foi aplicado o teste de log-rank (Mantel-Cox) para comparar as curvas ($p < 0,0001$). A sobrevida livre de transplante ou óbito foi muito superior no grupo que não dependia da terapêutica com furosemida. O risco relativo de evolução para óbito

ou transplante foi de 6,0 para o grupo que permaneceu com a necessidade do uso desse fármaco.

FIGURA 2 - Curva de Kaplan-Meier para ocorrência de eventos em crianças e adolescentes com cardiomiopatia dilatada de acordo com a dependência do uso de furosemida após seis meses de terapêutica completa para insuficiência cardíaca crônica



Tempo de segmento (meses)		2	6	9	12	18	>20
Sobrevida Acumulada (%)	Furosemida Não	97,4	97,4	97,4	94,8	94,8	92,3
	Sim	94,4	88,9	77,8	66,7	50,0	27,8

DISCUSSÃO

A maioria dos paradigmas de tratamento clínico da IC foi baseada em aspectos fisiopatológicos e na experiência farmacológica em adultos. Atuais evidências experimentais e dados epidemiológicos indicam que a IC da população pediátrica difere da adulta, pela variedade de etiologias, diversidade de apresentação clínica, reduzida frequência de comorbidades, mas também por diferenças bioquímicas e moleculares na resposta sistêmica ou tecidual aos mecanismos de adaptação à IC crônica.

A etiologia da CMD é variada e os métodos diagnósticos atuais possibilitam a ampliação do diagnóstico etiológico, mas a grande maioria, cerca de dois

terços, permanece como idiopática. Entretanto, neste estudo a provável causa foi identificada em 79% dos pacientes. Estudo que incluiu 1.426 crianças encontrou frequência de identificação de etiologia da CMD em apenas 31%⁴. Outro, que acompanhou 83 pacientes após a primeira internação por CMD, obteve taxa de 39% de CM idiopática e identificação causal em 61%³. Resultados similares foram descritos em população de 43 crianças, nas quais 66% tiveram causa identificada¹⁶. Provavelmente, essas diferenças possam ser explicadas pelo tamanho da amostra e pela seleção da população estudada.

Este estudo demonstrou que as três escalas empregadas para a classificação da IC na criança foram úteis para a avaliação evolutiva da gravidade da IC nessa população, mesmo tratando-se ampla faixa etária. Houve pequenas diferenças entre elas e estas provavelmente se devem aos parâmetros utilizados na pontuação, mas não houve significância estatística. A escala NYHA leva em conta apenas a sintomatologia clínica. E a de Ross versão 2012 associa dados de sintomas, de exame físico e de exames complementares. Já a *The New York University Heart Failure Index* considera, além desses dados, as medicações em uso. Ressalta-se que a classificação funcional de NYHA além de ser a mais conhecida, é a de mais fácil aplicação. Não há na literatura outros estudos que descrevam o emprego dessas escalas na abordagem evolutiva de crianças e adolescentes com CMD.

Pacientes com CMD que necessitam de internação em UTI devido à gravidade da IC estão potencialmente em risco de óbito ou indicação de transplante cardíaco. Estudo retrospectivo com 142 crianças referiu que 35 pacientes estavam em classe funcional III e 83 em classe funcional IV, e desses 36 evoluíram para óbito (30,5%)². Esses autores calcularam que nos pacientes cuja apresentação inicial da IC era classe IV (NYHA) o risco relativo de óbito era de 2,15 (intervalo de confiança 95% 1,73-2,67). Estudo de Hollander *et al* que incluiu apenas pacientes inicialmente graves documentou taxa de óbito de 15% e de transplante de 38%, ao final de um ano, totalizando 53% de eventos³.

A principal diferença do presente estudo em relação aos precedentes, é que, além da inclusão apenas de pacientes inicialmente graves, eles foram submetidos a uma estratégia terapêutica previamente definida e estabelecida. Além disso, a avaliação dos resultados da terapêutica foi considerada após pelo menos seis meses da sua instituição completa. A base para essa escolha foi

afastar alterações laboratoriais e de exames complementares que pudessem estar associados ao quadro grave da IC aguda e que pudessem ser resolvidos pelo tratamento. Pensa-se que o prognóstico avaliado considerando apenas os dados da apresentação inicial da doença, sem a instituição completa das medicações, pode não refletir a real evolução da CMD.

A estratégia terapêutica teve como um dos objetivos, a suspensão da furosemida, assim que estivessem resolvidos os sinais e sintomas de congestão. O uso crônico do diurético foi evitado e priorizada a utilização prolongada dos iECA e dos betabloqueadores. É sabido que a estimulação crônica do sistema simpático e o aumento dos níveis circulantes de catecolaminas possam ter ações deletérias sobre o miocárdio, contribuindo para a deteriorização da função ventricular¹⁷. Os diuréticos têm importante ação na estimulação do sistema simpático. Não há muitos estudos a esse respeito, provavelmente pelas dificuldades de seguimento prospectivo e de uso de protocolos de tratamento. Estudo¹⁶ no qual uma população de crianças com CMD foi avaliada em relação ao benefício da terapêutica, observou-se que o uso de furosemida à admissão dos pacientes era de 95% e ao final do estudo havia sido descontinuado em 28% dos pacientes. Na presente pesquisa, 91% dos pacientes estavam em uso de furosemida à admissão, que pôde ser descontinuada em 68,4% deles.

Quanto à evolução, os resultados do presente estudo, mostraram que numa população de risco inicial alto, após o seguimento por mais de 15 anos, aproximadamente um quarto (26,3%) recuperou totalmente, um quarto (26,3%) ficou com função ventricular limítrofe, um quarto (28,1%) necessitou de transplante ou teve óbito e 19,3% permaneceu com doença crônica. Inferiu-se que uma parcela da população irá evoluir de forma desfavorável, mesmo recebendo acompanhamento sistematizado e terapêutica plena. As explicações para essa evolução ainda não são claras, mas podem estar relacionadas aos aspectos genéticos do indivíduo. Dessa forma, o conhecimento dessa evolução conduz a pensar que alguns parâmetros clínicos podem ajudar na estratificação do risco de óbito.

Constatou-se que a dependência do uso de furosemida por persistência de sinais ou sintomas de congestão por mais de seis meses foi um preditor importante de má-evolução. Friedman *et al* observaram que a persistência de congestão durante o acompanhamento relacionou-se a óbito a despeito da

terapêutica clínica¹⁸. Corroborando esse resultado, outra publicação reportou que o achado de congestão pulmonar à radiografia de tórax esteve relacionada a pior prognóstico².

Os resultados também evidenciaram que a dependência de furosemida esteve associada a outras anormalidades constatadas por exames laboratoriais ou complementares, refletindo repercussões no coração e em outros órgãos. Admite-se que a avaliação conjunta de dados clínicos e de exames complementares possa colaborar na decisão quanto ao transplante cardíaco. Assim, seria benéfico que pacientes com esse perfil de evolução fossem encaminhados mais precocemente para a avaliação especializada.

Há diferenças moleculares na regulação da IC em crianças quando comparadas com os adultos. E essas diferenças podem influenciar na resposta terapêutica¹⁹. Entre várias diferenças na expressão genética e de proteínas, nas crianças com IC crônica ocorre dessensibilização dos receptores β_1 e β_2 , enquanto nos adultos a expressão dos receptores β_2 é mantida. Isso pode sugerir que as crianças respondam melhor aos betabloqueadores mais seletivos, enquanto os adultos podem obter respostas mesmo com os não seletivos. Nosso estudo utilizou o carvedilol ou metoprolol, dependendo da tolerância. Não foram comparados os resultados dessas drogas na evolução, pois a população do estudo era pequena para permitir conclusões fidedignas.

Ao final desta pesquisa, apenas baixa percentagem de pacientes ficou sem medicações cardiovasculares, ao contrário de outras investigações em que 80% dos pacientes puderam ter a medicação completamente suspensa²⁰. Essa diferença se deu provavelmente ao fato de se ter optado por manter o uso de iECA por pelo menos dois anos após a melhora clínica e Doppler ecocardiográfica, uma vez que ainda não estão claros os benefícios sobre o processo de remodelamento ventricular em longo prazo.

Muitas perguntas esperam respostas. Por quanto tempo se dever manter a medicação após a melhora clínica e dos parâmetros Doppler ecocardiográficos? Deve-se manter em longo prazo os iECAs de forma isolada ou associados aos betabloqueadores? Para a criança, seria mais benéfico o uso de betabloqueadores mais seletivos ou os efeitos antioxidantes e antiproliferativos do carvedilol suplantariam as diferenças relatadas? Tendo em vista o poder de regeneração das células na criança e as dificuldades da terapia de substituição

cardíaca, é consenso que devem ser dadas todas as oportunidades para a recuperação da função ventricular.

Estudos futuros envolvendo diversos parâmetros clínicos e de exames complementares poderão ampliar a estratificação de risco de crianças e adolescentes com CMD, para indicação mais precoce do transplante cardíaco e prevenção da morte prematura. Aguarda-se ainda que ensaios clínicos e pesquisas experimentais possam elucidar as peculiaridades da fisiopatologia da IC na criança e sua repercussão na escolha terapêutica.

CONCLUSÃO

Este estudo é pioneiro em demonstrar o comportamento de uma população de risco diante de uma estratégia terapêutica que privilegia o uso de iECA e betabloqueadores em longo prazo em detrimento do uso crônico de furosemida. E evidenciou que a necessidade de furosemida por tempo prolongado indica gravidade e pode se associar ao desfecho desfavorável. A recuperação clínica e Doppler ecocardiográfica foi completa em 26,3% dos pacientes e parcial em outros 26,3%. Óbito ou transplante ocorreram em 28,1% dos pacientes e 19,3% persistiram com insuficiência cardíaca crônica, porém estabilizada pela terapêutica. O uso de escalas de avaliação da classe funcional da IC também se mostrou útil no seguimento e na avaliação da resposta terapêutica e não houve diferença significativa entre elas. Houve boa correlação da categorização proposta por Ross 2012 com as classes funcionais estabelecidas pela NYHA.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

As mais importantes limitações deste estudo estão relacionadas ao tamanho da amostra e à impossibilidade de projetar os resultados alcançados para coortes maiores. Também incluiu fase retrospectiva, etiologias diversas e ampla faixa de idade. Resultados diferentes poderiam ser alcançados em pesquisas com faixas etárias específicas ou estratificação por etiologias. Para isso, são necessários estudos multicêntricos que incluam população mais expressiva. Sérias dificuldades são encontradas na literatura mundial para cumprir esses propósitos e os estudos com pequena população têm sido úteis para guiar o raciocínio na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Carvalho JS. Cardiomyopathies. *In*: Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Tynan M. Paediatric cardiology. 2. ed, Churchill-Livingstone, 2002, p. 1595-1643.
2. Azevedo VMP, Santos MA, Abanezi Filho M, Castier MB, Tura BR, Amino JGC. Outcome factors of idiopathic dilated cardiomyopathy in children - a long-term follow-up review. *Cardiol Young*. 2007 Apr; 17(2):175-84.
3. Hollander SA, Berstein D, Yeh J, Dao D, Sun HY, Rosenthal D. Outcomes of children following a first hospitalization for dilated cardiomyopathy. *Circulation Heart Failure*. 2012; 5:437-443.
4. 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; 296:1867-1876.
5. 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(Supl.2):1-126.
6. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9. ed., Boston: Little, Brown & Co. pp. 253-256, 1994.
7. Canter EC, Simpson KP. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era. *Circulation*. 2014; 129:115-128.
8. Connolly D, Rutkowski H, Auslender H, Artman M. The New York University Pediatric Heart Failure Index: a new method of quantifying chronic heart failure severity in children. *J Pediatr*. 2001; 13(5):644-8.
9. Ross RD. The Ross Classification for Heart Failure in Children After 25 Years: A review and an age-Stratified revision. *Pediatr Cardiol*. 2012; 33:1295-1300.
10. Hunt AS, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, *et al*. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of the heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:e1-90.
11. Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E, Mahony L, Canter C, Colan S, *et al*. J International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23:1313-1333.

12. Kantor PF, Mertens LL. Heart failure in children. Part I: clinical evaluation, diagnostic testing, and initial medical management. *Eur J Pediatr*. 2010; 169:269-279.
13. Kantor PF, Mertens LL. Heart failure in children. Part II: Current maintenance therapy and therapeutic. *Eur J Pediatr*. 2010; 169:269-279.
14. Kantor PF, Lougheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, *et al*. Children's Heart Failure Study Group. Presentation, diagnosis and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*. 2013; 29(12):1535-52.
15. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977; 33:159-174.
16. Rupp S, Apitz C, Tholen L, Latus H, Ostermayer SH, Schmidt D, *et al*. Upgraded heart failure therapy leads to an improved outcome of dilated cardiomyopathy in infants and toddlers. *Cardiology in the Young*. 2015; 25:1300-1305.
17. Rossano JW, Shaddy RE. Update on pharmacological heart failure therapies in children. Do adult medications work in children and if not, why not? *Circulation*. 2014; 129:607-612.
18. Friedman RA, Moak JP, Garson Jr A. Clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy in children. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 18:152-156.
19. Myamoto SD, Stauffer BL, Nakato S, Sobus R, Nunley K, Nelson P, *et al*. Beta-adrenergic adaptation in paediatric idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014; 35:33-41.
20. Alexander PM, Daubeney PE, Nugent AW, Lee KJ, Turner C, Colan SD, *et al*. Long-term outcomes of dilated cardiomyopathy diagnosed during childhood: results from a national population-based study of childhood cardiomyopathy. *Circulation*. 2013; 128(18):2039-46.

7 ARTIGO ORIGINAL 2 - EVOLUÇÃO DE CARDIOMIOPATIA DILATADA APÓS EVENTO INICIAL DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: PROGNÓSTICO E MODELO DE AVALIAÇÃO DE RISCO

INTRODUÇÃO

As cardiomiopatias compreendem um grupo heterogêneo de doenças que afetam o músculo cardíaco e correspondem a indicação mais comum para transplante cardíaco pediátrico, com taxas de indicação de 41% nos pacientes menores de um ano de idade e 65% na faixa de 11 a 17 anos, notando-se aumento crescente da indicação nas últimas três décadas^{1,2,3}. As sobrevidas relatadas após o transplante nos grandes centros são de 94% em um mês e 98% em um ano⁴, 82% em cinco anos e 72% em 10 anos⁵.

A cardiomiopatia dilatada (CMD) é a causa mais comum de CM na infância e a insuficiência cardíaca (IC) é a principal apresentação da doença. A etiologia é variada, incluindo as miocardites, medicamentos, doenças genéticas, metabólicas, neuromusculares, embora cerca de 60 a 70% tenham causa idiopática⁶. Crianças e adolescentes com CMD cuja apresentação inicial da doença é a IC têm mais morbimortalidade e aqueles que necessitam de internação em unidades de terapia intensiva (UTI) devido à gravidade da IC possuem mais chances de evoluir para óbito ou ter indicação de transplante cardíaco^{7,8}.

Na atualidade, o acesso a medicações e acompanhamento especializado possibilitou a estabilização clínica e mais sobrevida desses pacientes, apesar de o prognóstico ainda ser ruim e uma parte deles poder evoluir sem resposta ao tratamento farmacológico e necessitar de terapia de substituição cardíaca. O aumento da sobrevida global em crianças com CMD em listagem para transplante e após a realização deste se deve à melhora na avaliação do risco e na condução da IC, mas principalmente à utilização de dispositivos de assistência circulatória mecânica (DACM) como ponte para o transplante. Essa intervenção proporciona redução das comorbidades como a disfunção renal, a desnutrição e as relacionadas à ventilação mecânica, com consequente melhora prognóstica⁹. Entretanto, essa não é a realidade da maioria dos países. Tanto o transplante

cardíaco quanto os DACMs são de alto custo e requerem centros especializados. Dessa forma, são muito úteis estudos que visem a identificar fatores determinantes de não resposta ao tratamento farmacológico.

Nas últimas décadas, vários estudos têm relacionado dados clínicos e exames complementares para prever a evolução da CMD e, assim, reduzir a frequência de mortes prematuras. No entanto, os dados ainda não são conclusivos. As experiências mais consistentes são as relatadas nos estudos referentes à população adulta, inclusive com modelos prognósticos que incluem parâmetros clínicos, laboratoriais e Doppler ecocardiográficos. A possibilidade de escores simples que estimem a probabilidade de má-evolução pode ajudar na estratificação de risco de crianças e adolescentes com CMD e possibilitar o encaminhamento mais precoce para centros especializados.

OBJETIVO

Avaliar os fatores clínicos, laboratoriais, radiológicos e Doppler ecocardiográficos associados ao evento final, definido como óbito ou transplante cardíaco, numa população de crianças e adolescentes com diagnóstico de cardiomiopatia dilatada após apresentação inicial de insuficiência cardíaca aguda. A partir desses dados, pretende-se estabelecer um modelo de avaliação de risco associado ao evento final a ser aplicado de forma acessível entre os pacientes em acompanhamento ambulatorial.

MÉTODOS

Trata-se de estudo observacional, longitudinal conduzido em unidade ambulatorial, que constou de uma fase retrospectiva e outra prospectiva. A fase retrospectiva incluiu pacientes já em tratamento pela mesma equipe desde 1999 e a fase prospectiva incluiu os pacientes admitidos no serviço no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015.

Foram incluídos crianças e adolescentes com idades de zero a 18 anos e que tiveram alta da UTI após diagnóstico de CMD cuja manifestação inicial foi IC aguda descompensada classificada como classe funcional III ou IV (NYHA)¹⁰. Esses pacientes foram tratados segundo protocolo padrão de tratamento da IC crônica baseado na literatura¹¹⁻¹⁵. Foram excluídos os pacientes com cardiopatias congênitas estruturais, hipertensão pulmonar primária e aqueles nos quais a

disfunção miocárdica pudesse ser explicada por sepse, arritmias primárias, doenças neuromusculares, valvopatias ou por processos isquêmicos como asfixia neonatal ou parada cardiorrespiratória.

Além da avaliação clínica, foram realizados exames laboratoriais e de imagens para determinação da etiologia. Outras clínicas de especialidades foram acionadas quando necessário. Miocardite foi definida como provável etiologia, de acordo com critérios já apresentados por outros autores^{7,8,16}, como febre, alterações laboratoriais, aumento da creatinina fosfoquinase e de troponinas, anormalidades eletrocardiográficas como baixa voltagem dos complexos QRS e alterações da condução, uma vez que o diagnóstico definitivo não foi possível devido à inviabilidade de realização de biópsia endomiocárdica.

Após pelo menos seis meses de tratamento completo da IC realizou-se nova avaliação dos dados clínicos, laboratoriais e Doppler ecocardiográficos. Esses dados foram relacionados à evolução clínica e Doppler ecocardiográfica em relação ao evento final. A partir da análise dos resultados, foi construído um modelo de avaliação de risco, incluindo pelo menos um item de cada avaliação (clínica, radiográfica, eletrocardiográfica, bioquímica e Doppler ecocardiográfica). O resultado de cada item avaliado foi pontuado de zero a dois de acordo com a positividade para o paciente avaliado. A pontuação final poderia variar de zero a vinte. Este modelo foi denominado MAR-CMD. A probabilidade de ocorrência do evento final foi avaliada de acordo com a pontuação total de cada paciente no MAR-CMD.

Análise estatística

Para a análise dos dados foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versão 14.0. Os resultados foram expressos em números e proporção, em se tratando de variáveis categóricas, e em medidas de tendência central (média ou mediana) e de dispersão para as variáveis contínuas. O teste de Mann-Whitney e o teste do qui-quadrado ou de Fisher, quando apropriado, foram utilizados para comparar as diferenças das variáveis contínuas e categóricas, respectivamente. Para a análise multivariada por *Stepwise*, foram utilizadas as variáveis com $p \leq 0,10$. Foi aplicada a curva de operação característica (ROC) para se avaliar a sensibilidade e especificidade de variáveis com significância estatística quanto à evolução para óbito e transplante cardíaco.

Foi realizada a análise da ocorrência de eventos (óbito e transplante cardíaco) por meio da curva de Kaplan-Meier, aplicando-se o teste de *log-rank* para comparar as curvas.

Para a construção do modelo prognóstico foram selecionadas variáveis com significância estatística obtidas nas análises univariada e multivariada e que representassem os diversos âmbitos da avaliação do paciente. Incluiu-se dados da avaliação clínica, de exames bioquímicos, da eletrocardiografia, da radiografia do tórax e da Doppler ecocardiografia. As variáveis contínuas foram transformadas em binárias de acordo com pontos de corte obtidos por sucessivas curvas ROC, obtendo-se os melhores pontos de sensibilidade e especificidade. Foi atribuído valor de pontos de zero a dois para cada parâmetro analisado. O escore final de pontos foi calculado para cada paciente e foram construídas curva ROC para escolha do melhor ponto de corte e categorização do risco em baixo, médio e alto. Curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier foram construídas em relação ao evento de óbito ou transplante para as três faixas de risco e comparadas pelo teste de *log-rank*. Foi fixado em valor $\leq 0,05$ o nível de rejeição da hipótese de nulidade.

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais – COEP/UFMG (CAAE 11280413300005149).

RESULTADOS

Características gerais da população

O estudo incluiu 57 indivíduos acompanhados pelo período de seis meses a 17,4 anos, média de 64 ± 50 meses, sendo que 13 já estavam em acompanhamento desde 1999 e 44 foram incluídos prospectivamente. A média de idade à apresentação da doença foi de 48 meses, mediana de 16 meses, variando de um mês a 16,7 anos. Ao final do estudo a idade da população variou de 15 meses a 27,9 anos, média de 9,5 anos. A média da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) à admissão na UTI foi de $35,5 \pm 9,8$ (mediana de 35%) e a da percentagem de encurtamento foi de $17,6 \pm 5,1$ (mediana de 18%). A

Tabela 1 demonstra os dados clínicos e demográficos e a Tabela 2 as etiologias associadas à CMD. Observou-se que a maior proporção de pacientes apresentou a faixa etária menor que dois anos de idade (57%) e esteve associada à miocardite (Gráfico 1).

TABELA 1 - Características clínicas e demográficas dos pacientes com cardiomiopatia dilatada à internação inicial

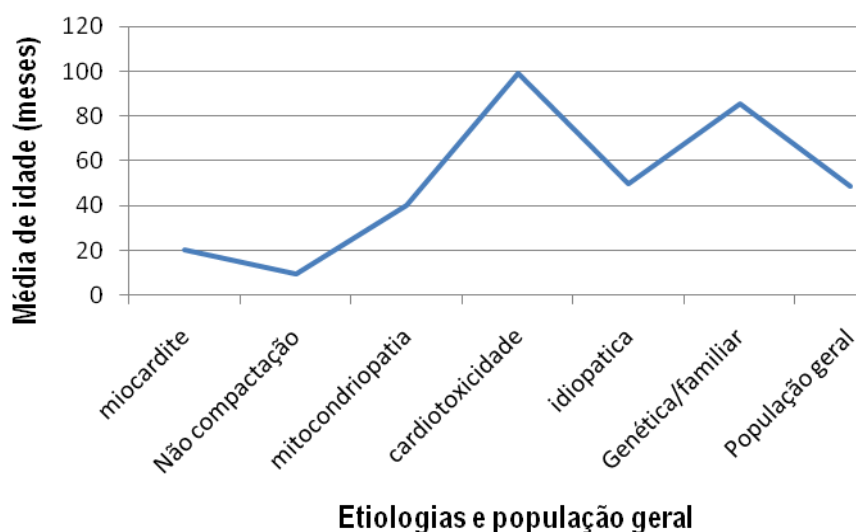
Características	Pacientes	
	N	%
Gênero feminino	34	60
Cor/etnia		
Branca	6	10,5
Não branca	51	89,5
Classificação gravidade (NYHA)		
Classe funcional III	35	61,4
Classe funcional IV	22	38,6
Sintomas que motivaram internação		
Dificuldade respiratória	50	88
Dor torácica	3	5,3
Infecção pulmonar	46	80,7
Sintomas gastrointestinais	3	5,3
Síncope	1	1,6
Uso de inotrópicos	44	84,2
Ventilação mecânica	27	77,2
Choque cardiogênico	21	52,6

NYHA: *New York Heart Association*, N: número de pacientes

TABELA 2 - Etiologias associadas à cardiomiopatia dilatada nos pacientes que sobreviveram à apresentação inicial de insuficiência cardíaca descompensada

Diagnóstico etiológico	Pacientes	
	N	%
Miocardite provável	17	30
Idiopática	12	21
Induzida por antracíclicos	12	21
Familiar e síndromes genéticas	6	10
Não compactação do ventrículo esquerdo	5	9
Erros inatos do metabolismo	5	9
TOTAL	57	100%

GRÁFICO 1 - Distribuição das etiologias da cardiomiopatia dilatada de acordo com as médias de idade dos pacientes à apresentação da doença



Análises da evolução e sobrevida

Observou-se melhora clínica em 30 pacientes (52,6%). Destes, que evoluíram para classe funcional I (NYHA), metade deles teve normalização dos diâmetros das câmaras cardíacas e da função sistólica do ventrículo esquerdo e a outra metade persistiu com medidas Doppler ecocardiográficas limítrofes considerando-se os valores de referência para a idade¹⁷. Dos 27 (47,4%) pacientes que persistiram com IC crônica, 16 (28,1%) evoluíram para óbito ou necessitaram de transplante. Não houve diferenças entre as idades de apresentação da doença e o desfecho final (Tabela 3).

TABELA 3 - Discriminação da evolução das crianças e adolescentes com cardiomiopatia dilatada em relação às faixas de idade à apresentação da doença

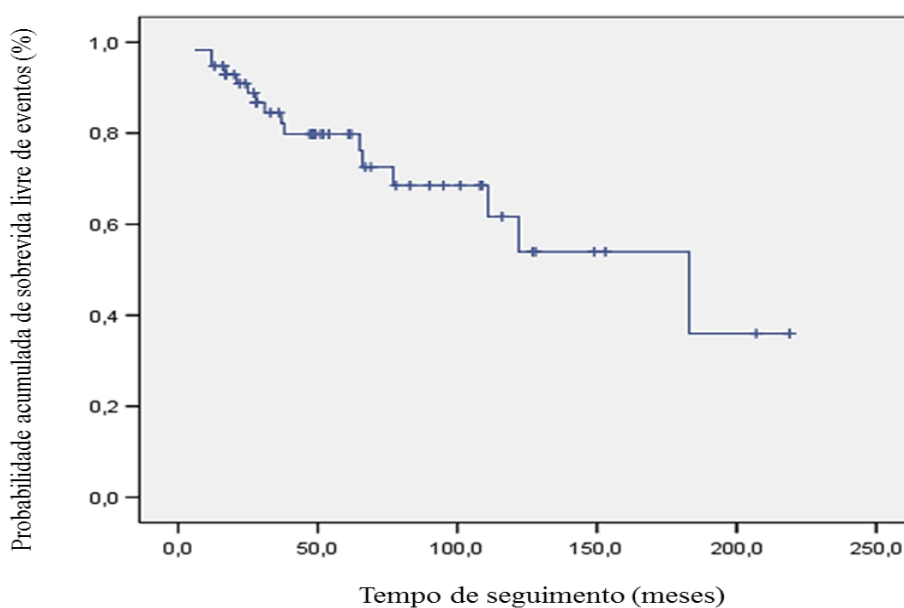
Desfecho	Faixa de idade de início da cardiomiopatia (meses)						Total	
	≤ 6	7 a 12	13 a 24	25 a 60	60 a 120	≥121	N	%
FEVE ≥55%	6	2	2	1	3	1	15	26,3
FEVE 50 a 54	6	0	1	2	2	4	15	26,3
FEVE 41 a 49	1	1	0	0	0	1	3	5,3
FEVE 36 a 40	3	0	0	0	1	0	4	7,0
FEVE ≤ 35%	1	1	1	1	0	0	4	7,0
Transplante	0	2	1	1	2	1	7	12,3
Óbito	1	3	0	1	3	1	9	15,8
Total	18	9	5	6	11	8	57	100

FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, N: número de pacientes.

O presente estudo por intermédio da análise da curva de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier encontrou taxas de sobrevida livre de óbito ou transplante, na população estudada, de 94,7, 76,2 e 54,0%, respectivamente, em um, cinco e 10 anos (Figura 1).

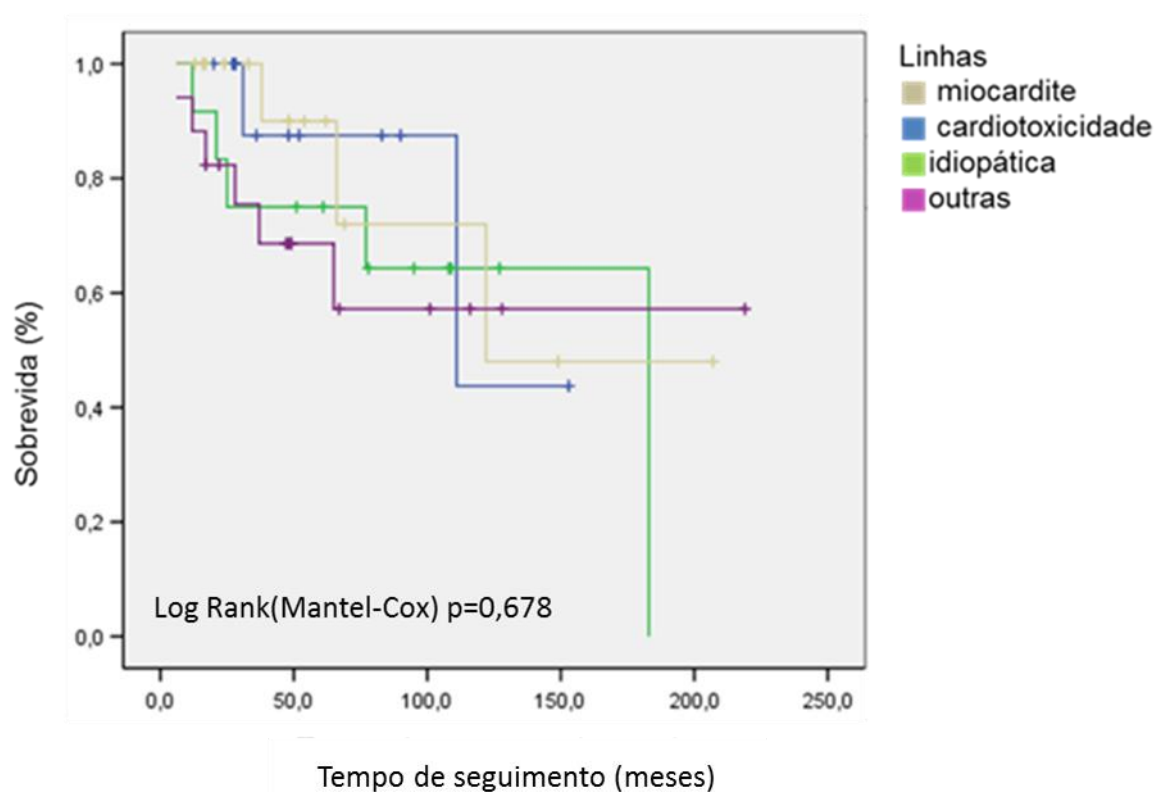
A taxa de mortalidade ao final do estudo foi de 15,8%. A análise das curvas de Kaplan-Meier por meio do teste de long-*rank* não mostrou diferenças em relação às etiologias, gênero ou faixa de idade (Figuras 2 e 3).

FIGURA 1 - Curva de Kaplan-Meier para a probabilidade de óbito ou transplante cardíaco nas crianças e adolescentes com cardiomiopatia dilatada que tiveram apresentação inicial de insuficiência cardíaca descompensada



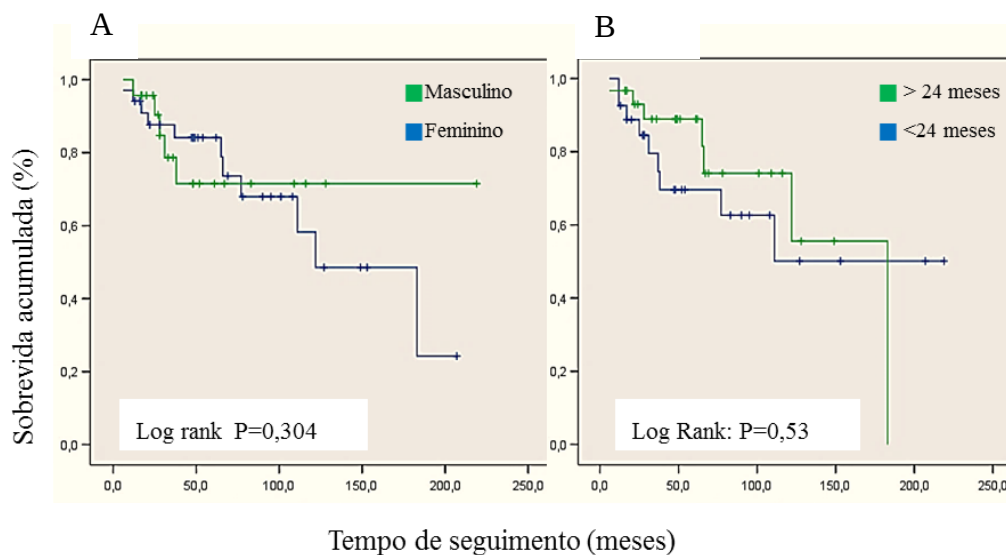
Tempo(meses)	6	12	18	24	36	48	60	100	120
Número acumulado de pacientes com eventos	1	3	4	5	8	10	10	13	16
Porcentagem acumulada de sobrevida (%)	98,2	94,7	92,9	91,2	85,9	82,4	76,2	61,7	54,0

FIGURA 2 - Curva de Kaplan-Meier para ocorrência de óbito ou transplante em relação às principais etiologias determinadas para a cardiomiopatia dilatada



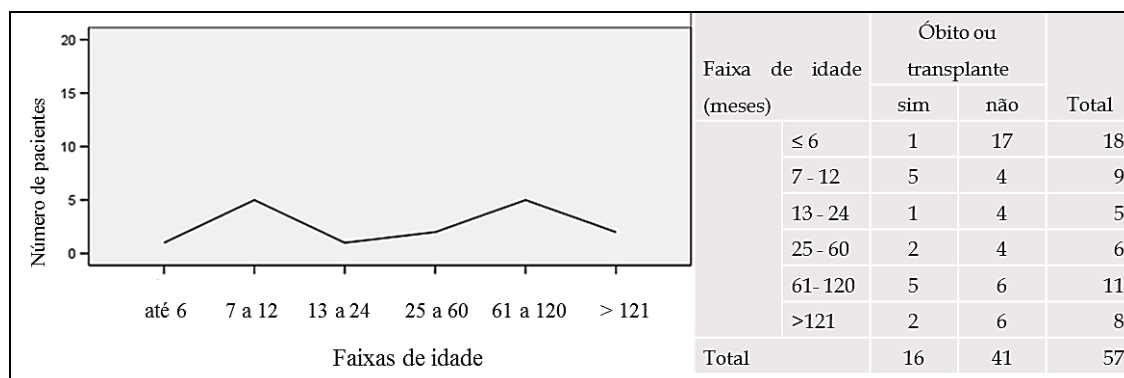
Etiologias	Época em que ocorreu o evento (meses)						Sobrevida acumulada (%)						Número eventos e % por etiologia
							por meses (m)						
							6 m	12 m	48 m	60 m	120 m	>121 m	
Miocardite	38	66	122				100	100	90	72	72	48	3/17 (17,6%)
Cardiotoxicidade	31	111					100	100	100	100	94	44	2/12 (16,7%)
Idiopática	12	21	25	77	183		92	83	75	75	64	64	5/12 (41,7%)
Outras	6	12	17	28	37	65	82	82	69	57	57	57	6/16 (37,5%)

FIGURA 3 - Curva de Kaplan-Meier para ocorrência de óbito ou transplante cardíaco em relação ao gênero (A) e à faixa etária (B)



A idade dos eventos variou de 14 meses a 16,4 anos, média de 102 meses, mediana de 115 meses, havendo distribuição bimodal, com pico entre sete e 12 meses e outro em 61 a 120 meses, como pode ser visto no Gráfico 2.

GRÁFICO 2 - Evolução das crianças e adolescentes com cardiomiopatia dilatada para óbito ou transplante cardíaco de acordo com a faixa etária na época do evento



Análise univariada e multivariada dos fatores prognósticos

Os dados clínicos, laboratoriais e de exames complementares foram submetidos à análise univariada de acordo com a ocorrência nos dois grupos, sendo o Grupo I de boa evolução (sem evento) e o Grupo II de má-evolução (presença do evento de óbito ou transplante cardíaco) e estão demonstrados na Tabela 4.

Todas as variáveis descritas na Tabela 4 foram utilizadas na análise multivariada, exceto idade de início da doença, gênero e as variáveis eletrocardiográficas. Os fatores prognósticos independentes relacionados ao evento final identificados no presente estudo foram o índice de massa corporal abaixo do z score menos três para a idade, a classificação por pontos na escala de Ross versão 2012 maior que 10 e o aumento dos níveis séricos de bilirrubinas igual ou maior que duas vezes o normal. Todos foram medidos após a terapêutica completa da IC. Os dados podem ser vistos na Tabela 5.

TABELA 4 - Análise univariada das características clínicas, laboratoriais e de exames complementares dos pacientes com boa evolução (sem eventos) e dos que evoluíram para óbito ou transplante (com eventos)

Variáveis	Valores das médias		Valor-p
	Grupo I (sem eventos)	Grupo II (óbito/transplante)	
Clínicas			
Idade início (média)	47,2 meses	52,9 meses	0,257
Gênero feminino (N/%)	23/	11/	0,239
Ross 2012 ao diagnóstico (média de pontos)	13,8	16,9	0,051
Ross 2012 após o tratamento	1,8	16,9	<0,001
The NYUPHFI Heart (média de pontos)	14,9	18,9	<0,001
The NYUPHFI Heart (média de pontos)	3,6	13,4	<0,001
Furosemida após 6 meses tratamento (N/%)	2	14	<0,001
Reinternação primeiro ano (N/%)	33	14	<0,001
Peso (média do z escore)	0,32	-1,78	0,001
IMC (média do z escore)	0,50	-2,10	0,001
Laboratoriais ao final do tratamento			
Leucócitos global (média)	8162	10802	0,073
Linfócitos (média)	3379	2514	0,018
Plaquetas(média)	350.011	213.733	0,003
Razão neutrófilos/linfócitos (média)	1,86	5,85	0,011
Razão plaquetas/linfócitos (média)	103,86	119,64	0,390
Sódio (média)	138	134	0,003
Ácido úrico (média)	3,7	7,8	<0,001
Creatinina (média)	0,47	0,84	0,004
Bilirrubinas (média)	0,43	1,30	<0,001
Transaminases AST/ALT (média)	43,9/43,8	184/158	<0,001
Peptídeo natriurético tipo B (média)	138,7	2941	<0,001
Radiológicas ao final do tratamento			
ICT (média)	0,54	0,60	0,004
Eletrocardiográficas ao final do tratamento			
Sobrecargas de câmaras esquerdas (N/%)	38	14	0,21
Sobrecarga biventricular (N/%)	2	3	0,33
Doppler ecocardiográficas			
FEVE ao diagnóstico (média em %)	37,0	31,1	0,019
FEVE após o tratamento (média em %)	54,0	26,7	<0,001
DDVE ao diagnóstico(z escore- média - mm)	3,73	4,74	0,017
DDVE após tratamento (z escore média- mm)	1,80	5,45	<0,001
DSVE ao diagnóstico(z escore média - mm)	4,21	5,92	0,002
DSVE após tratamento (z escore média - mm)	2,56	6,41	<0,001
RM moderada/grave ao diagnóstico (N)	8	14	<0,001
RM moderada/grave após o tratamento (N)	2	15	<0,001
PSAP após o tratamento (média mmHg)	22,2	42,8	<0,001
Volume AE após o tratamento (média m/m ²)	20,8	71,9	<0,001
Índice parede /VEd após tratamento (média)	0,11	0,21	0,019

AE: átrio esquerdo, FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, AST: aspartato aminotransferase, ALT: alanina aminotransferase, ICT: índice cardiotorácico, DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo, RM: regurgitação mitral, IMC: índice de massa corporal, PSAP: pressão sistólica da artéria pulmonar, The NYUPHFI Heart: The New York University Pediatric Heart Failure Index, VEd: ventrículo esquerdo na diástole, N: número de pacientes

TABELA 5 - Análise multivariada mostrando os preditores independentes de morte ou transplante cardíaco em crianças e adolescentes com cardiomiopatia dilatada

Variáveis	Risco relativo	Intervalo Confiança 95%		Valor-p
		Inferior	Superior	
Ross versão 2012 (> 10 pontos)	2,4	0,053	0,270	<0,0001
Índice massa corporal (z escore < -3)	2,0	0,002	0,759	0,026
Bilirrubinas (≥ 2 vezes valor normal)	3,0	0,056	0,316	0,004

Proposta de modelo de avaliação de risco quanto à evolução da cardiomiopatia dilatada (MAR-CMD)

Os resultados da análise de sobrevida e de prognóstico foram a base para a escolha de um grupo de variáveis para a representação do estado do paciente em diversos aspectos funcionais. Assim, foram incluídos dados clínicos, laboratoriais e de exames complementares. A escolha também foi baseada na facilidade de obtenção dos resultados, sua verificação e interpretação pelo clínico durante o atendimento do paciente (Tabela 6).

TABELA 6 - Caracterização das variáveis usadas no modelo de avaliação de risco

Variáveis	Valor-p	Risco relativo	Intervalo Confiança 95%	
			Inferior	Superior
Dependência furosemida	<0,0001	3,6	1,69	7,67
Reinternações	<0,0001	2,3	1,39	3,64
Índice massa corporal ≤ -3 (z escore)	0,032	2,1	0,84	5,12
Índice cardiotorácico $\geq 0,65$	0,019	2,2	0,44	11,09
Sobrecarga ventricular biventricular	<0,0001	1,2	0,58	2,54
Creatinina ≥ 2 vezes valor referência	0,032	3,0	0,88	96,70
Bilirrubina ou transaminases ≥ 2 x valor referência	<0,0001	5,7	1,60	20,70
Peptídeo natriurético tipo B >600 pg/ml	<0,0001	5,8	1,61	20,70
Fração de ejeção do VE < 35%	<0,0001	4,3	1,79	10,16
VE diástole $\geq +5$ (z escore)	<0,0001	2,7	1,04	7,02
VE sístole $\geq +5$ (z escore)	<0,0001	3,3	1,57	7,04
RM moderada/grave	<0,0001	2,8	1,62	4,90

RM: regurgitação mitral; VE: ventrículo esquerdo.

A partir dessa escolha, cada variável foi pontuada de zero a dois de acordo com a positividade do achado e a pontuação somada para cada paciente. O modelo proposto está retratado na Tabela 7.

TABELA 7 - Modelo de avaliação de risco para crianças e adolescentes com cardiomiopatia dilatada (MAR-CMD) após tratamento completo da insuficiência cardíaca crônica (pontuação mínima de zero e máxima de 20)

Avaliação dos dados evolutivos	Pontuação		
	0	1	2
Clínicos			
Classe funcional (NYHA, Ross 1992 ou Ross 2012)	I	II	III ou IV
Índice de massa corpórea (z escore)	>-2	-2 a -2,9	≤ -3
Necessidade persistente diurético ou digoxina	-	-	Sim
Bioquímicos			
Peptídeo natriurético tipo B	<100	101 a 599	≥600
Transaminases ou bilirrubinas	normal	Até 1,9xVR	>2xVR
Creatinina sérica	normal	Até 1,9xVR	>2xVR
Eletrocardiográficos			
Sobrecargas ventriculares	ausentes	esquerdas	biventricular
Radiográficos			
Medidas da área cardíaca	<0,50	0,55 a 0,64	≥0,65
ICT à radiografia do tórax ou z escore do VEd ao Eco	(<0,55 se lactentes) <+2	+2 a +4,9	≥+5,0
Doppler ecocardiográficos			
Fração de ejeção do VE (%)	≥55	54 a 36	≤35
Regurgitação mitral (grau)	Ausente/leve	Moderada	Grave

ICT: índice cardiotorácico; NYHA: *New York Heart Association*; VE: ventrículo esquerdo; VEd: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; VR: valor de referência para a idade.

Esse modelo de avaliação de risco foi testado por meio da construção da curva ROC para os pontos de corte relacionados à probabilidade de evolução para óbito ou transplante. Foram definidas três faixas de risco, sendo baixo para a pontuação de zero a cinco, intermediário para seis a 14 pontos e elevado para igual ou maior que 15 pontos (área sob a curva 94%, $p < 0,001$, IC 95% 0,89-0,99). Todos os pacientes com risco elevado (igual ou maior que 15 pontos) manifestaram o evento pesquisado. Observou-se que nessa faixa de risco elevado estavam todos os pacientes considerados pela equipe médica como em IC terminal. Os achados em cada grupo e as análises estatísticas estão sumarizados na Tabela 8.

Calculou-se a faixa prognóstica que possibilitasse a intervenção precoce e encaminhamento para algum centro especializado. A pontuação maior ou igual a 10 foi considerada faixa de alerta, sendo o risco relativo de 13,3 vezes de eventos nesses pacientes em relação àqueles com pontuação menor que 10. Para essa faixa, em relação à ocorrência de óbito ou transplante a sensibilidade foi de 81,3%, a especificidade foi 97,5%, o valor preditivo positivo 92,9%, o valor

preditivo negativo de 93,0%, a razão de verossimilhança positiva 32,5 e a acurácia 93%.

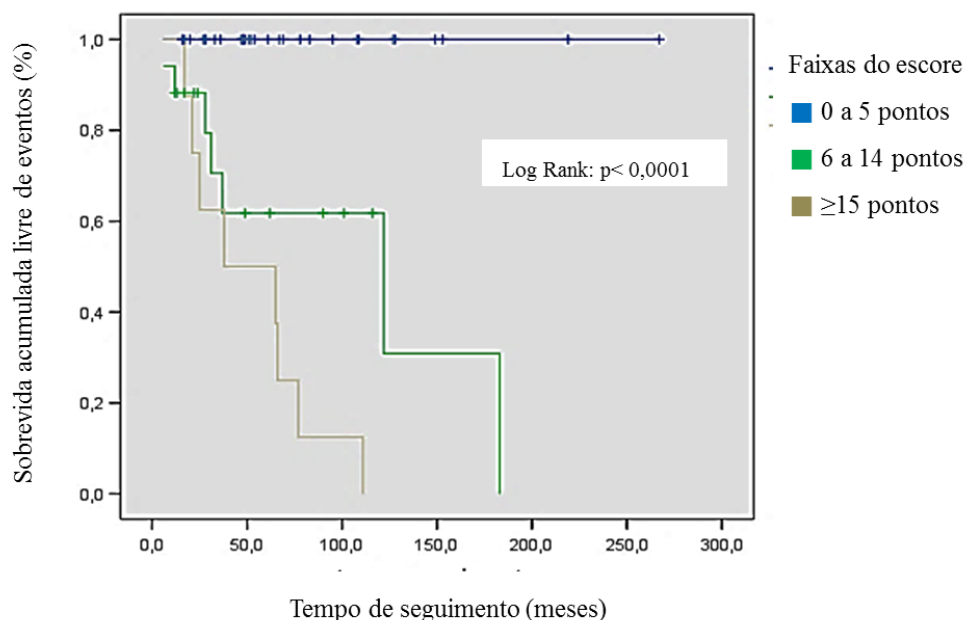
TABELA 8 - Dados clínicos, laboratoriais e de exames complementares de acordo com cada faixa do modelo de avaliação de risco MAR-CMD para crianças e adolescentes com cardiomiopatia dilatada

Variáveis	Faixas de pontuação			Valor-p
	0 a 5	6 a 14	≥15	
Número de pacientes	32	17	8	
Gênero				
Feminino	17	11	6	0,61
Masculino	15	6	2	
Idade ao diagnóstico (média, meses)	50,5±59,7	42,9±52,1	53±50,8	0,414
Idade ao final estudo (média, meses)	124,9±83,9	97,4±66,6	106,0±60,3	0,56
Ross 2012 (pontuação, média)	3,2±0,4	6,5±4,2	12,5±1,6	0,001
Índice cardiotorácico (média)	0,53±0,1	0,59±0,4	0,60±0,04	0,354
Creatinina (média, mg/dL)	0,49±0,2	0,54±0,3	0,97±0,6	0,027
Bilirrubinas (média, mg/dL)	0,42±0,3	0,73±0,5	1,4±0,6	0,007
BNP (média, pg/mL)	26,0±5,0	665,7±963,4	4411,5±6200	0,003
Índice de massa corporal (média z)	0,69±1,6	-0,6±2,8	-2,7±3,2	0,145
Fração de ejeção do VE (média, %)	58,2±8,4	35,9±12,1	24,7±7,2	0,011
Diâmetro diastólico VE (média, z)	1,2±0,6	4,3±0,8	5,2±1,2	0,122
Diâmetro sistólico VE (média z)	1,9±0,9	5,2±1,6	6,7±1,1	0,011

BNP: peptídeo natriurético tipo B, VE: ventrículo esquerdo, z: z score

As curvas para análise da sobrevida (Figura 4) construídas para pesquisa da ocorrência dos eventos de óbito ou transplante cardíaco em relação às faixas de risco determinadas pela pontuação no modelo proposto foram avaliadas pelo teste de long-*rank* (Mantel-Cox) e houve diferença com significância estatística ($p < 0,0001$).

FIGURA 4 - Curva de Kaplan-Meier para ocorrência de eventos nas faixas de risco do modelo de avaliação proposto (MAR-MCD) em crianças e adolescentes com cardiomiopatia dilatada e em tratamento de insuficiência cardíaca



DISCUSSÃO

A principal peculiaridade do presente estudo em relação aos precedentes, é que, além da inclusão apenas de pacientes inicialmente graves, a avaliação dos fatores de risco associados à terapêutica de IC crônica foi considerada após seis meses da sua otimização. O prognóstico avaliado tendo em vista apenas os dados da apresentação inicial da doença, sem a instituição completa das medicações, pode não refletir a real evolução da CMD. Os dados de exames usados na análise de sobrevida foram os realizados após a terapêutica completamente instalada, dando a oportunidade de correção de distúrbios transitórios. A maioria dos estudos prognósticos descritos na literatura incluiu dados da admissão do paciente. Observou-se durante, a condução prospectiva desta população, que muitas alterações laboratoriais e de medidas Doppler ecocardiográficas podem ser transitórias e relacionadas aos fenômenos da fase aguda de descompensação. No entanto, apurou-se também que um grupo de pacientes, mesmo após a terapêutica completa, não normalizou dados clínicos, laboratoriais e Doppler ecocardiográficos e essas informações puderam ser úteis

para a formulação do MAR-CMD e decisão de encaminhá-los para avaliação de terapia de substituição do órgão.

Sabe-se que pode ocorrer recuperação após quadro de IC grave com disfunção ventricular importante, mas crianças com sintomas de CMD com IC ao diagnóstico têm quatro vezes mais chance de evoluir para óbito ou necessidade de transplante cardíaco no primeiro ano após diagnóstico quando comparadas com o grupo que não teve¹⁶. Apreendeu-se que nessa população houve eventos (óbito ou transplante) em 28,1%, recuperação total ou parcial em 52,6% e persistência de cardiopatia crônica em 19,3%. No presente estudo a taxa de óbito ou transplante foi menor do que o esperado para esse perfil de gravidade. A explicação provável é o fato de terem sido acompanhados sistematicamente visando à rápida potencialização da terapêutica farmacológica.

A taxa de mortalidade geral para os quadros de CMD, tomando-se por base a análise de 26 artigos, foi de 33%, variando entre 5 e 72%. Encontraram-se taxas de óbito de 15,8% e a taxa de transplantados foi de 12,3%. Dados de estudo brasileiro relataram taxas de 23,7% de óbito, 35,8% de manutenção de IC crônica e 40,5% de pacientes com recuperação plena¹⁸. Importante estudo sobre sobrevivência em crianças com CMD, *Pediatric Cardiomyopathy Registry (PCMR)*¹⁶, acusou sobrevida de 87% em um ano, 83% em dois anos, 77% em cinco anos e 70% em 10 anos. Outros autores relataram taxas de sobrevivência livre de transplante muito semelhantes entre eles, com variações de 69 a 72% em um ano e de 54 a 63% em cinco anos^{19,20}.

O presente trabalho detectou taxas de sobrevida livre de óbito ou transplante de 94,7, 91,2, 76,2 e 54%, respectivamente, em um, dois, cinco e 10 anos. Nota-se que foram maiores que os estudos relacionados, principalmente nos dois primeiros anos, mas com queda progressiva até valores baixos aos 10 anos. A provável explicação para as elevadas taxas até cinco anos de acompanhamento está no fato de terem sido incluídos apenas sobreviventes do quadro agudo e todos os sobreviventes terem recebido tratamento homogêneo para IC, o que retardou a evolução natural da doença.

Pacientes classificados como miocardite fulminante, quando sobrevivem, tendem a ter bom desfecho, a despeito da gravidade inicial¹⁶. Os mesmos autores observaram pior prognóstico para a CMD idiopática em relação à miocardite. Na presente pesquisa não se constatou associação da recuperação com a miocardite

ou pior evolução associada à etiologia idiopática. A idade na apresentação também não influenciou na sobrevida da série estudada, em concordância com outros autores²¹⁻²⁴.

Os fatores prognósticos independentes relacionados ao evento final encontrados no presente estudo foram o índice de massa corporal abaixo do z escore menos três para a idade, a classificação por pontos na escala de Ross versão 2012 igual ou maior que 10 e o aumento dos níveis séricos de bilirrubinas igual ou maior que o dobro do valor normal.

Não foram encontradas publicações que tenham relacionado o uso da pontuação em escalas de gravidade ao prognóstico em pacientes com CMD. A escala mais utilizada há décadas tanto em crianças quanto em adultos é a NYHA. A grande dificuldade do seu uso em crianças é a variedade de apresentação da IC de acordo com a faixa etária. Este estudo utilizou , além da classificação funcional da NYHA, outras escalas que possibilitaram pontuações por sinais e sintomas, Ross versão 2012 e a *The NYUPHFI Heart* e comprovou que foram importantes no seguimento evolutivo.

A base teórica para utilização de marcadores de função hepática está na congestão crônica deste órgão, o que acarreta anormalidades da função que pode ser medida por exames laboratoriais. Ainda não há estudos que correlacionem as alterações laboratoriais da função hepática e o prognóstico em crianças com IC. Nos últimos anos aumentaram-se as pesquisas neste campo em relação à população adulta com IC. A aplicação do escore *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) em pacientes adultos em tratamento ambulatorial de IC crônica revelou resultados satisfatórios em relação ao acompanhamento, estabelecimento do prognóstico e tomada de decisão quanto ao transplante cardíaco²⁵. O escore de MELD é usado por hepatologistas para avaliação do grau de disfunção hepática e na indicação do transplante de fígado. São usados os resultados das dosagens séricas de creatinina, bilirrubinas e *International Normalized Ratio* (RNI). Existe variação desse escore que inclui a dosagem de sódio, especialmente para aqueles pacientes que estão anticoagulados.

Quanto à desnutrição, quadros de caquexia em pacientes com IC terminal é um fenômeno muito comum na prática clínica. Parece relacionar-se à duração e intensidade dos sintomas de IC. Nossa pesquisa encontrou correlação do Z-escore do índice de massa corporal com a evolução para óbito ou transplante,

provavelmente por indicar mais gravidade da IC. Semelhantemente, outro trabalho reportou, em sua coorte de crianças, que a desnutrição na apresentação não influenciou o óbito ($p=0,10$), porém a desnutrição evolutiva foi marcadora de óbito ($p=0,02$) (Risco Relativo = 3,21; IC95 = 1,04-9,95) e a média do percentil de peso e do índice z foi superior nos sobreviventes ($p<0,0001$)²⁶. O impacto do IMC sobre a mortalidade pós-transplante cardíaco mostrou que o IMC não teve impacto na lista de espera ou na mortalidade em cinco anos. No entanto, quando estratificada por diagnóstico, o IMC acima de 95% ou inferior a 1% foi fator de risco independente para mortalidade na lista de espera para transplante de pacientes com CMD, mas não foram para os com cardiopatia congênita²⁷.

Quanto aos parâmetros Doppler ecocardiográficos, nossos achados foram semelhantes aos de outros autores em relação a FEVE, diâmetros sistólicos e diastólicos do VE, pressão sistólica na artéria pulmonar e volume do átrio esquerdo^{18,28,29}, mas com a diferença de que no presente estudo foram considerados os valores após o tratamento completo. Achados semelhantes foram relatados ressaltando a regurgitação mitral moderada ou grave tanto pela análise univariada e pelo método de Kaplan-Meier com teste de log-rank ($p=0,0118$), quanto pela análise multivariada de regressão pelo método de Cox ($p<0,0001$) como preditor de evolução para o óbito³⁰.

A CMD em crianças e adolescentes é uma condição clínica grave e com alta frequência de evolução com IC progressiva. Requer tratamento especializado e a não resposta farmacológica pode ser indicativo de necessidade de transplante cardíaco. A avaliação por meio de modelos que estimem a gravidade permite estratificar o risco quanto à evolução. Assim, pacientes com risco elevado podem ser acompanhados com mais rigor, tendo a terapêutica potencializada mais rapidamente e, quando pertinente, encaminhados para avaliação de substituição do órgão. Porém, estudos com esse propósito são escassos. A maioria dos autores avaliam agrupamento de fatores prognósticos e sua relação de risco para ocorrência do evento^{7,16,18,19}. Este estudo é pioneiro ao propor um modelo de avaliação prognóstica de fácil execução, por meio de pontuações e que pode se reproduzir no seguimento do paciente. Estudos semelhantes foram conduzidos em população de adultos com IC, utilizando-se marcadores como dosagens de sódio, creatinina, peptídeo natriurético tipo B, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, dentre outros³¹⁻³³. No entanto, não há estudos na população infantil

que proponham o desenvolvimento e aplicação de escores para estratificação de risco em crianças e adolescentes com CMD.

CONCLUSÃO

No presente estudo, os preditores independentes de evolução para óbito ou transplante cardíaco foram a classificação funcional pela escala de Ross versão 2012 igual ou maior que 10 pontos, a elevação dos níveis séricos de bilirrubinas acima do dobro do valor de referência e o índice de massa corpórea abaixo de menos 3 pelo z score após tratamento completo da IC. O modelo de avaliação de risco proposto (MAR-CMD) é composto de itens simples e de fácil acesso na prática clínica e foi de grande acurácia na população estudada. Recomenda-se que pacientes que atinjam a pontuação igual ou maior que 10 no MAR-CMD, sejam encaminhados para avaliação em centro especializado no tratamento de cardiomiopatias. Pacientes com pontuação igual ou maior que 15, nesse modelo, devem ser avaliados quanto ao transplante cardíaco, desde que estejam em tratamento completo para insuficiência cardíaca. Entretanto, estudos posteriores são necessários para validar esses dados.

Limitações do estudo

As mais importantes limitações estão relacionadas ao tamanho da amostra e à impossibilidade de projetar os resultados alcançados para coortes maiores. Outras estão relacionadas à inclusão de etiologias diversas, ampla faixa de idade e o fato de ter tido uma fase retrospectiva. Os resultados deverão ser avaliados ou confirmados por estudos multicêntricos que incluam população expressiva e seguimento prospectivo.

REFERÊNCIAS

1. Dipchand AI, Kirk R, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Levvey BJ, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Yusen RD, Stehlik H.. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Seventeenth S Official Pediatric Heart Transplantation Report--2014; focus theme: retransplantation J Heart Lung Transplant. 2014; Oct. 33(10):985-95.
2. Voeller RK, Epstein DJ, Guthrie TJ, Gandhi SK, Canter CE, Huddleston CB. Trends in the indications and survival in pediatric heart transplants: a 24- year single-center experience in 307 patients. Ann Thorac Surg. 2012; 94:807-15.
3. Thrush PT, Hoffman TM. Pediatric heart transplantation: indications and outcomes in the current era. J Thorac Dis. 2014; 6(8):1080-1096.
4. Kirk R, Naftel D, Hoffman TM, Almond C, Boyle G, Caldwell RL, Kirklin JK, White K, Dipchand AI. Outcome of pediatric patients with dilated cardiomyopathy listed for transplant: a multi-institutional study. J Heart Lung Transplant. 2009; 28:1322-8.
5. Singh TP, Almond CS, Piercey G, Gauvreau K. Current outcomes in US children with cardiomyopathy listed for heart transplantation. Circ Heart Fail. 2012; 5:594-601.
6. Carvalho JS. Cardiomyopathies. In: Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, Rigby ML, Shinebourne EA, Tynan M. Paediatric cardiology. 2. ed., Churchill-Livingstone, 2002; 1595-1643.
7. Azevedo VMP, Santos MA, Abanezi Filho M, Castier MB, Tura BR, Amino JGC. Outcome factors of idiopathic dilated cardiomyopathy in children: a long-term follow-up review. Cardiol Young. 2007 Apr; 17(2):175-84.
8. Hollander SA, Berstein D, Yeh J, Dao D, Sun HY, Rosenthal D. Outcomes of children following a first hospitalization for dilated cardiomyopathy. Circulation Heart Failure. 2012; 5:437-443.
9. Hsu DT, Lamour JM. Challenges and opportunities in pediatric heart failure and transplantation. Circulation. 2015; 131:91-99.
10. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9. ed., Boston: Little, Brown & Co. pp. 253-256, 1994.
11. Hunt AS, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, *et al* Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of the heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2009; 53:e1-90.

12. Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E, Mahony L, Canter C, Colan S, *et al.* J International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. J Heart Lung Transplant. 2004; 23:1313-1333.
13. Kantor PF, Mertens LL. Heart failure in children. Part I: clinical evaluation, diagnostic testing, and initial medical management. Eur J Pediatr. 2010; 169:269-279.
14. Kantor PF, Mertens LL. Heart failure in children. Part II: Current maintenance therapy and therapeutic. Eur J Pediatr. 2010; 169:403-410.
15. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, *et al.* Children's Heart Failure Study Group. Presentation, diagnosis and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. Can J Cardiol. 2013; 29(12):1535-52.
16. 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; 296:1867-1876.
17. Pettersen MD, Wej D, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of Z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiography Study. J Am Soc Echocardiogr. 2008; 21(8):922-934.
18. Alvarez JÁ, Wilkinson JD, Lupshultz SE. Outcome predictors for pediatric dilated cardiomyopathy: a systematic review. Prog Pediatr Cardiol. 2007 Sep. 1; 23(1):25-32.
19. Daubeney PEF, Nugent AW, Chondros P, Carlin JB, Colan SD, Cheung M, *et al.* Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population-based study. Circulation. 2006; 114:2671-2678.
20. Tsirka AE, Trinkaus K, Chen SC, Lipshultz SE, Towbin JA, Colan SD, *et al.* Improved outcomes of pediatric dilated cardiomyopathy with utilization of heart transplantation. J Am Coll Cardiol. 2004; 44:391-397.
21. Burch M, Siddiqi AS, Celemajer DS, Scott C, Bull C, Deanfield JE. Dilated cardiomyopathy in children: determinants of outcome. Br Heart J. 1994; 72:246-250.
22. Lewis AB, Chabot M. Outcome of infants and children with dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 1991; 68:365-369.
23. Nogueira G, Pinto FF, Paixão A, Kaku S. Idiopathic dilated cardiomyopathy in children: clinical profile and prognostic determinants. Rev Port Cardiol. 2000; 19:191-200.

24. Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P, Carlin JB, Cheung M, Wilkinson LC, *et al.* The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med.* 2003; 348:1639-1646.
25. Kim MS, Kato TS, Farr M, Wu C, Givens RC, Collado E, *et al.* Hepatic dysfunction in ambulatory patients with heart failure application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61:2253-61.
26. Azevedo VMP, Albanesi Filho FM, Santos MA, Castier MB, Tura BR. The impact of malnutrition on idiopathic dilated cardiomyopathy in children. *J Pediatr.* 2004; 80(3):211-6.
27. Godown J, Donohue JE, Yu S, Friedland-Little JM, Gajarski RJ, Schumacher KR. Differential effect of body mass index on pediatric heart transplant outcomes based on diagnosis. *Pediatr Transplant.* 2014 Nov; 18(7):771-6.
28. Matitiau A, Perez-Atayde A, Sanders SP, Sluysmans T, Parness IA, Spevak PJ, *et al.* Infantile dilated cardiomyopathy: relation of outcome to left ventricular mechanics, hemodynamics, and histology at the time of presentation. *Circulation.* 1994; 90:1310-18.
29. Arola A, Tuominen J, Ruuskanen O, Jokinen E. Idiopathic dilated cardiomyopathy in children: prognostic indicators and outcome. *Pediatrics.* 1998; 101:369-76.
30. Azevedo VMP, Albanesi Filho FM, Santos MA, Castier MB, Tura BR. Como o ecocardiograma pode ser útil em prever a morte em crianças com cardiomiopatia dilatada idiopática? *Arq Bras Cardiol.* 2004 Jun; 82(6):505-509.
31. Salah K, Kok WE, Eurlings LW, Bettencourt P, Pimenta JM, Metra M, Bayes-Genis A, Verdiani V, Lazzarini V, Damman P, Tijssen JG, Pinto Y M. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European coLLaboration on Acute decompensated Heart Failure: ÉLAN-HF Score. *Heart* 2014;100:115-125.
32. Pena FM, Pereira SB, Giro C, Seixas K, Barcelos AF, Mesquita ET. Aplicação de escore de marcadores de baixo custo no prognóstico de pacientes com insuficiência cardíaca crônica. *Insuficiência cardíaca* 2011;(6)3:117-123.
33. Scrutinio D, Passantino A, Guida P, Ammirati E, Oliva F, Lagioia R, Braga SS, Agostoni P, Frigerio M. Incremental utility of prognostic variables at discharge for risk prediction in hospitalized patients with acutely decompensated chronic heart failure *Heart & Lung* 2016;45:212-219.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A CMD é uma doença grave e progressiva. Crianças e adolescentes com cardiomiopatia dilatada apresentam alta morbimortalidade. A maior causa de óbito se deve à IC, mas também por arritmias, tromboembolismos ou mesmo morte súbita. A evolução da doença na maioria das vezes é imprevisível. A recuperação completa pode ocorrer mesmo em pacientes que manifestaram quadro inicial muito grave. Da mesma forma, pode haver piora significativa em indivíduos que já estavam em processo de recuperação e até vários anos após estabilidade da doença. Em um grupo de pacientes, não ocorre melhora em etapa alguma e o tratamento medicamentoso apenas retarda a evolução para classes funcionais de maior gravidade. Noutro, precocemente, acontece o óbito ou há necessidade de indicação de transplante cardíaco. Por isso, há contínua necessidade de pesquisas quanto às novas formas de tratamento.

Na atualidade, o transplante cardíaco ortotópico parece ser a melhor opção para os pacientes que não respondem às medicações. Entretanto, o procedimento tem importantes limitações referentes ao número de doadores disponíveis e às restrições peculiares da faixa pediátrica, além do risco de rejeição e complicações relacionadas à imunossupressão. O uso de dispositivos de assistência circulatória mecânica também é capaz de melhorar o prognóstico e prolongar a sobrevida, porém são onerosos e de acesso limitado. Os avanços na genética ainda não são suficientes para esclarecer as respostas individuais e auxiliar na escolha terapêutica. Estudos relativos à infusão intracoronariana autóloga de células-tronco da medula óssea em pacientes com CMD mostrou resultados clínicos preliminares promissores, promovendo melhora ou estabilização da classe funcional e melhora da fração de ejeção ventricular esquerda. No entanto, estímulos para maior número de pesquisas sobre o uso de células-tronco no tratamento da CMD são necessários para avaliação dos resultados dessa nova estratégia.

Os estudos disponíveis relativos ao tratamento e ao prognóstico da CMD em crianças e adolescentes são ainda pouco conclusivos. Tal fato se deve à heterogeneidade etiológica da CMD na infância, às diferenças na manifestação clínica em cada faixa etária e às dificuldades na realização de estudos multicêntricos e ensaios clínicos. Somam-se a essas dificuldades as diferenças possíveis no mecanismo compensatório da IC na infância comparativamente ao padrão estabelecido para a população adulta. Essas particularidades ainda não são bem estabelecidas, porém, já suspeitadas e demonstradas em estudos recentes, podendo explicar os diversos padrões de evolução da CMD na infância.

A presente pesquisa reafirmou o grande valor do seguimento clínico nos casos de IC por CMD em crianças e adolescentes. A classificação da IC por meio da escala de Ross e o índice de massa corpórea foram fatores independentes relacionados à evolução para óbito ou transplante, juntamente com a dosagem laboratorial de bilirrubinas. O acompanhamento desses pacientes em consultas regulares é capaz de estabelecer de forma individualizada o padrão de evolução. Os exames laboratoriais necessários são os rotineiramente disponíveis e os dados pouco complexos e habitualmente registrados no exame Doppler ecocardiográfico são muito úteis.

Estudos em populações menores devem ser encorajados, mesmo com possibilidades de limitações e vieses, pois servem de base para questionamentos e alicerce para hipóteses a serem testadas no futuro. Esta investigação é pioneira em nossa instituição e conseguiu traçar o perfil dos pacientes atendidos, além de definir os fatores prognósticos nessa população e desenvolver um escore para estratificação do risco. Estudos posteriores e seguimentos prospectivos são necessários para validação destes dados. Outros projetos nesta linha de pesquisa estão em curso e objetiva-se complementar o seguimento desse grupo de pacientes.

APÊNDICES E ANEXOS

Apêndice A - Proposta de abordagem terapêutica da criança com insuficiência cardíaca crônica e cardiomiopatia dilatada



**Apêndice B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
(Menores de 7 anos, para o responsável)**

Pesquisa: Análise da evolução e dos fatores prognósticos das crianças e adolescentes com os vários tipos de cardiomiopatia acompanhados em ambulatório específico

Pesquisadores: Prof^a Dr^a. Zilda Maria Alves Meira -Tel: (031) xxxxxxxx

Fátima Derlene da Rocha Araújo – Tel.: (31) xxxxxxxx

Dr^a Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva – Tel.: (31) xxxxxxxx

Dr^a Juliana Gurgel Giannetti – Tel.: (31) xxxxxxxx

Prezado(a) Senhor(a),

Você está sendo convidado(a) a participar com seu filho de uma pesquisa denominada “Análise da evolução e dos fatores prognósticos das crianças e adolescentes com os vários tipos de cardiomiopatia acompanhados em ambulatório específico”. Trata-se de doença do músculo do coração chamada cardiomiopatia (coração com pouca força de contração ou outras alterações deste músculo). O diagnóstico pode ser realizado por meio da história e do exame clínico, eletrocardiograma, radiografia de tórax e Doppler ecocardiograma (ultrassom do coração). O Doppler ecocardiograma é importante na confirmação do diagnóstico e no acompanhamento da função do músculo cardíaco e da evolução da doença.

Pretende-se, com o presente estudo, avaliar os aspectos clínicos, terapêuticos e evolutivos dessa doença. Com esses dados, poderemos ter melhor previsão quanto ao tratamento adequado e à evolução da doença.

A maioria dos estudos a respeito de doença do músculo do coração foi realizada em pacientes adultos. Os critérios que usamos para tratar e prever o futuro dos pacientes são baseados nesses estudos. O estudo proposto, quando finalizado, poderá ser utilizado como fonte de referência para a determinação de

dados que possam prever a evolução do quadro e o tratamento adequado na faixa etária pediátrica.

Seu filho não precisa participar deste estudo para receber o tratamento padronizado adotado no serviço. Se você não quiser participar, a criança receberá a mesma atenção e tratamento indicados para o seu caso. Os dados serão coletados durante as consultas agendadas conforme a necessidade definida pelo médico assistente e os exames a serem realizados são aqueles que já fazem parte da avaliação periódica da doença.

Todas as informações e resultados de exames serão anotados em formulário específico da pesquisa sob responsabilidade dos pesquisadores e poderão ser divulgados em congressos e revistas médicas, mas o sigilo está garantido, ou seja, não será possível a identificação da criança.

Se você concordar em participar, permitindo que os dados do prontuário de seu filho sejam incluídos, pedimos que assine este papel declarando que entendeu as explicações e está concordando.

Se você desejar mais esclarecimentos ou se tiver qualquer dúvida sobre a pesquisa, nós estamos dispostos a responder qualquer pergunta. Se você não quiser participar ou se quiser desistir em qualquer momento, isso não vai implicar qualquer prejuízo de qualquer natureza para a sua pessoa ou para familiares.

Tenho ciência do exposto e concordo em participar deste estudo.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20____ .

Nome do responsável: _____

Assinatura:

Nome do pesquisador: _____

Assinatura:

Apêndice C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**(de 7 a 12 anos – para a criança e seu responsável)**

Pesquisa: Análise da evolução e dos fatores prognósticos das crianças e adolescentes com os vários tipos de cardiomiopatia acompanhados em ambulatório específico

Pesquisadores: Prof^a Dr^a. Zilda Maria Alves Meira -Tel: (031) xxxxxxxx

Fátima Derlene da Rocha Araújo – Tel.: (31) xxxxxxxx

Dr^a Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva – Tel.: (31) xxxxxxxx

Dr^a Juliana Gurgel Giannetti – Tel.: (31) xxxxxxxx

Prezado(a) Senhor(a),

Você está sendo convidado(a) a participar com seu filho de uma pesquisa denominada “Análise da evolução e dos fatores prognósticos das crianças e adolescentes com os vários tipos de cardiomiopatia acompanhados em ambulatório específico”. Trata-se de doença do músculo do coração chamada cardiomiopatia (coração com pouca força de contração ou outras alterações deste músculo). O diagnóstico pode ser realizado por meio da história e exame clínico, eletrocardiograma, radiografia de tórax e Doppler ecocardiograma. O Doppler ecocardiograma é importante na confirmação do diagnóstico e no acompanhamento da função do músculo cardíaco e da evolução da doença.

Pretende-se, com o presente estudo, avaliar os aspectos clínicos, terapêuticos e evolutivos dessa doença. Com esses dados, poderemos ter melhor previsão quanto ao tratamento adequado e à evolução da doença.

A maioria dos estudos a respeito de doença do músculo do coração foi realizada em pacientes adultos. Os critérios que usamos para tratar e prever o futuro dos pacientes são baseados nesses estudos. O estudo proposto, quando finalizado, poderá ser utilizado como fonte de referência para a determinação de

dados que possam prever a evolução do quadro e o tratamento adequado na faixa etária pediátrica.

Seu filho não precisa participar deste estudo para receber o tratamento padronizado adotado no serviço. Se você não quiser participar, a criança receberá a mesma atenção e tratamento indicados para o seu caso. Os dados serão coletados durante as consultas agendadas conforme a necessidade definida pelo médico assistente e os exames a serem realizados são aqueles que já fazem parte da avaliação periódica da doença.

Todas as informações e resultados de exames serão anotados em formulário específico da pesquisa sob responsabilidade dos pesquisadores e poderão ser divulgados em congressos e revistas médicas, mas o sigilo está garantido, ou seja, não será possível a identificação da criança.

Se você concordar em participar, permitindo que os dados do prontuário de seu filho sejam incluídos, pedimos que assine este papel declarando que entendeu as explicações e está concordando.

Se você desejar mais esclarecimentos ou se tiver qualquer dúvida sobre a pesquisa nós estamos dispostos a responder qualquer pergunta. Se você não quiser participar ou se quiser desistir em qualquer momento, isso não vai implicar qualquer prejuízo de qualquer natureza para a sua pessoa ou familiares.

Tenho ciência do exposto e concordo em participar deste estudo.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20____.

Nome da criança: _____

Assinatura:

Nome do responsável: _____

Assinatura:

Nome do pesquisador: _____

Assinatura:

Apêndice D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
(de 13 a 17 anos – para o paciente)

Pesquisa: Análise da evolução e dos fatores prognósticos das crianças e adolescentes com os vários tipos de cardiomiopatia acompanhados em ambulatório específico

Pesquisadores: Prof^a Dr^a. Zilda Maria Alves Meira – Tel: (031) xxxxxxxx
Fátima Derlene da Rocha Araújo – Tel.: (31) xxxxxxxx
Dr^a Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva – Tel.: (31) xxxxxxxx
Dr^a Juliana Gurgel Giannetti – Tel.: (31) xxxxxxxx

Prezado(a) Senhor(a),

Você está sendo convidado(a) a participar com seu filho de uma pesquisa denominada “Análise da evolução e dos fatores prognósticos das crianças e adolescentes com os vários tipos de cardiomiopatia acompanhados em ambulatório específico”. Trata-se de doença do músculo do coração chamada cardiomiopatia (coração com pouca força de contração ou outras alterações deste músculo. O diagnóstico pode ser realizado por meio da história e exame clínico, eletrocardiograma, radiografia de tórax e Doppler ecocardiograma. O Doppler ecocardiograma é importante na confirmação do diagnóstico e no acompanhamento da função do músculo cardíaco e da evolução da doença.

Pretende-se, com o presente estudo, avaliar os aspectos clínicos, terapêuticos e evolutivos dessa doença. Com esses dados, poderemos ter melhor previsão quanto ao tratamento adequado e à evolução da doença.

A maioria dos estudos a respeito de doença do músculo do coração foi realizada em pacientes adultos. Os critérios que usamos para tratar e prever o futuro dos pacientes são baseados nesses estudos. O estudo proposto, quando finalizado, poderá ser utilizado como fonte de referência para a determinação de

dados que possam prever a evolução do quadro e o tratamento adequado na faixa etária pediátrica.

Seu filho não precisa participar deste estudo para receber o tratamento padronizado adotado no serviço. Se você não quiser participar, a criança receberá a mesma atenção e tratamento indicados para o seu caso. Os dados serão coletados durante as consultas agendadas conforme a necessidade definida pelo médico assistente e os exames a serem realizados são aqueles que já fazem parte da avaliação periódica da doença.

Todas as informações e resultados de exames serão anotados em formulário específico da pesquisa sob responsabilidade dos pesquisadores e poderão ser divulgados em congressos e revistas médicas, mas o sigilo está garantido, ou seja, não será possível a identificação da criança.

Se você concordar em participar, permitindo que os dados do prontuário de seu filho sejam incluídos, pedimos que assine este papel declarando que entendeu as explicações e está concordando.

Se você desejar mais esclarecimentos ou se tiver qualquer dúvida sobre a pesquisa nós estamos dispostos a responder qualquer pergunta. Se você não quiser participar ou se quiser desistir em qualquer momento, isso não vai implicar qualquer prejuízo de qualquer natureza para a sua pessoa ou familiares.

Tenho ciência do exposto e concordo em participar deste estudo.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 20____.

Nome do paciente: _____

Assinatura:

Nome do pesquisador: _____

Assinatura:

**Apêndice E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
(de 13 a 17 anos – para o responsável)**

Pesquisa: Análise da evolução e dos fatores prognósticos das crianças e adolescentes com os vários tipos de cardiomiopatia acompanhados em ambulatório específico

Pesquisadores: Prof^a Dr^a. Zilda Maria Alves Meira – Tel: (031) xxxxxxxx

Fátima Derlene da Rocha Araújo – Tel.: (31) xxxxxxxx

Dr^a Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva – Tel.: (31) xxxxxxxx

Dr^a Juliana Gurgel Giannetti – Tel.: (31) xxxxxxxx

Prezado(a) Senhor(a),

Você está sendo convidado(a) a participar com seu filho de uma pesquisa denominada “Análise da evolução e dos fatores prognósticos das crianças e adolescentes com os vários tipos de cardiomiopatia acompanhados em ambulatório específico”. Trata-se de doença do músculo do coração chamada cardiomiopatia (coração com pouca força de contração ou outras alterações deste músculo. O diagnóstico pode ser realizado por meio da história e exame clínico, eletrocardiograma, radiografia de tórax e Doppler ecocardiograma. O Doppler ecocardiograma é importante na confirmação do diagnóstico e no acompanhamento da função do músculo cardíaco e da evolução da doença.

Pretende-se, com o presente estudo, avaliar os aspectos clínicos, terapêuticos e evolutivos dessa doença. Com esses dados, poderemos ter melhor previsão quanto ao tratamento adequado e à evolução da doença.

A maioria dos estudos a respeito de doença do músculo do coração foi realizada em pacientes adultos. Os critérios que usamos para tratar e prever o futuro dos pacientes são baseados nesses estudos. O estudo proposto, quando finalizado, poderá ser utilizado como fonte de referência para a determinação de

dados que possam prever a evolução do quadro e o tratamento adequado na faixa etária pediátrica.

Seu filho não precisa participar deste estudo para receber o tratamento padronizado adotado no serviço. Se você não quiser participar, a criança receberá a mesma atenção e tratamento indicados para o seu caso. Os dados serão coletados durante as consultas agendadas conforme a necessidade definida pelo médico assistente e os exames a serem realizados são aqueles que já fazem parte da avaliação periódica da doença.

Todas as informações e resultados de exames serão anotados em formulário específico da pesquisa sob responsabilidade dos pesquisadores e poderão ser divulgados em congressos e revistas médicas, mas o sigilo está garantido, ou seja, não será possível a identificação da criança.

Se você concordar em participar, permitindo que os dados do prontuário de seu filho sejam incluídos, pedimos que assine este papel declarando que entendeu as explicações e está concordando.

Se você desejar mais esclarecimentos ou se tiver qualquer dúvida sobre a pesquisa nós estamos dispostos a responder qualquer pergunta. Se você não quiser participar ou se quiser desistir em qualquer momento, isso não vai implicar qualquer prejuízo de qualquer natureza para a sua pessoa ou familiares.

Tenho ciência do exposto e concordo em participar deste estudo.

Belo Horizonte, _____ de _____ de 20----- .

Nome do responsável: _____

Assinatura:

Nome do pesquisador: _____

Assinatura:

Anexo A - Escala para avaliação da classe funcional da insuficiência cardíaca *The New York University Pediatric Heart Failure Index (The NYU PHFI)*

Escore	Sinais e sintomas
+2	Função ventricular anormal por eco ou galope
+2	Edema periférico ou derrame pleural ou ascite
+2	Falência de ganho peso ou caquexia
+1	Cardiomegalia importante por RX ou exame físico
+1	Intolerância à atividade física ou tempo prolongado de alimentação
+2	Pobre perfusão ao exame físico
+1	Edema pulmonar por RX ou ausculta
+2	Taquicardia sinusal ao repouso
+2	Retrações
+1	Hepatomegalia <4 cm RCD
+2	Hepatomegalia >4 cm RCD
+1	Taquipneia ou dispneia observada: leve a moderada
+2	Taquipneia ou dispneia observada: moderada a grave
Medicações	
+1	Digoxina
+1	Diurético em baixa a moderada dosagem
+2	Diurético em alta dosagem ou mais de um diurético
+1	Inibidor ECA ou vasodilatador não IECA ou BRA
+1	Betabloqueador
+2	Anticoagulantes ou relato de prótese valvar
+2	Antiarrítmicos ou CDI
Fisiologia	
+2	Ventrículo Único

Anexo B - Escala para avaliação da classe funcional da insuficiência cardíaca de acordo com Ross (2012)

Sinais e sintomas por faixa etária	Pontuação		
	0	1	2
0 a 3 meses			
Volume de dieta (mL)	>100	70-100	<70
Tempo alimentação (min)	<20	20-40	>40
Respiração	Normal	Taquipneia	Retrações
FR (n/min)	<50	50-60	>60
FC (n/min)	<160	160-170	>170
Perfusão	Normal	Reduzida	Choque
Hepatomegalia (cm)	<2	2-3	>3
NT-proBNP (pg/mL)	<450	450-1700	>1700
(ou BNP pg/mL)	<30	30-140	>140
FE (%)	>50	30-50	<30
Insuficiência mitral	Ausente	Leve	Moderada/grave
4 a 12 meses			
Alimentação	Normal	Reduzida	Gavagem
Queda curva peso	Normal	≥1 percentil	≥2 percentil
Respiração	Normal	Taquipneia	Retrações
FR (n/min)	<40	40-50	>50
FC (n/min)	<120	120-130	>130
Perfusão	Normal	Reduzida	Choque
Hepatomegalia (cm)	<2	2-3	>3
NT-proBNP (pg/mL)	<450	450-1700	>1700
(ou BNP pg/mL)	<30	30-140	>140
FE (%)	>50	30-50	<30
Insuficiência mitral	Normal	Leve	Moderada/grave
1 a 3 anos			
Alimentação	Normal	Reduzida	Gavagem
Ganho de peso	Normal	Perda peso	Caquexia
Respiração	Normal	Taquipneia	Retrações
FR (n/min)	<30	30-40	>40
FC (n/min)	<110	110-120	>120
Perfusão	Normal	Reduzida	Choque
Hepatomegalia (cm)	<2	2-3	>3
NT-proBNP (pg/mL)	<450	450-1700	>1700
(ou BNP pg/mL)	<30	30-140	>140
FE (%)	>50	30-50	<30
Insuficiência mitral	Normal	Leve	Moderada/grave
4 a 8 anos			
Náuseas/vômitos	Ausentes	Intermitente	Frequente
Ganho de peso	Normal	Perda peso	Caquexia
Respiração	Normal	Taquipneia	Retrações
FR (n/min)	<25	25-35	>35
FC (n/min)	<100	90-100	>100
Perfusão	Normal	Reduzida	Choque
Hepatomegalia (cm)	<2	2-3	>3
NT-proBNP (pg/mL)	<300	300-1500	>1500
(ou BNP pg/mL)	<30	30-140	>140
FE (%)	>50	30-50	<30
Insuficiência mitral	Normal	Leve	Moderada/grave

9 a 18 anos			
Nauseas/vômitos	Ausentes	Intermitente	Frequente
Respiração	Normal	Taquipneia	Retrações
FR (n/min)	<20	20-30	>30
FC (n/min)	<90	90-100	>100
Perfusão	Normal	Reduzida	Choque
Hepatomegalia(cm)	<2	2-3	>3
NT-proBNP (pg/mL)	<300	300-1500	>1500
(ou BNP pg/ml)	<30	30-140	>140
FE (%)	>50	30-50	<30
Max % VO ₂	>80	60-80	<60
Insuficiência mitral	Normal	Leve	Moderada/grave

Interpretação por pontuação: Classe I: 0-5, Classe II: 6-10, Classe III: 11-15, Classe IV: 16-20.

Anexo C- Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

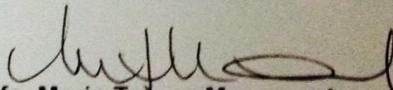
Projeto: CAAE –11280413.3.0000.5149

Interessado(a): Profa. Zilda Maria Alves Meira
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 26 de abril de 2013, o projeto de pesquisa intitulado "**Análise da evolução e dos fatores prognósticos das crianças e adolescentes com os vários tipos de cardiomiopatias acompanhados em ambulatório específico** " bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Av. Pres. Antonio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005 - Cep 31270-901 - BH-MG
Telefax: (031) 3409-4592 • e-mail: cospe@pq.ufmg.br

Anexo D - Aprovação da Unidade Funcional da Pediatria do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais



Unidade Funcional Pediatria
Hospital das Clínicas
Universidade Federal de Minas Gerais

Belo Horizonte 13 de novembro de 2012

ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA

Título do Projeto:

“ANÁLISE DA EVOLUÇÃO E DOS FATORES PROGNÓSTICOS DAS CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM VÁRIOS TIPOS DE CARDIOMIOPATIAS ACOMPANHADOS EM AMBULATÓRIO ESPECÍFICO”

Pesquisadores Responsáveis:

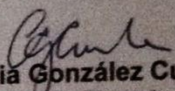
Zilda Maria Alves Meira
Fátima Darlene da Rocha Araújo
Juliana Gurgel Giannetti
Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva

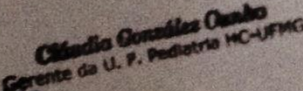
Recomendações/restrições para o desenvolvimento da pesquisa:

Trata-se de estudo observacional longitudinal com o objetivo de avaliar a evolução de crianças e adolescentes com cardiomiopatia reumática em acompanhamento nos ambulatórios de Doenças Cardíacas Adquiridas do Hospital das Clínicas da UFMG e determinar fatores prognósticos relacionados a óbito ou a indicação de transplante cardíaco. Os resultados da pesquisa poderão elucidar os fatores prognósticos, possibilitando detectar variáveis de estratificação de risco que poderão beneficiar este grupo de indivíduos e outros no futuro. Como não existem muitas pesquisas nesta faixa etária o estudo também poderá contribuir para melhoria das estratégias de tratamento nesta faixa etária.

O projeto já foi aprovado pela Câmara Departamental da Pediatria e apresenta termos de consentimento adequados.

Não há previsão de gastos para a instituição. Não há impedimento para a realização da pesquisa do ponto de vista da Unidade Funcional Pediatria.


Cláudia González Cunha
Gerente da Unidade Funcional Pediatria


Cláudia González Cunha
Gerente da U. F. Pediatria HC-UFMG

**Anexo E - Aprovação do Serviço de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular
do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais**

AVALIAÇÃO DE PROJETO DE PESQUISA

TÍTULO: Análise da evolução e dos fatores prognósticos das crianças e adolescentes com os vários tipos de cardiomiopatias acompanhados em ambulatório específico.

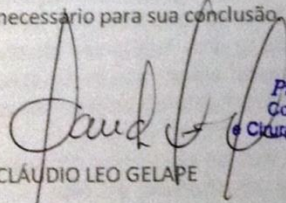
PESQUISADORES: PROF. Zilda Maria Alves Meira, Fátima Derlene da Rocha Araújo, Juliana Gurgel Giannetti, Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva

OBJETIVO: Avaliar os aspectos clínicos, evolutivos e terapêuticos de crianças cardiopatas em ambulatório de doenças cardíacas do Departamento de Pediatria da UFMG. Identificar fatores prognósticos quanto a óbito por causa cardíaca ou indicação e tx cardíaco nos pacientes com os vários tipos de cardiopatia.

É um estudo observacional longitudinal. Serão incluídos pacientes com cardiomiopatia nos últimos 10 anos e acompanha-los por período de 24 meses.

CUSTOS PARA A INSTITUIÇÃO: Não haverá custos para a Instituição.

PARECER: Consideramos o estudo de importância significativa e damos apoio ao que se fizer necessário para sua conclusão.


Prof. Claudio Leo Gelape
Coord. Serviço de Cardiologia
e Cirurgia Cardiovascular do HCUFGM

CLÁUDIO LEO GELAPE

COORDENADOR DO SERVIÇO DE CIRURGIA CARDIOVASCULAR DO HC-UFMG

BELO HORIZONTE 18 DE OUTUBRO DE 2012

Anexo F - Aprovação do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina da UFMG

Formulário para Parecer: 61/2012

Pesquisador: Zilda Maria Alves Meira, Juliana Gurgel Giannetti, Fátima Derlene da Rocha Araújo, Rose Mary Ferreira Lisboa da Silva

Departamento: Pediatria

Título do Projeto: ANÁLISE DA EVOLUÇÃO E DOS FATORES PROGNÓSTICOS DAS CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM OS VÁRIOS TIPOS DE CARDIOMIOPATIAS ACOMPANHADOS EM AMBULATÓRIO ESPECÍFICO

Detalhe os pontos relevantes que o (a) levaram a avaliar positiva ou negativamente as questões acima:

Trata-se de um estudo observacional longitudinal com o objetivo de avaliar a evolução de crianças e adolescentes com cardiomiopatia em acompanhamento nos Ambulatórios de Doenças Cardíacas Adquiridas (Ambulatório de Febre Reumática) do Hospital das Clínicas da UFMG e determinar fatores prognósticos associados a óbito ou indicação de transplante cardíaco. Os resultados da pesquisa poderão elucidar os fatores prognósticos, possibilitando detectar variáveis de estratificação de risco, o que beneficiará este grupo de indivíduos e no futuro outros pacientes. Da mesma forma, conhecendo-se melhor o curso da doença poderá contribuir para a melhoria das estratégias de tratamento da insuficiência cardíaca nesta faixa etária.

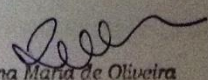
O projeto está bem detalhado na metodologia. Os critérios de inclusão e exclusão estão bem definidos, assim como a análise estatística e o cronograma de coleta de dados.

Os pesquisadores se comprometem a divulgar e tornar público os resultados do estudo. Os riscos para os participantes estão detalhados no projeto. Os termos de consentimento para os participantes e para os responsáveis estão adequados.

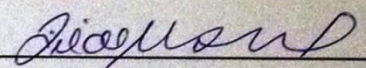
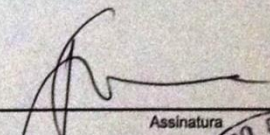
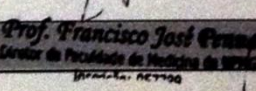
Voto: Aprovado

APROVADO EM REUNIÃO DE
CÂMARA DEPARTAMENTAL

28 / 03 / 2012


Profª Benigna Maria de Oliveira
Chefe do Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina - UFMG

Apêndice G - Aprovação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			
1. Projeto de Pesquisa: Análise da evolução e dos fatores prognósticos das crianças e adolescentes com os vários tipos de cardiomiopatias acompanhados em ambulatório específico.		2. Número de Sujeitos de Pesquisa: 150	
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: Zilda Maria Alves Meira			
6. CPF: 131.034.236-91	7. Endereço (Rua, n.º): ROQUETE MENDONÇA SAO JOSE BELO HORIZONTE MINAS GERAIS 31275030		
8. Nacionalidade: BRASILEIRA	9. Telefone: (31) 3441-0931	10. Outro Telefone:	11. Email: zilda.m.a.meira@gmail.com
12. Cargo:			
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: <u>28, 11, 12</u>		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
13. Nome: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)		14. CNPJ:	15. Unidade/Órgão: Faculdade de Medicina da UFMG
16. Telefone: (31) 3409-5000	17. Outro Telefone:		
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável: <u>FRANCISCO JOSÉ PENNA</u>		CPF: <u>070 437756-04</u>	
Cargo/Função: <u>DIRETOR</u>			
Data: <u>29, 12, 2012</u>		 Assinatura	
PATROCINADOR PRINCIPAL		 Prof. Francisco José Penna Diretor da Faculdade de Medicina da UFMG	
Não se aplica.			

Apêndice H – Ata da defesa da tese

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE	
---	--	---

**ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA
FÁTIMA DERLENE DA ROCHA ARAUJO**

Realizou-se, no dia 04 de julho de 2016, às 09:00 horas, sala 062, andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese intitulada **"CARDIOMIOPATIA DILATADA APÓS APRESENTAÇÃO INICIAL DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: PROPOSTA TERAPÊUTICA, FATORES PROGNÓSTICOS E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO"**, apresentada por **FÁTIMA DERLENE DA ROCHA ARAUJO**, número de registro 2012772115, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde, pelo Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Saúde da Criança e do Adolescente, à seguinte Comissão Examinadora formada pelos Professores Doutores: Zilda Maria Alves Meira - Orientadora (UFMG), Margarida Maria da Costa Smith Maia (UFMG), Henrique de Assis Fonseca Tonelli (UFMG), Maria da Glória Cruvinel Horta (UNIFENAS) e Célia Maria Camelo Silva (UNIFESP).

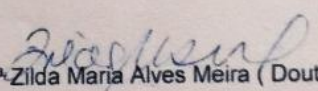
A Comissão considerou a tese:

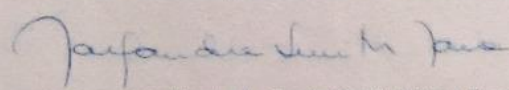
(X) Aprovada

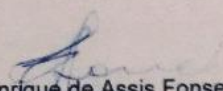
() Reprovada

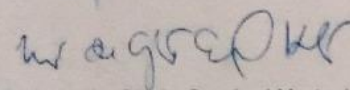
Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

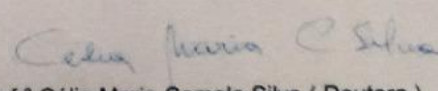
Belo Horizonte, 04 de julho de 2016.


 Prof.^a Zilda Maria Alves Meira (Doutora)


 Prof.^a Margarida Maria da Costa Smith Maia (Doutora)


 Prof. Henrique de Assis Fonseca Tonelli (Doutor)


 Prof.^a Maria da Glória Cruvinel Horta (Doutora)


 Prof.^a Célia Maria Camelo Silva (Doutora)

Apêndice I – Folha de aprovação da tese

	UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE	UFMG 
---	--	--

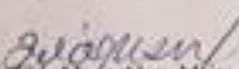
FOLHA DE APROVAÇÃO

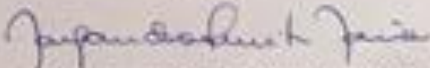
CARDIOMIOPATIA DILATADA APÓS APRESENTAÇÃO INICIAL DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: PROPOSTA TERAPÊUTICA, FATORES PROGNÓSTICOS E ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO

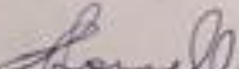
FÁTIMA DERLENE DA ROCHA ARAUJO

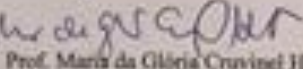
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Ciências da Saúde - Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Ciências da Saúde.

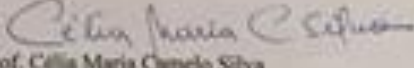
Aprovada em 04 de julho de 2016, pela banca constituída pelos membros:


 Prof. Zilda Maria Alves Meira - Orientadora
 UFMG


 Prof. Margarida Maria da Costa Smith Maia
 UFMG


 Prof. Henrique de Assis Fonseca Tonelli
 UFMG


 Prof. Maria da Glória Crivinel Horta
 UNIFENAS


 Prof. Célia Maria Camelo Silva
 UNIFESP

Belo Horizonte, 4 de julho de 2016.