



ARTIGO ORIGINAL

Prevalence of myocarditis in pediatric intensive care unit cases presenting with other system involvement^{☆,☆☆}



Hanaa Ibrahim Rady* e Hanan Zekri*

Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade do Cairo, Cairo, Egito

Recebido em 5 de dezembro de 2013; aceito em 28 de maio de 2014

KEYWORDS

Myocarditis;
Cardiac enzymes;
Troponin;
Children;
Pediatric intensive
care unit

Abstract

Objective: To assess children with myocarditis, the frequency of various presenting symptoms, and the accuracy of different investigations in the diagnosis.

Methods: This was an observational study of 63 patients admitted to PICU with non-cardiac diagnosis. Cardiac enzymes, chest-X ray, echocardiography, and electrocardiogram were performed to diagnose myocarditis among those patients.

Results: There were 16 cases of definite myocarditis. The age distribution was non-normal, with median of 5.5 months (3.25–21). Of the 16 patients who were diagnosed with myocarditis, 62.5% were originally diagnosed as having respiratory problems, and there were more females than males. Among the present cases, the accuracy of cardiac enzymes (cardiac troponin T [cTn] and creatine phosphokinase MB [CKMB]) in the diagnosis of myocarditis was only 63.5%, while the accuracy of low fractional shortening and of chest-X ray cardiomegaly was 85.7 and 80.9%; respectively. Cardiac troponin folds 2.02 had positive predictive value of 100%, negative predictive value of 88.7%, specificity of 100%, sensitivity of 62.5%, and accuracy of 90.5%.

Conclusions: Children with myocarditis present with symptoms that can be mistaken for other types of illnesses. When clinical suspicion of myocarditis exists, chest-X ray and echocardiography are sufficient as screening tests. Cardiac troponins confirm the diagnosis in screened cases, with specificity of 100%.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.05.011>

[☆] Como citar este artigo: Rady HI, Zekri H. Prevalence of myocarditis in pediatric intensive care unit cases presenting with other system involvement. J Pediatr (Rio J). 2015;91:93–7.

^{☆☆} O trabalho foi feito na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do New Children's Hospital, Universidade do Cairo, Cairo, Egito.

* Autor para correspondência.

E-mails: hanaaarady@gmail.com (H.I. Rady), dr_ksadek@yahoo.com (H. Zekri).

PALAVRAS-CHAVE

Miocardite;
Enzimas cardíacas;
Troponina;
Crianças;
Unidade de terapia
intensiva pediátrica

Prevalência de miocardite em casos pediátricos na unidade de terapia intensiva, com envolvimento de outros sistemas

Resumo

Objetivo: Determinar as crianças com miocardite, a frequência de sintomas apresentados e a precisão de investigações no diagnóstico.

Métodos: Estudo observacional de 63 pacientes internados na UTIP com diagnóstico de problemas não cardíacos. Os exames de enzimas cardíacas, raios-X do tórax, ecocardiograma e eletrocardiograma (ECG) foram feitos para diagnosticar miocardite entre os pacientes.

Resultados: Houve 16 casos de miocardite definida. A distribuição etária não foi normal, com média de 5,5 meses (3,25-21). Dos 16 pacientes, 62,5% foram originalmente diagnosticados com problemas respiratórios e a mulheres estavam em maior número do que os homens. Dentre nossos casos, a precisão das enzimas cardíacas (cTn e CKMB) no diagnóstico da miocardite foi de apenas 63,5%, apesar de a precisão da baixa fração de encurtamento (FS) e dos raios-X de tórax que revelaram cardiomegalia ter sido 85,7% e 80,9%; respectivamente. A troponina cardíaca em 2,02 vezes apresentou valor preditivo positivo = 100%, valor preditivo negativo = 88,7%, especificidade = 100%, sensibilidade = 62,5% e precisão = 90,5%.

Conclusões: As crianças com miocardite apresentam sintomas que podem ser confundidos com outros tipos de doenças. Quando há suspeita clínica de miocardite, raios-X de tórax e ecocardiografia são testes de rastreamento suficientes. As troponinas cardíacas confirmam o diagnóstico em casos examinados, com especificidade de 100%.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

A miocardite é uma doença inflamatória do miocárdio caracterizada por infiltração de leucócitos e fibrose e necrose subsequentes.¹⁻⁴ Contudo, como as crianças com miocardite podem ser assintomáticas, a incidência real é desconhecida,⁵⁻⁷ com uma estimativa aproximada (0,05%).⁸⁻¹⁰

É uma doença potencialmente fatal,⁹ causa morbidez e mortalidade significativas com sequelas de longo prazo, inclusive insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e cardiomiopatia.^{4,9} Como as taxas de mortalidade em neonatos e crianças com miocardite pode chegar a 75% e 25%, respectivamente, e o início precoce da terapia é possivelmente beneficiário, o diagnóstico precoce é fundamental.^{11,12}

A miocardite em crianças é um diagnóstico desafiador.¹⁰ Elas apresentam uma ampla gama de sinais e sintomas não específicos; sobreposição com doenças mais comuns, como insuficiência respiratória e doença gastrointestinal.^{10,13,14} A maioria dos casos de miocardite é precedida por uma doença viral ou gripal,¹⁵ porém bactérias, fungos, protozoários, parasitas e riquetsias também são agentes causadores.¹⁶ O uso de uma variedade de métodos invasivos e não invasivos normalmente é obrigatório, principalmente com base no histórico e nas características clínicas.¹⁷ É claramente importante ter um alto índice de suspeita para diagnosticar miocardite.¹⁸

Historicamente, o padrão de base para o diagnóstico de miocardite aguda exige biópsia endomiocárdica aprovada de acordo com os critérios de Dallas.^{19,20} Mais recentemente, modalidades auxiliares de diagnóstico têm sido usadas para

ajudar a fazer o diagnóstico de forma menos invasiva e mais rápida. O uso de testes laboratoriais (troponina cardíaca T, I [cTn] e creatinofosfoquinase MB [CKMB]), ecocardiografia, e ressonância magnética cardíaca pode fornecer o diagnóstico na ausência de biópsia invasiva.²¹

Altas doses de imunoglobulina intravenosa foram documentadas como estímulo à melhoria da recuperação da função do ventrículo esquerdo, com uma tendência de uma melhor taxa de sobrevivência na miocardite aguda. Considerando o custo desse regime, a precisão do diagnóstico é fundamental, principalmente em países em desenvolvimento, nos quais o elevado custo da assistência médica é uma preocupação.²⁰

Visamos a determinar a prevalência da miocardite em associação com outros sistemas envolvidos em casos de pacientes gravemente doentes e testar o uso de enzimas cardíacas (cTnT, cTnI e CKMB) e raios-X de tórax e ecocardiograma para rastreamento desses casos.

Métodos

Estudo observacional no qual todas as crianças internadas na unidade de terapia intensiva pediátrica (UTIP) do hospital universitário do Cairo fizeram parte com base nos seguintes critérios de inclusão:

- Todos os pacientes devem ter apresentado insuficiência respiratória
- Sintomas e sinais de insuficiência cardíaca
- Quaisquer lesões infecciosas: focal ou septicemia
- Falência múltipla dos órgãos

Critérios de exclusão:

- Crianças com lesões cardíacas conhecidas, congênicas ou adquiridas, e com insuficiência cardíaca

Na internação, as crianças foram submetidas a avaliação da história e exame clínico completos: avaliação do grau de insuficiência respiratória e necessidade de suporte respiratório (oxigênio ou ventilação mecânica), avaliação da falência cardíaca e necessidade de suporte cardíaco (inotrópicos ou medicamentos para parada cardíaca), exames laboratoriais de rotina (hemograma completo, taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR), proteína C reativa (CRP), culturas, raios-X de tórax, enzimas cardíacas: troponina T, troponina I e CKMB, ECG, exame ecocardiográfico detalhado, incluindo modo M, ecocardiografia dimensional e Doppler com codificação de cores.

Os exames foram feitos com o aparelho Philips com transdutor de 8 MHz. Foram usadas as janelas-padrão:

1. Subxifóidea
2. Apical
3. Paraesternal longo e curto
4. Supraesternal longo e curto

Mensuração das dimensões cardíacas: usamos os traçados ecocardiográficos do modo M obtidos a partir de duas ecocardiografias dimensionais. Eles são gerados a partir da visão do eixo longo paraesternal. A linha do cursor do modo M foi posicionada perpendicularmente ao principal eixo do ventrículo esquerdo no nível do folheto posterior da válvula mitral.

O cálculo da fração de encurtamento (%FS) dos dados obtidos da mensuração do modo M foi feito com a seguinte equação:

$$\%FS = (LVIDd - LVIDs / LVIDd) \times 100$$

LVIDd: Dimensão interna diastólica do VE (ventrículo esquerdo).

LVIDs: Dimensão interna sistólica do VE.²²

As crianças com suspeita de problemas cardíacos (miocardite) por enzimas cardíacas, ecocardiografia ou ECG foram tratadas com 2 mg/kg de imunoglobulina intravenosa por 48 horas, de acordo com o protocolo de uso da UTIP.

Os pacientes foram categorizados como os que apresentavam provável miocardite (diagnóstico atribuído por um cardiologista pediátrico com base na história, no exame físico e nos resultados da investigação na ausência de biópsia endomiocárdica) ou não apresentavam miocardite. As investigações consideradas foram:

- Os critérios do ECG de taquicardia sinusal desproporcional com febre ou a idade do paciente.
- Cardiomegalia na radiografia do tórax.
- Ventrículo esquerdo ou ambos os ventrículos dilatados durante a ecocardiografia, associado a função diastólica ou sistólica prejudicada e associado a regurgitação mitral.
- Enzimas cardíacas, principalmente troponinas cardíacas, elevadas acima de 2,02 vezes o nível normal da enzima.

Consideramos os achados ecocardiográficos (fração de encurtamento) ou as enzimas cardíacas elevadas os

elementos principais mais confiáveis para o diagnóstico de miocardite.

O resultado foi avaliado:

- Pelo tempo de permanência na UTIP
- Pela sobrevida na alta
- Por acompanhamento ecocardiográfico.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade do Cairo e foi feito de acordo com o estatuto social para pesquisa com seres humanos.

Análise estatística

Os dados nominais foram expressos como frequência e percentual e foram comparados com o teste qui-quadrado. Os dados numéricos foram expressos como média e faixa (25°-75°) e comparados com o teste T. Os dados não paramétricos foram comparados com o teste de Mann Whitney. As correlações de Pearson foram usadas para explorar as associações entre as variáveis numéricas. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Estudamos 63 crianças gravemente doentes internadas na UTIP que se enquadravam em nossos critérios de inclusão e exclusão.

Com relação a seu diagnóstico na internação, foram divididos em infecções respiratórias (41 casos), encefalite (12) e outros (10) (cetoacidose diabética, enterocolite, síndrome de Guillain-Barré, septicemia, falência múltipla dos órgãos).

Deles, 16 (25,3%) foram diagnosticados com miocardite. Dentre os diagnosticados com miocardite, 62,5% (10/16) receberam diagnóstico na internação de infecções respiratórias, 12,5% (2/16) receberam diagnóstico na internação de encefalite e 25% (4/16) receberam diagnóstico na internação de cetoacidose diabética, enterocolite, síndrome de Guillain-Barré, septicemia, falência múltipla dos órgãos.

Apesar de ter havido diferença na proporção de mulheres (62,5%) em comparação com os homens (37,5%) com miocardite, ela foi estatisticamente insignificante ($p=0,126$). A idade média dos diagnosticados com miocardite foi de 5,5 meses (3,25-21) e dos que não apresentaram miocardite foi de nove meses (4-17), $p=0,618$.

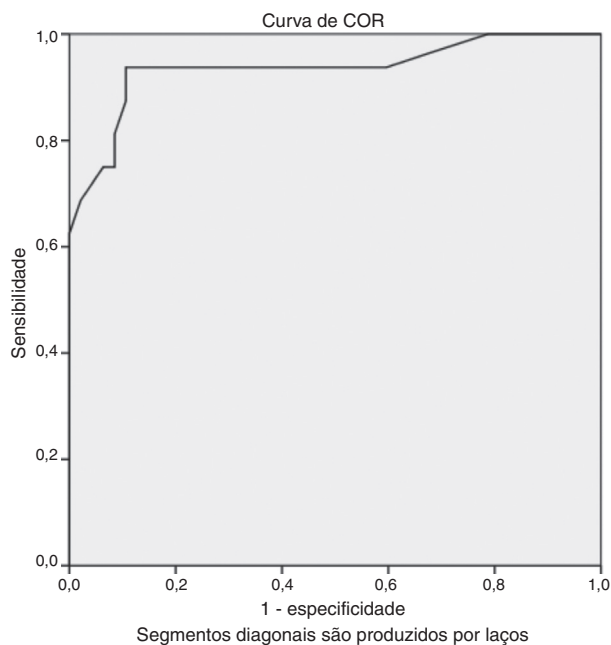
Foi encontrada uma associação significativa entre os pacientes com miocardite e as investigações a seguir: raios-X de tórax que revelou cardiomegalia, baixa FS e enzimas cardíacas elevadas (tabela 1). Dentre nossos casos, a precisão das enzimas cardíacas (cTn e CKMB) no diagnóstico da miocardite foi de apenas 63,5%, apesar de a precisão da baixa FS e dos raios-X de tórax que revelavam cardiomegalia ter sido 85,7% e 80,9%, respectivamente.

A figura 1 mostra a curva de característica de operação do receptor (COR) dos elevados valores da troponina cardíaca representados em vezes de aumento. Como nem todos os pacientes fizeram a medicação do nível de cTn no mesmo laboratório, consideramos a cTn em vezes de aumento em vez de valor absoluto para conseguirmos compará-los (devido à variabilidade dos valores de referência entre os diferentes laboratórios). A área sob a curva (ASC) foi 0,936

Tabela 1 A relação entre as diferentes investigações e miocardite

	Miocardite		Valor de p	RR/RC (IC de 95%)
	Yes	No		
Raios-X de tórax que revela cardiomegalia	9	5	0,001	10,8 (2,8-41,8)
baixa FS	12	5	0,0001	25 (5,8-108,8)
ECG (taquicardia sinusal/arritmia)	16	0	0,317	
Enzimas cardíacas elevadas	16	23	0,001	0,59 (0,45-0,76)

RR, risco relativo; RC, razão de chance; IC, intervalo de confiança; FS, fração de encurtamento; ECG, eletrocardiograma.

**Figura 1** Curva de COR das vezes da troponina cardíaca, $p=0,001$.

com IC de 95% (0,85-1), $p=0,0001$. A troponina cardíaca 2,02 vezes apresentou valor preditivo positivo (VPP) = 100%, valor preditivo negativo (VPN) = 88,7%, especificidade = 100%, sensibilidade = 62,5% e precisão = 90,5%.

A CRP negativa foi encontrada mais em pacientes diagnosticados com miocardite (62,5%) ($p=0,955$); 50% dos pacientes diagnosticados com miocardite apresentaram bandemia (aumento de bastonetes), $p=0,412$.

Do total de casos diagnosticados com miocardite, sete pacientes desenvolveram regurgitação mitral (RM) [7/16; 43,8%, $p=0,014$]. Os pacientes com miocardite apresentaram quase cinco vezes mais chance de RM, em comparação com os que não apresentaram miocardite.

Os pacientes com miocardite apresentaram quase cinco vezes mais chance de suporte inotrópico e sete vezes mais

chance de ventilação mecânica, em comparação com os pacientes que não apresentaram miocardite (tabela 2).

O tempo médio de permanência dos pacientes diagnosticados com miocardite foi de nove dias (3,24-14,5), em comparação com seis dias (5-10) para aqueles que não apresentaram miocardite ($p=0,277$).

Não houve diferença significativa com relação à sobrevivência na alta entre os diagnosticados com miocardite (oito casos, 50%) e os que não apresentaram miocardite (33 casos, 70,2%), $p=0,143$ (tabela 2).

Discussão

Apesar de a miocardite pediátrica apresentar morbidez e mortalidade significativas, os dados sobre a prevalência são limitados e o diagnóstico permanece desafiador.¹⁰

Este estudo fornece uma análise das crianças internadas na UTIP da Universidade de Cairo. Quando examinadas por raios-X de tórax, ecocardiograma, ECG e enzimas cardíacas (cTn e CKMB), descobrimos que a prevalência da miocardite dentre nossos pacientes foi de 25,3%. Em um estudo *post-mortem* das crianças que morreram sem uma história sugestiva de miocardite, os pesquisadores descobriram uma evidência de miocardite ativa ou curada em 17 dos 138 casos (12,3%).³

Dos diagnosticados com provável miocardite, 62,5% foram internados com problemas relacionados ao sistema respiratório. Freedman et al. constataram que 32% de seus casos apresentaram sintomas respiratórios.¹² Nossos achados devem lembrar aos médicos que as queixas pulmonares podem ser comuns em crianças com disfunção miocárdica, ao passo que os achados cardíacos podem ser mínimos.²³ A inflamação desempenha um papel importante na disfunção cardíaca em diferentes situações. A inflamação sistêmica aguda que ocorre em pacientes com queimaduras graves, trauma e doenças inflamatórias causa disfunção cardíaca, que é uma das importantes causas de mortalidade nesses pacientes. A sepse aguda diminui a contratilidade cardíaca e prejudica a complacência miocárdica.²⁴ Apesar de ambos

Tabela 2 Relação entre suporte oferecido, tempo de permanência, resultado e miocardite

	Miocardite (n = 16)	Sem miocardite (n = 47)	Valor de p	RC (IC 95%)
Suporte inotrópico (n = 25)	11(68,8%)	14(29,8%)	0,006	5,1(1,5-17,7)
Ventilação mecânica (n = 31)	13(81,2%)	18(38,3%)	0,003	6,9(1,7-27,9)
Tempo de permanência (dias)	9	6	0,277	
Óbito	8(50%)	14(29,8)	0,143	

RC, razão de chances.

normalmente terem uma causa viral, a miocardite aguda e a pericardite aguda nem sempre estão associadas (da mesma forma, a meningite e a encefalite nem sempre ocorrem juntas) e a ênfase clínica normalmente é uma ou a outra.²⁵

A idade média de nossos casos de miocardite foi de 5,5 meses (3,25-21), com diferenças insignificantes em comparação com os pacientes que não apresentaram miocardite. Soongswang et al. detectaram miocardite aguda dentre os pacientes com idade média de $5,4 \pm 5,1$ anos, $p=0,912$.¹⁹

Dentre as investigações feitas, descobrimos que o ecocardiograma (baixa FS) e os raios-X de tórax apresentaram uma precisão de 85,7% e 80,9%, respectivamente; assim, eles podem ser usados como exame para casos de suspeita de miocardite.

As enzimas cardíacas, às vezes de aumento da cTn acima de 2,02, apresentaram uma elevada especificidade de 100%, porém baixa sensibilidade de 62,5%. Foram encontrados alguns resultados no estudo feito por Bohn & Benson.¹⁴ Outro estudo constatou que o ponto de corte da cTn T de 0,052 ng/mL apresentou uma sensibilidade de 71% e especificidade de 86% no diagnóstico de miocardite, com um falso negativo da taxa da cTn T de 44%.¹⁹

Em geral, as enzimas cardíacas são elevadas na miocardite, porém sua confiabilidade na detecção da miocardite tem sido repetidamente questionada. Os níveis séricos da cTn são mais sensíveis em pacientes com suspeita clínica de miocardite do que a determinação convencional dos níveis de CKMB e indicam lesão dos miócitos. A troponina cardíaca foi principalmente elevada em pacientes com miocardite aguda e de início precoce, ao passo que a ausência de níveis elevados sugere presença de longo prazo de miocardite.²⁶ Assim, a diferença em nossos resultados em comparação com outros deve-se ao momento da coleta das amostras de sangue.

Com relação ao suporte oferecido aos casos de miocardite, 81,2% receberam ventilação mecânica, apesar de Klugman et al. terem constatado que apenas 37,5% exigiram ventilação mecânica.¹⁰ Ademais, suporte inotrópico foi oferecido a 68,8% de nossos casos de miocardite em comparação com aproximadamente 35% no estudo de Klugman et al.¹⁰

A taxa de mortalidade dentre os casos de miocardite foi elevada, 50%. Os relatos anteriores variaram de 13 a 38%.^{19,27}

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Batra AS, Lewis AB. Acute myocarditis. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13:234-9.
- Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res.* 2001;50:399-408.
- Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med.* 2000;343:1388-98.
- McCarthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, Hutchins GM, Kasper EK, Hare JM, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis. *N Engl J Med.* 2000;342:690-5.
- Amabile N, Fraisse A, Bouvenot J, Chetaille P, Ovaert C. Outcome of acute fulminant myocarditis in children. *Heart.* 2006;92:1269-73.
- English RF, Janosky JE, Ettetdgui JA, Webber SA. Outcomes for children with acute myocarditis. *Cardiol Young.* 2004;14:488-93.
- Kühn B, Shapiro ED, Walls TA, Friedman AH. Predictors of outcome of myocarditis. *Pediatr Cardiol.* 2004;25:379-84.
- Lipshultz SE, Sleeper LA, Towbin JA, Lowe AM, Orav EJ, Cox GF, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of the United States. *N Engl J Med.* 2003;348:1647-55.
- 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;296:1867-76.
- Klugman D, Berger JT, Sable CA, He J, Khandelwal SG, Slonim AD. Pediatric patients hospitalized with myocarditis: a multi-institutional analysis. *Pediatr Cardiol.* 2010;31:222-8.
- Dancea AB. Myocarditis in infants and children: a review for the paediatrician. *Paediatr Child Health.* 2001;6:543-5.
- Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, Kirsh JA, Taylor G, Thull-Freedman J. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic evaluation. *Pediatrics.* 2007;120:1278-85.
- Chang YJ, Chao HC, Hsia SH, Yan DC. Myocarditis presenting as gastritis in children. *Pediatr Emerg Care.* 2006;22:439-40.
- Bohn D, Benson L. Diagnosis and management of pediatric myocarditis. *Paediatr Drugs.* 2002;4:171-81.
- Calabrese F, Rigo E, Milanese O, Boffa GM, Angelini A, Valente M, et al. Molecular diagnosis of myocarditis and dilated cardiomyopathy in children: clinicopathologic features and prognostic implications. *Diagn Mol Pathol.* 2002;11:212-21.
- Baboonian C, McKenna W. Eradication of viral myocarditis: is there hope? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:473-6.
- Al-Biltagi M, Issa M, Hagar HA, Abdel-Hafez M, Aziz NA. Circulating cardiac troponins levels and cardiac dysfunction in children with acute and fulminant viral myocarditis. *Acta Paediatr.* 2010;99:1510-6.
- Checchia PA, Kulik TJ. Acute viral myocarditis: diagnosis. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7:S8-11.
- Soongswang J, Durongpisitkul K, Nana A, Laohaprasitiporn D, Kangkagate C, Punlee K, et al. Cardiac troponin T: a marker in the diagnosis of acute myocarditis in children. *Pediatr Cardiol.* 2005;26:45-9.
- Soongswang J, Durongpisitkul K, Ratanarapee S, Leowattana W, Nana A, Laohaprasitiporn D, et al. Cardiac troponin T: its role in the diagnosis of clinically suspected acute myocarditis and chronic dilated cardiomyopathy in children. *Pediatr Cardiol.* 2002;23:531-5.
- Levine MC, Klugman D, Teach SJ. Update on myocarditis in children. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22:278-83.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2:358-67.
- Alpern ER, Stevens MW. An offbeat wheezer. *Pediatr Ann.* 2000;29:97-101.
- Li Y, Ge S, Peng Y, Chen X. Inflammation and cardiac dysfunction during sepsis, muscular dystrophy, and myocarditis. *Burn Trauma.* 2013;1:109-21.
- Oakley CM. Myocarditis, pericarditis and other pericardial diseases. *Heart.* 2000;84:449-54.
- Dennert R, Crijns HJ, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J.* 2008;29:2073-82.
- Fuse K, Kodama M, Okura Y, Ito M, Hirono S, Kato K, et al. Predictors of disease course in patients with acute myocarditis. *Circulation.* 2000;102:2829-35.