

RESUMO

INTRODUÇÃO: A miocardite aguda é um processo inflamatório com várias apresentações clínicas, variando desde formas ligeiras a mais graves, que poderão condicionar a disfunção ventricular esquerda.

Uma vez que a utilização de Ressonância Magnética (RMN) cardíaca está associada a elevados custos de execução e tempos de utilização prolongados, a utilização da ecocardiografia bidimensional (2D) convencional associada a técnicas de análise de deformação (*strain*), tem vindo a demonstrar boa sensibilidade na identificação de áreas de disfunção ventricular esquerda.

OBJETIVOS: O objetivo deste estudo foi analisar nos doentes com miocardite e fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) preservada, a deformação longitudinal global (DLG) do ventrículo esquerdo por ecocardiografia e compará-la com um grupo controlo, de forma a verificar se este exame é um bom preditor de disfunção ventricular. Foram também avaliadas as características clínicas de uma coorte de doentes com miocardite. Tentou identificar-se possíveis preditores laboratoriais de função sistólica.

MÉTODOS: Foi feito um estudo de coorte retrospectivo, a partir de uma população de 35 doentes com diagnóstico de suspeita de miocardite aguda, admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos Coronários entre Janeiro de 2013 e Julho 2015. Desta população, dois doentes foram excluídos por diagnóstico de Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM).

A FEVE e a DLG, calculada por ecocardiografia de deformação, dos doentes com miocardite foram comparadas com o grupo controlo. Os preditores de disfunção miocárdica (para DLG >-18%), foram também calculados.

A idade média de apresentação foi de 33±13 anos, em que 91% eram homens. Os sintomas apresentados à entrada incluíam toracalgia (91%) e 21% tinham história de infeção

respiratória recente. A maior parte dos doentes tinha elevação dos biomarcadores, com valores médios de TNI $10,8 \pm 8,3$ ng/mL e CK-MB $40 \pm 33,6$ ng/mL.

A FEVE obtida por ecocardiografia foi de $59 \pm 6,7$ % e o valor médio da DLG foi de $-16,5 \pm 3,3$ %. Foi demonstrado que não havia correlação entre os valores de FEVE e DLG ($r^2 = 0,06$; $P = 0,2$). Contudo, nos doentes com FEVE preservada ($>55\%$), os valores de DLG foram inferiores, quando comparados com o grupo controlo ($-17,3 \pm 3,6$ % vs $-20,8 \pm 3,5$ %, $P < 0,001$). Dos 7 doentes (21%) que fizeram RMN cardíaca, todos tinham realce tardio subepicárdico. Os valores de CK-MB (OR 1,07; IC 95%: 1,001-1,16; $P = 0,05$), foram marginalmente associados a valores mais baixos de DLG.

CONCLUSÕES: O DLG obtido por ecocardiografia de deformação permitiu identificar disfunção do ventrículo esquerdo, em doentes com FEVE preservada, tendo demonstrado que que poderá ser utilizado sempre que exista suspeita de miocardite aguda.

ABSTRACT

BACKGROUND: Acute myocarditis is an inflammatory process with different clinical presentations, ranging from mild to severe, that may condition the left ventricular dysfunction. As the two main diagnostic techniques have caveats (cardiac Magnetic Resonance Imaging (MRI) is an expensive and time-consuming technique and endomyocardial biopsy a risky procedure), conventional two-dimensional (2D) echocardiography, coupled with strain analysis techniques, has been producing good results in identifying left ventricular dysfunction.

AIMS: This study aims at studying the global longitudinal strain (GLS) of the left ventricle, by using echocardiography in patients with myocarditis and preserved left ventricular ejection fraction (LVEF). This analysis will be compared with a control group to assess if this technique can be used as a good predictor for ventricular dysfunction.

In addition, the clinical characteristics of a cohort of patients with myocarditis were also evaluated. Possible lab predictors for systolic function were studied.

METHODS: A population of 35 patients, admitted in the Intensive Care Unit between January 2013 and July 2015, with suspected diagnosis of acute myocarditis, was retrospectively studied. Of these, two patients were excluded due to a myocardial infarction (MI) diagnosis performed during follow-up. LVEF and GLS, were measured by 2-D speckle tracking echocardiography in myocarditis patients and compared with healthy subjects. The predictors for myocardial dysfunction (for GLS >18%) were also measured. The group had a mean age of 33±13, and 91% were male. At admission, the symptoms included chest pain (91%) and 21% had history of recent respiratory infection. Most patients had elevated biomarkers, with average values of TNI 10,8±8,3 ng/mL and CK-MB 40±33,6 ng/mL. LVEF obtained by echocardiography was 59±6,7% and the mean value for GLS was -16,5±3,3 %. No correlation between LVEF and GLS was observed ($r^2 = 0,06$; $P = 0,2$). However, even in the patients with preserved LVEF (>55%), GLS values were lower than the control group (-17,3±3,6 % vs -20,8±3,5%, $P < 0,001$).

Of the 7 (21%) patients that performed a MRI, all had subepicardial late enhancement (SLE). CK-MB values (OR 1,07; IC 95%: 1,001-1,16; P = 0,05) were marginally associated to lower values of GLS.

CONCLUSIONS: GLS obtained by 2-D speckle tracking echocardiography identifies left ventricle dysfunction in patients with normal LVEF and may be used whenever there is a suspicion of acute myocarditis.

PALAVRAS-CHAVE

1. Miocardite aguda
2. Ecocardiografia de deformação
3. Ressonância magnética cardíaca
4. Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
5. Deformação longitudinal global

KEYWORDS

1. Acute myocarditis
2. 2-D speckle tracking echocardiography
3. Cardiac magnetic resonance imaging
4. Left Ventricular Ejection Fraction
5. Global longitudinal *strain*

NOMENCLATURA

2D	Bidimensional/ Two-dimensional
AIQ	Amplitude inter-quartil
CKMB	Creatine kinase mb
DLG	Deformação Longitudinal Global
EAM	Enfarte Agudo do Miocárdio
ECG	Eletrocardiograma
FEVE	Fração de Ejeção do ventrículo Esquerdo
GLS	Global longitudinal strain
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
MI	Myocardial Infarction
MRI	Magnetic Resonance Imaging
PCR	Proteína C Reativa
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SCA	Síndrome coronário agudo
SLE	Subepicardial Late Enhancement
TNI	Troponina I

ÍNDICE

RESUMO.....	1
ABSTRACT	3
PALAVRAS-CHAVE.....	5
KEYWORDS	5
NOMENCLATURA	6
CAPÍTULO 1. – INTRODUÇÃO.....	10
1. Introdução	11
CAPÍTULO 2. – MATERIAIS E MÉTODOS	13
2. Materiais e Métodos.....	14
2.1. População em estudo	14
2.1.1. Doentes.....	14
2.1.2. Controlos.....	15
2.2. Ecocardiografia.....	16
2.3. Ecocardiografia de deformação 2-D.....	16
2.4. Ressonância magnética cardíaca	17
2.5. Análise estatística	18
CAPÍTULO 3. – RESULTADOS.....	19
3. Resultados.....	20
3.1. Ecocardiografia.....	22
3.2. Ressonância magnética cardíaca	25
3.2.1. Realce tardio	26
3.3. Indicadores de disfunção miocárdica	27
CAPÍTULO 4. – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	29
4.....	30
4.1. Discussão.....	30
4.1.1. Limitações do estudo	33
4.2. Conclusão	33
AGRADECIMENTOS.....	34
CAPÍTULO 5. – BIBLIOGRAFIA	36
5. Bibliografia.....	37

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Seleção da população em estudo	15
Figura 2 – Distribuição de frequências do DLG	23
Figura 3 – Regressão linear entre os valores de DLG vs FEVE ($r^2 = 0,06$)	23
Figura 4 – Doentes com depressão da função sistólica do ventrículo esquerdo, avaliado por RMN cardíaca.	25
Figura 5 – Doentes com dilatação do ventrículo esquerdo, avaliado por RMN cardíaca.....	26
Figura 6 – Valores de DLG de acordo com o realce tardio regional obtido por RMN cardíaca	27

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Características da população em estudo.....	20
Tabela 2 – Alterações no ECG no grupo dos doentes com miocardite	21
Tabela 3 – Marcadores laboratoriais.....	21
Tabela 4 – Resultados FEVE e DLG em doentes vs controlos.....	22
Tabela 5 – Características clínicas e laboratoriais dos doentes com e sem disfunção cardíaca (DLG <-18% vs DLG >-18%)	24
Tabela 6 – Análise multivariada – CK-MB vs troponinas vs PCR.....	28

CAPÍTULO 1. – INTRODUÇÃO

1. Introdução

A miocardite aguda é um processo inflamatório que atinge o miocárdio, sendo geralmente causado por agentes infecciosos (1–3). Além destes, a miocardite aguda pode também ser causada por reações alérgicas, reações a fármacos, ou ser decorrente de uma doença sistémica, como a sarcoidose (1,2,4). O quadro clínico pode variar desde formas ligeiras, clinicamente auto-limitadas, a formas fulminantes, potencialmente fatais (1). Nas formas mais graves, a sua evolução poderá condicionar disfunção ventricular esquerda (1,2,5,6).

Sendo a apresentação da miocardite aguda muito variável, o seu diagnóstico é um desafio (5,7) e necessita de um elevado grau de suspeita (1). Uma vez que os achados na história clínica, no exame físico, no eletrocardiograma (ECG) e nos achados laboratoriais (p.ex., troponina) não são muito sensíveis nem específicos, e como a biopsia endomiocárdica é um método invasivo com morbilidade, os testes de imagem não invasivos surgem como uma opção interessante como métodos diagnósticos ou prognósticos na miocardite aguda (3,5). Assim, a ressonância magnética (RMN) cardíaca tem evoluído como meio complementar de diagnóstico não invasivo, útil no diagnóstico de miocardite (1,3,5,8,9), através da avaliação da função ventricular e da identificação de alterações estruturais do miocárdio (10).

De forma de auxiliar o diagnóstico de miocardite aguda por RMN cardíaca, foram desenvolvidos os critérios de *Lake Louise* (1,9). Estes incluem: 1) aumento focal ou global da intensidade de sinal nas sequências ponderadas em T2 (consistente com edema); 2) aumento da taxa de realce precoce global após contraste (sinal de hiperémia); 3) presença de realce tardio por gadolínio (consistente com necrose/fibrose) (9). Desta forma, é possível avaliar a localização, tamanho e extensão do atingimento miocárdico e no caso da presença de 2 ou 3 critérios, fazer o diagnóstico de miocardite aguda (6). Sabe-se que no caso da miocardite, as camadas subepicárdicas são as mais frequentemente afetadas (6,9). Contudo, existem

limitações à utilização deste exame complementar de diagnóstico, tais como a sua baixa disponibilidade, elevados custos de utilização e tempos de execução prolongados (5,7,8,11)

Desta forma, para ultrapassar estas limitações, recorre-se frequentemente à ecocardiografia bidimensional associada a novas técnicas, como a análise de deformação (*strain*) (3,5). Esta técnica é utilizada para avaliar a deformação do miocárdio e tem vindo a demonstrar maior sensibilidade do que as técnicas de ecocardiografia convencionais na deteção de disfunção ventricular esquerda (3,5–8,11–15). Através da utilização de ecocardiografia de deformação, vários estudos recentes demonstraram a existência de alterações na deformação longitudinal global (DLG) e circunferencial nos doentes com miocardite mas com função sistólica preservada, avaliada através da análise da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) por ecocardiografia bidimensional (3,6,16).

Neste estudo pretendemos: i) avaliar as características clínicas de uma coorte de doentes com diagnóstico clínico de miocardite internados numa unidade de cuidados intensivos cardíacos, ii) no subgrupo de doentes com miocardite e FEVE preservada, analisar a DLG do ventrículo esquerdo por ecocardiografia; e (iii) identificar preditores laboratoriais de função sistólica deprimida por DLG.

CAPÍTULO 2. – MATERIAIS E MÉTODOS

2. Materiais e Métodos

2.1. População em estudo

2.1.1. Doentes

Conduzimos um estudo de coorte retrospectivo, unicêntrico, incluindo todos os doentes que foram internados na Unidade de Cuidados Intensivos Cardíacos do Serviço de Cardiologia A do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra com diagnóstico clínico de miocardite aguda, entre Janeiro de 2013 e Julho de 2015.

Identificámos 35 doentes com um diagnóstico inicial de miocardite aguda, baseado nos seguintes critérios clínicos à entrada no internamento: (A) história de infeção respiratória ou gastroenterite recente (últimas oito semanas); (B) um dos seguintes sintomas: cansaço e mal estar, precordialgia, dispneia, palpitações; (C) presença de uma das seguintes alterações eletrocardiográficas: elevação do segmento ST, alterações na onda T; e (D) aumento dos marcadores de inflamação aguda e enzimas cardíacas. Neste grupo em estudo, os doentes não podiam ter antecedentes de síndrome coronário agudo (SCA).

Dos doentes incluídos no estudo, 2 foram excluídos após análise do processo do doente, dado que foi estabelecido um diagnóstico de enfarte transmural durante o estudo por RMN cardíaca efetuado durante o seguimento clínico. A amostra em análise neste estudo foi assim de 33 doentes. Posteriormente, foram excluídos quatro doentes do estudo uma vez que não tinham ecocardiografia disponível relativa ao episódio de miocardite; a amostra final foi de 29 doentes, sendo que destes, 7 tinham estudo por RMN cardíaca (**Figura 1**).

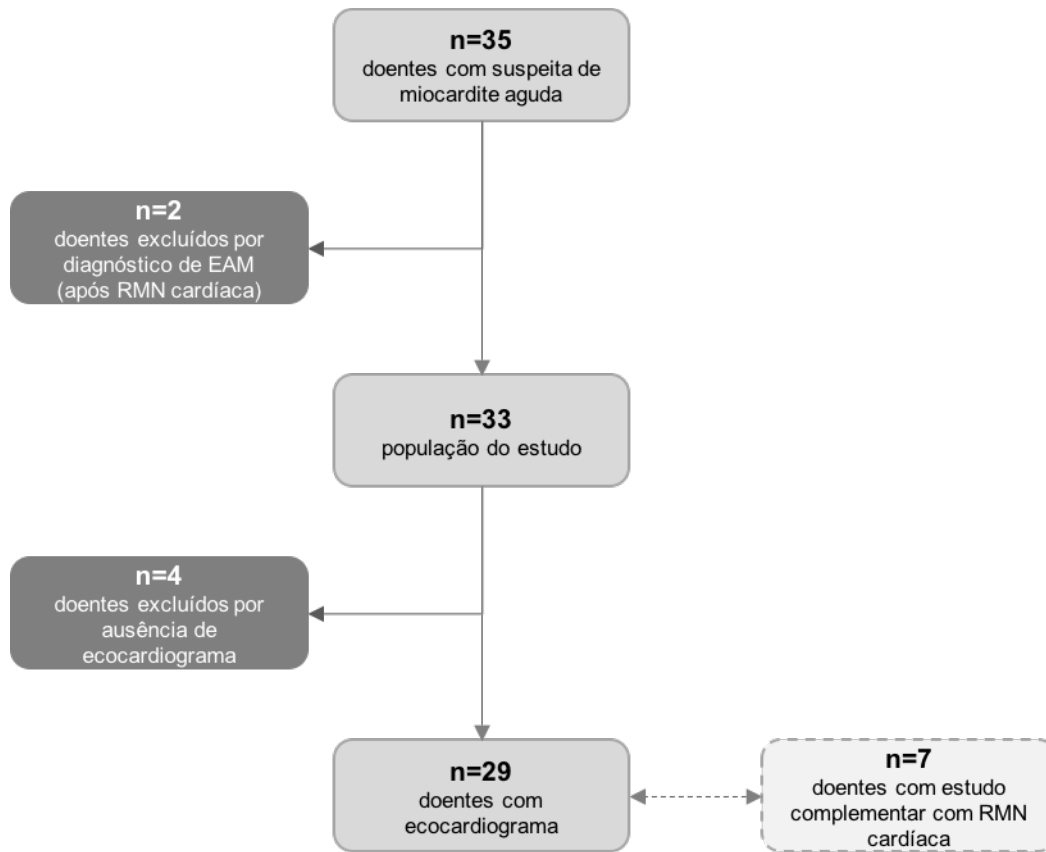


Figura 1 – Seleção da população em estudo

2.1.2. Controlos

Vinte e um participantes, com uma idade média de 41 anos ($\pm 14,3$ anos), sem antecedentes de SCA ou outra patologia cardíaca e com ECG e ecocardiograma normal, foram admitidos como grupo controlo neste estudo. O grupo de controlo mostrou-se adequado, pois quando comparadas as médias de idades e os valores de FEVE, entre estes e o grupo de doentes com miocardite com FEVE $>55\%$, a diferença não foi estatisticamente significativa ($P = 0,14$; $P = 0,19$, respetivamente).

2.2. Ecocardiografia

Como parte do protocolo de estudo do diagnóstico clínico de episódio de miocardite aguda foram realizados ecocardiogramas 2-D convencionais em todos os doentes, à data do episódio clínico índex. Os valores da FEVE foram obtidos através do acesso aos dados destes ecocardiogramas realizados durante o estudo do doente. A FEVE foi calculada pelo método de Simpson.

2.3. Ecocardiografia de deformação 2-D

A análise do estudo da DLG foi feita posteriormente ao episódio clínico índex, com recurso às imagens obtidas durante o estudo ecocardiográfico do doente à data do evento patológico armazenadas em DICOM. As imagens seleccionadas foram as incidências apicais de duas, três e quatro câmaras. Para a quantificação da DLG do grupo de estudo foi utilizado o *software* Echopac, nas incidências apicais seleccionadas.

Neste tipo de estudo, o *software* pede ao utilizador que identifique os limites do endocárdio através da identificação de uma sequência de pontos, sendo estes, sempre que necessário posteriormente ajustadas de modo a cobrir a área desejada. A quantificação da deformação miocárdica é obtida através da comparação do deslocamento destes pontos, ao longo dos limites do endocárdio. Através da análise do deslocamento *frame-by-frame* são geradas automaticamente as curvas de deformação. O *software* divide automaticamente a secção em estudo por segmentos, sendo o valor médio destes utilizado para cálculo do valor da DLG. O estudo da DLG no grupo dos doentes com miocardite, obtido através da ecocardiografia de deformação foi posteriormente comparado com a DLG do grupo controlo. Apenas as imagens com boa qualidade (*frames-per-second* $> 50 \text{ s}^{-1}$) foram utilizadas. As imagens que não cumprissem estas condições adequadas foram excluídas da análise.

Quanto mais negativos os valores do DLG, melhor é a função sistólica. Neste estudo consideram-se valores de DLG $> -18\%$ como indicadores de função sistólica ventricular esquerda anormal.

2.4. Ressonância magnética cardíaca

Este exame complementar foi efetuado até 30 dias após o internamento na unidade de cuidados intensivos. Os dados utilizados neste estudo foram obtidos a partir dos resultados obtidos com este exame complementar de diagnóstico. Dos 33 doentes em análise, apenas 7 tinham disponível o resultado deste exame complementar, sendo estes os dados utilizados neste estudo. A identificação das regiões com miocardite foi feita, através da presença de áreas de realce tardio, obtidas após a administração de gadolínio, sendo então estas as áreas selecionadas para análise.

Através do acesso aos dados obtidos das RMN cardíaca efetuadas, foram avaliados os valores de FEVE e de volume telediastólico do ventrículo esquerdo. Assim, os valores de FEVE foram classificados em: FEVE normal: 56-78%; FEVE no limite inferior: 56%; FEVE ligeiramente diminuída: 54-55% e FEVE diminuída $<54\%$. Por sua vez, o volume telediastólico do ventrículo esquerdo foi classificado em: volume telediastólico normal: 77-195mL; volume telediastólico no limite superior: 192-194 mL; volume telediastólico ligeiramente aumentado: 195 mL; ventrículo esquerdo dilatado: $> 196\text{mL}$.

2.5. Análise estatística

A análise estatística foi efetuada com base em parâmetros demográficos e ecocardiográficos. Para as variáveis contínuas apresentam-se os valores da média \pm desvio padrão ou mediana, enquanto para as variáveis categóricas são apresentadas as frequências (em percentagem). Foram utilizados testes *t* de *Student*, não emparelhados, para comparar a DLG entre os controlos e os doentes com miocardite. Para avaliar a relação entre a DLG e o FEVE foi utilizada uma regressão linear. Foi utilizada ainda uma análise de regressão logística multivariável para analisar a relação entre os valores de DLG ($> -18\%$), PCR, CKMB e troponina I.

CAPÍTULO 3. – RESULTADOS

3. Resultados

Na **Tabela 1** encontram-se descritas as características demográficas da população estudada. A idade média foi de 33 ± 13 anos; 30 doentes eram do sexo masculino (91%).

O principal sintoma à entrada foi dor torácica, presente em 30 doentes (91%), dos quais 10 tinham dor torácica pleurítica (30%). Outros sintomas acompanhantes foram: febre (11 [33%]); dispneia (1 [3%]) e mialgias (2 [6%]). Sete (21%) dos 33 doentes tinham também história de infeção respiratória ou gastroenterite (4 [12%]) nas oito semanas que precederam o internamento.

Tabela 1 – Características da população em estudo.

	Miocardite (n=33)	Percentagem (%)
Sexo masculino	30	91
Idades	33 ± 13	
Sintomas		
<i>Dor torácica</i>	30	91
<i>Febre</i>	11	33
<i>Infeção respiratória</i>	7	21
<i>Gastroenterite</i>	4	12
<i>Mialgias</i>	2	6
<i>Dispneia</i>	1	3

Dos 33 doentes, apenas 24 tinham ECG disponível. Destes, 17 mostraram alterações eletrocardiográficas, estando nestas incluídas: alterações do segmento ST, presentes em 16 doentes (48%), dos quais 5 doentes apresentavam supra ST difuso (15%), supra ST inferior [4 (12%)], supra ST lateral [2 (6%)] e supra ST ântero-lateral [5 (15%)] e presença de onda Q (1 [3%]) (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Alterações no ECG no grupo dos doentes com miocardite

	Miocardite (n=33)	Percentagem (%)
Ritmo sinusal	25	76
Alteração segmento ST	16	48
<i>Supra ST difuso</i>	5	15
<i>Supra ST inferior</i>	4	12
<i>Supra ST lateral</i>	2	6
<i>Supra ST ântero-lateral</i>	5	15
Presença de onda Q	1	3

Dos trinta e três doentes, 31 (94%) apresentaram troponina I (TNI) positiva à admissão ($> 0,056$ ng/mL), com valores médios de $10,8 \pm 8,3$ ng/mL e variando de 0,14-31,9 ng/mL. Dos restantes, 1 (3%) apresentou valores de TNI não mensuráveis ($< 0,017$ ng/mL) e outro doente (3%) apresentou TNI negativa (0,017-0,056 ng/mL). Uma percentagem menor (85%, correspondendo a 28 doentes) apresentou um aumento do valor CK-MB maior que 3,5 ng/mL (média de $40,0 \pm 33,6$ ng/mL e variando de 1,2-116,8 ng/mL). Todos os doentes apresentaram valores aumentados de PCR ($> 0,50$ mg/dL), apresentando um valor mediano de 5,6 mg/dL e variando entre 1,33-29,6 mg/dL (**Tabela 3**).

Os dados relativos às serologias apenas estavam disponíveis em 3 doentes, sendo que em apenas um doente foi observado Ac IgM positivo, para *Leptospira* spp., indicando infeção recente a este género.

Tabela 3 – Marcadores laboratoriais

	Miocardite (n=33)	Média	Desvio Padrão	Valor mínimo	Valor máximo
TNI (ng/mL)	31 (94%)	10,8	$\pm 8,3$	0,14	31,9
CK-MB (ng/mL)	28 (85%)	39,0	$\pm 33,7$	1,2	116,8
PCR (mg/dL)	33 (100%)	5,6 [AIQ = 3,16-10,8]		1,33	29,6

3.1. Ecocardiografia

Um dos principais desafios clínicos na miocardite continua a ser a análise da função sistólica ventricular esquerda. Sabendo que a FEVE não consegue captar o atingimento miocárdico em formas mais ligeiras de doença, colocámos a hipótese de que a DLG poderia estar alterada em doentes que de outra forma (i.e. através da análise da FEVE) seriam considerados normais do ponto de vista de função sistólica do VE. No grupo de doentes com miocardite, a FEVE média foi de $59 \pm 6,7\%$ e o DLG médio de $-16.5 \pm 3.3\%$ (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Resultados FEVE e DLG em doentes vs controlos

	Miocardite (n=29)	Controlo (n=21)	Valor <i>P</i>
FEVE (%)	$59 \pm 6,7$	$63,5 \pm 2,7$	0,19
<i>Mínimo (%)</i>	47,5	58	
<i>Máximo (%)</i>	75	70	
DLG (%)	$15,8 \pm 3,3$	$-20,8 \pm 3,5$	<0,001
<i>Mínimo (%)</i>	-24,6	-30,0	
<i>Máximo (%)</i>	-10,8	-15,2	

Na **Figura 2** podemos observar a distribuição da frequência dos valores de DLG nos doentes com miocardite, verificando-se uma maior distribuição de valores do DLG entre -14,8% e -18,7%. A associação entre a DLG e a FEVE foi analisada recorrendo a regressão linear. Observou-se que não havia uma correlação significativa entre os valores de DLG e os valores de FEVE ($r^2 = 0.06$; $P = 0.2$) (**Figura 3** – Regressão linear entre os valores de DLG vs FEVE ($r^2 = 0,06$)).

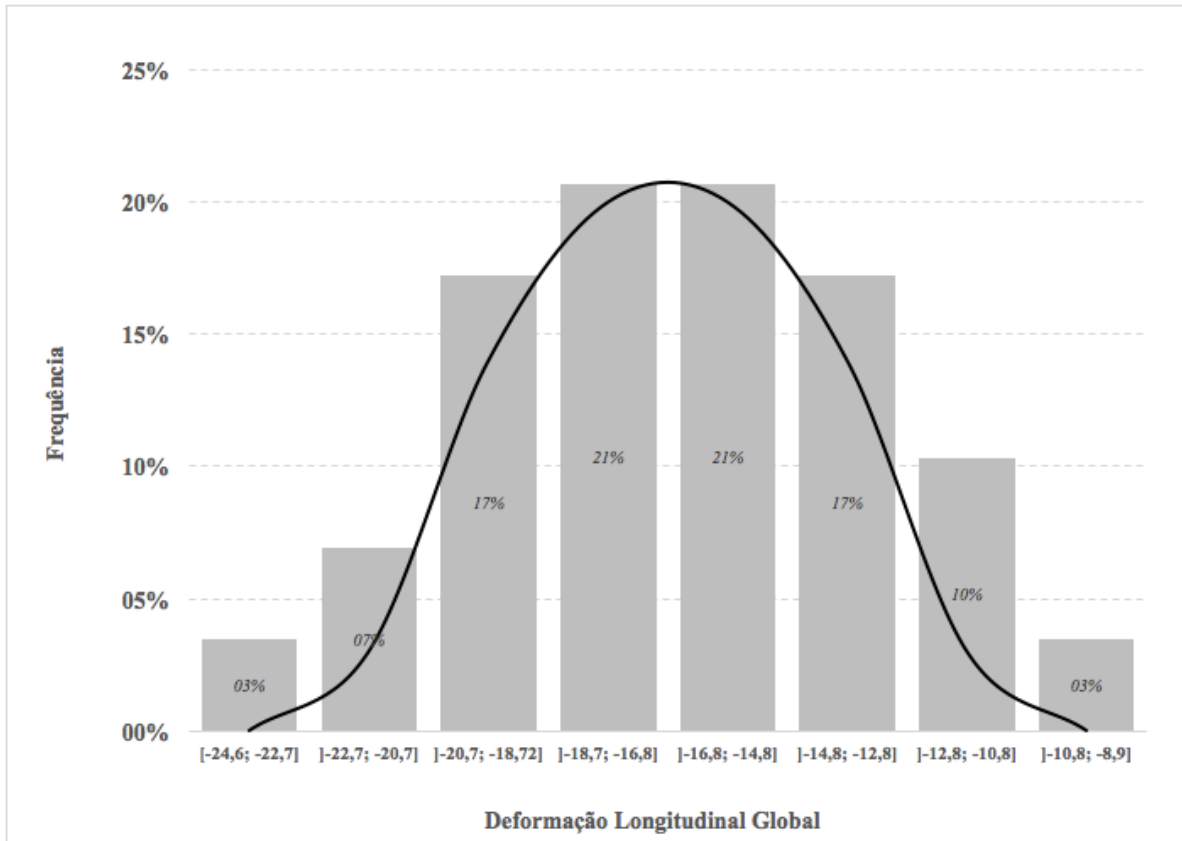


Figura 2 – Distribuição de frequências do DLG

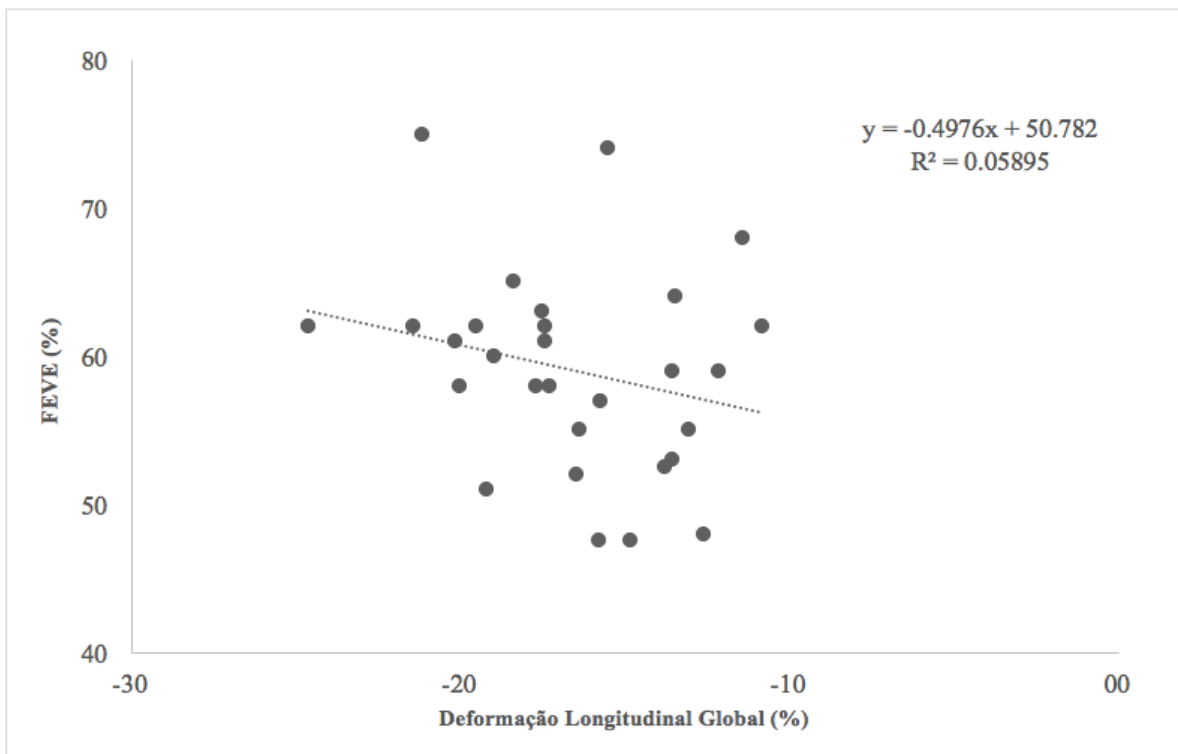


Figura 3 – Regressão linear entre os valores de DLG vs FEVE ($r^2 = 0,06$)

Na **Tabela 5** podemos observar a distribuição das características clínicas e laboratoriais dos doentes sem disfunção cardíaca, DLG $>-18\%$, vs doentes com disfunção cardíaca, DLG $<-18\%$.

Tabela 5 – Características clínicas e laboratoriais dos doentes com e sem disfunção cardíaca (DLG $<-18\%$ vs DLG $>-18\%$)

	DLG $<-18\%$ (n=20)	DLG $>-18\%$ (n=9)	Valor P
Idades (média)	31 \pm 7,5	38 \pm 22,5	0,2
Sintomas			
<i>Dor torácica</i>	18 (90%)	8 (89%)	0,8
<i>Febre</i>	8 (40%)	2 (22%)	0,6
<i>Infeção respiratória</i>	6 (30%)	1 (11%)	0,4
<i>Gastroenterite</i>	1 (5%)	2 (22%)	0,1
Troponina I ng/mL (média \pm dp)	11,93 \pm 8,08	8,49 \pm 9,76	0,2
CK-MB ng/mL (média \pm dp)	47,05 \pm 32,53	16,23 \pm 21,8	0,02
PCR mg/dL (média \pm dp)	7,69 \pm 6,34	8,32 \pm 7,68	0,8

Analisámos a DLG no subgrupo de doentes com miocardite e FEVE preservada (definida como FEVE $> 55\%$). Além disso, comparámos a DLG neste subgrupo com uma população de controlos. Verificámos que os valores de DLG dos doentes com miocardite e FEVE normal eram significativamente inferiores aos dos controlos (DLG $-17,3\pm 3,6\%$ vs $-20,8\pm 3,5\%$, $P < 0.001$).

3.2. Ressonância magnética cardíaca

Dos 33 doentes, apenas 7 (21%) fizeram estudo complementar com RMN cardíaca durante ou após o episódio de miocardite aguda. Estes doentes apresentavam uma FEVE média de 58 ($\pm 6,3$) %. Quatro dos 7 doentes demonstraram depressão da função sistólica, sendo que 1 doente (14%) se encontrava no limite inferior da normalidade, 2 doentes (29%) com função sistólica ligeiramente diminuída e 1 doente (14%) com função sistólica moderada a gravemente diminuída (**Figura 4**).

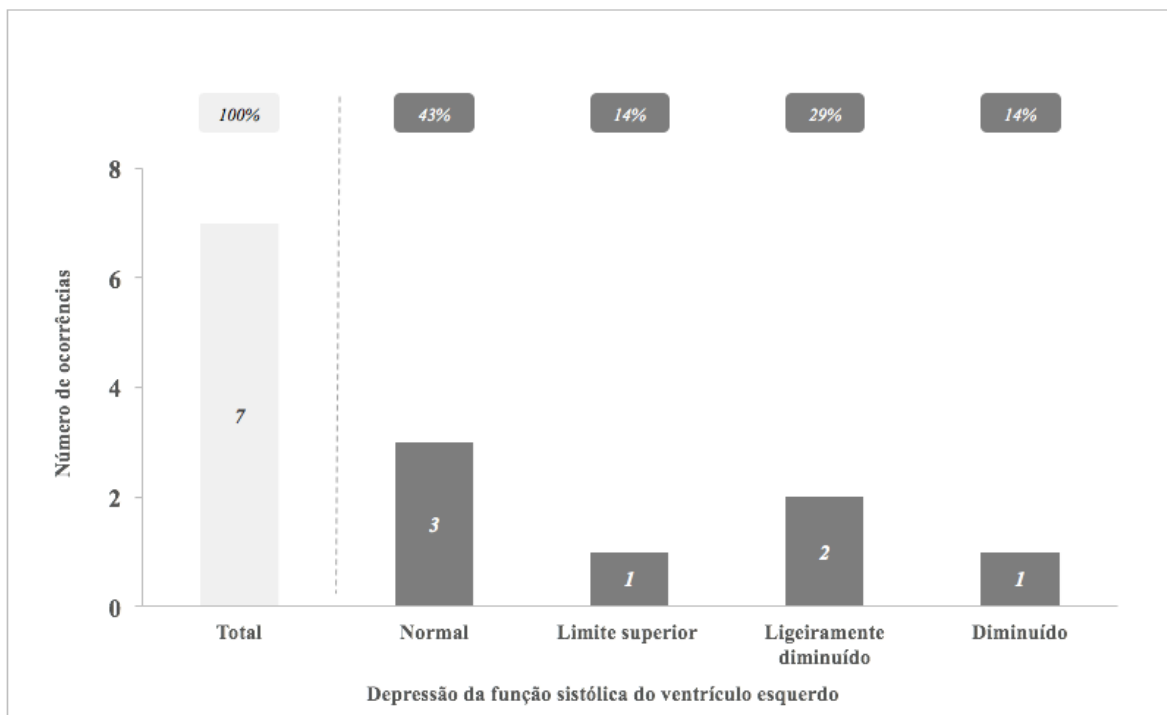


Figura 4 – Doentes com depressão da função sistólica do ventrículo esquerdo, avaliado por RMN cardíaca. FEVE normal: 56-78%; limite inferior: 56%; ligeiramente diminuída: 54-55%; diminuída <54%.

Dos 7 doentes, 4 apresentavam também alterações no volume diastólico do ventrículo esquerdo, sendo que 1 doente (14%) apresentava dilatação efetiva do ventrículo esquerdo, 2 (29%) ventrículo esquerdo ligeiramente dilatado e 1 doente (14%) apresentava diâmetro no limite superior da normalidade (**Figura 5**).

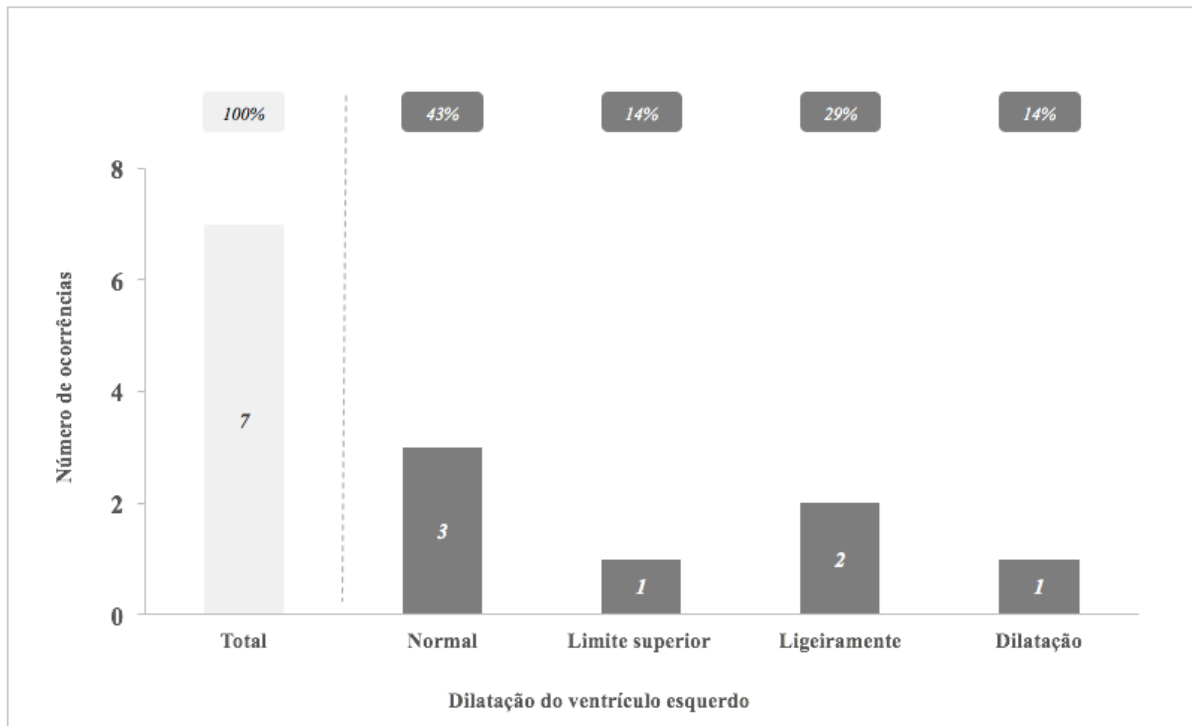


Figura 5 – Doentes com dilatação do ventrículo esquerdo, avaliado por RMN cardíaca. Volume telediastólico normal do ventrículo esquerdo: 77-195mL; limite superior: 192-194 mL; ligeiramente aumentado: 195 mL; dilatação: > 196mL.

3.2.1. Realce tardio

Em todos os doentes foi realizado o estudo com contraste e todos demonstraram áreas de realce tardio, com extensão subepicárdica, correspondentes às zonas cicatriciais do miocárdio secundárias à miocardite prévia. O realce tardio foi observado nas seguintes localizações: parede lateral: 7 doentes (25%); parede inferior [2 (25%)]; parede anterior: [2 (25%)]; região septal [2 (25%)]; apical [1 (12,5%)]; parede ínfero-lateral [2 (25%)].

As paredes lateral e inferior do ventrículo esquerdo foram as principais localizações de atingimento miocárdico.

A **Figura 6** ilustra a correlação entre os valores de DLG e o realce tardio regional obtido por RMN cardíaca.

		Valores de <i>strain</i> longitudinal segmentar (%)		
		<i>Anterior</i>	<i>Lateral</i>	<i>Inferior</i>
Realce tardio Regional	<i>Realce tardio anterior</i>	-16,0	-15,0	-14,9
	<i>Realce tardio lateral</i>	-16,3	-13,4	-12,0
	<i>Realce tardio inferior</i>	-19,3	-17,6	-16,8

Figura 6 – Valores de DLG de acordo com o realce tardio regional obtido por RMN cardíaca

3.3. Indicadores de disfunção miocárdica

Através da análise de regressão logística multivariável (**Tabela 6**) pretendemos identificar preditores laboratoriais de disfunção miocárdica (identificada como DLG inferior a -18%).

Identificámos a CK-MB como preditor independente (OR 1,07; IC 95%: 1,001-1,16; $P = 0,051$), após ajuste à TNI (OR 0,89; IC 95%: 0,71-1,12; $P = 0,32$) e à PCR (OR 0,96; IC95% 0,85-1,09; $P = 0,54$).

Tabela 6 – Análise multivariada – CK-MB vs troponinas vs PCR

	Odds ratio	Erro Padrão	z	P> z	[Intervalo de Confiança de 95%]	
CK MB	1.075	.0400	1.95	0.051	1.001	1.157
PCR	.9606	.0620	-0.61	0.544	.8473	1.091
TNI	.8915	.1029	-0.99	0.320	.7111	1.118
Cons	1.194	.9701	0.22	0.828	.2427	5.871

CAPÍTULO 4. – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

4.

4.1. Discussão

Os resultados deste estudo mostraram que a miocardite afeta uma população de homens adultos jovens, com idade média de 33 anos. Nesta população, a maior parte dos doentes tinha elevação dos biomarcadores, TNI e CK-MB. Foi demonstrado que não havia correlação entre os valores de FEVE e DLG no grupo de doentes com miocardite. Contudo, nos doentes com FEVE preservada (>55%), os valores de DLG foram inferiores aos obtidos no grupo controlo. Neste estudo, foi também observado que os valores de CK-MB foram marginalmente associados a valores mais baixos de DLG.

Os nossos achados em relação às características da nossa população foram coincidentes com as de outros estudos já publicados(3,6). Quando comparadas as características clínicas e laboratoriais dos doentes com e sem disfunção cardíaca avaliada por DLG, não observámos diferenças estatisticamente significativas exceto nos valores de CK-MB que se encontravam mais elevados no grupo com disfunção cardíaca.

A ecocardiografia permanece como o método complementar imagiológico inicial ideal, uma vez que apresenta uma disponibilidade universal, é portátil e apresenta baixos custos (7). Vários estudos recentes demonstraram a existência de alterações na DLG e circunferencial nos doentes com miocardite, com função sistólica preservada. Estes resultados foram obtidos através da utilização da ecocardiografia de deformação (3,6,16). Esta técnica é utilizada para avaliar a deformação do miocárdio e tem vindo a demonstrar boa sensibilidade na deteção de disfunção ventricular esquerda (3,5–8,11–15).

Confirmada a nossa hipótese de que o DLG identifica doentes com disfunção sistólica não aparente pela análise da FEVE, demonstrámos que mesmo tendo FEVE preservada, os doentes com miocardite apresentavam valores de DLG mais baixos que o grupo de controlos saudáveis. Estes dados estão de acordo com os trabalhos anteriormente publicados (3,5–7), em

que, tal como no nosso estudo, os valores de DLG nos doentes com miocardite aguda e FEVE preservada (>55%), eram mais baixos do que no grupo controlo (FEVE > 58%) (DLG - $17,3\pm 3,6\%$ vs $-20,8\pm 3,5\%$, $P < 0,001$).

A biópsia endomiocárdica continua a ser o exame de referência para o diagnóstico de miocardite aguda (1). Contudo, uma vez que é um exame invasivo, habitualmente este é apenas realizado nos doentes com miocardite e insuficiência cardíaca (9). Desta forma, a RMN cardíaca é o exame não invasivo recomendado nos doentes sem sintomas de insuficiência cardíaca (7). Contudo, ainda tem uma baixa disponibilidade, uma vez que este exame está associado a algumas limitações na sua execução, como tempos demorados e elevados custos.

Sabe-se também que as fibras miocárdicas do ventrículo esquerdo estão orientadas circunferencialmente, paralelas à válvula mitral; que as fibras subepicárdicas se encontram orientadas obliquamente e que as fibras subendocárdicas são longitudinais e se inserem na válvula aórtica e mitral (17). A miocardite afeta predominantemente a região intramiocárdica e subepicárdica, ou seja, as fibras orientadas circunferencial e obliquamente. Assim, o envolvimento destas pode ser identificado pelas técnicas de ecocardiografia de deformação (3). Esta técnica é de elevada importância uma vez que consegue identificar alterações na deformação miocárdica mesmo em doentes em quem não foi identificado nenhuma alteração por técnicas de RMN cardíaca (3,6). Assim, sendo o DLG obtido por ecocardiografia de *strain* 2-D é um bom marcador da disfunção do ventrículo esquerdo, e poderá ser utilizado sempre que exista suspeita de miocardite (3).

Neste estudo também se pôde observar que em alguns doentes com miocardite, havia aumento do volume do ventrículo esquerdo, assim como alterações na motilidade regional nas paredes do ventrículo esquerdo, principalmente na região lateral (**Figura 6**). Estas alterações foram identificadas através da observação de áreas de realce tardio nas regiões subepicárdicas, na RMN cardíaca, quando comparadas com os valores de DLG segmentar.

Uppu *et al.*(3) sublinharam que as áreas de realce tardio na RMN cardíaca nas regiões apicais são difíceis de identificar e de interpretar, uma vez que a resolução espacial nesta área é baixa. Desta forma, afirmam que a identificação de áreas de realce tardio utilizando apenas este exame é um método complementar insuficiente no diagnóstico de miocardite, especialmente nos doentes sem alterações da motilidade regional e com outros parâmetros de RMN cardíaca inconclusivos, como a intensidade de sinal em T2 e a presença de realce precoce com gadolínio (3); tal demonstra que a utilização de ecocardiografia de deformação é adequada para ultrapassar estas barreiras.

Não sendo os sintomas da miocardite específicos e uma vez que as alterações segmentares da parede do ventrículo esquerdo podem mimetizar um SCA (5,18), é importante ter como diagnóstico diferencial a cardiopatia isquémica. Nesta patologia, também se verifica uma diminuição da DLG (6,19–21). Desta forma, a utilização da ecocardiografia de deformação também poderá ser útil na avaliação inicial desta patologia, podendo ser utilizada como forma de identificar as dimensões do enfarte nos doentes com SCA (20). Infelizmente, as alterações na DLG não permitem diferenciar miocardite de SCA, uma vez que existe comprometimento da função das camadas musculares do miocárdico, o que leva em ambas à diminuição dos valores de DLG (6).

Existem poucos dados sobre estudos não invasivos como preditores de prognóstico (5). No estudo de Hsiao *et al.* (5), foi referido que a presença de ondas Q, poderia significar um curso mais severo, nos estadios mais precoces da doença (5). No nosso estudo, não pudemos verificar o valor preditivo deste achado, uma vez que a sua incidência foi baixa, 3%. Por sua vez, conseguimos observar que os valores mais elevados de CK-MB tinham uma relação, ainda que ténue, com a disfunção miocárdica. Este achado foi coincidente com o que Abe *et al.* (22) já tinham verificado num grupo de crianças com miocardite.

Com os outros marcadores laboratoriais: TNI e PCR, não se pôde verificar esta associação com a disfunção miocárdica. Kobayashi *et al.* (23) também observaram que apesar de níveis elevados de TNI à apresentação clínica, estes não estavam associados a pior prognóstico.

4.1.1. Limitações do estudo

Hoje em dia, apesar da RMN cardíaca ser um dos principais meios complementares não invasivos, ainda existem algumas limitações quanto à sua disponibilidade e acesso para diagnóstico de miocardite aguda. Desta forma, neste estudo uma das principais limitações, foi a obtenção dos dados deste exame. Outra das limitações encontradas prende-se com o tamanho reduzido da amostra do grupo dos doentes com miocardite. Por último, não existiam dados relativos ao realce tardio, obtido por RMN cardíaca, da amostra utilizada como controlo, o que não nos permitiu fazer a comparação entre os dois grupos de pessoas em estudo. Contudo, é importante salientar, que sendo este um grupo saudável, sem presença de doença concomitante, era pouco provável encontrar presença de realce tardio nestes doentes.

4.2. Conclusão

A população de doentes com miocardite é constituída essencialmente por homens jovens maioritariamente com FEVE normal. No entanto, se a DLG for utilizada como marcador de função sistólica, identificamos que esta se encontra deprimida apesar da FEVE se encontrar dentro do normal. Valores mais elevados de CK-MB encontram-se associadas de forma independente a uma DLG inferior a -18%. A utilização de ecocardiografia de deformação poderá ser útil como meio auxiliar no diagnóstico de miocardite aguda.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não teria sido possível sem a ajuda de várias pessoas que, desinteressadamente, colaboraram de uma forma ou de outra na sua realização:

Ao Professor Doutor Lino Gonçalves, por ter aceite orientar-me neste projeto e por ter partilhado comigo o seu conhecimento.

Ao Dr. Rui Baptista, por me ter proposto este estudo, por ter estado sempre disponível para me ajudar ao longo de todo este trabalho, pelo seu elevado sentido crítico e por tudo o que me ensinou ao longo deste tempo. Um grande obrigada!

Ao Dr. Manuel Santos, que me ensinou e ajudou a aplicar a técnica de avaliação da deformação, uma das partes mais desafiantes deste projeto.

À Dra. Patrícia Alves, sempre prestável para me ajudar e tirar dúvidas. Foi uma ajuda mais que preciosa no tratamento dos dados.

Ao serviço de Ecocardiografia do Serviço de Cardiologia do Hospital Universitário de Coimbra, pela disponibilidade em me receberem e deixar utilizar os equipamentos.

À mãe, Lurdes, ao pai, Miguel, à mana, Cátia, por terem tido sempre muita paciência, por todo o apoio que me deram, por, desde sempre, me ajudarem a ver o lado positivo e a por o máximo de mim em tudo o que faço.

À Joana, pela amizade e companhia ao longo destes anos, por toda a força que me deu e que vamos continuar a dar uma à outra.

A estes e a todos os outros amigos e família, que ocupam um lugar muito especial no meu coração.

CAPÍTULO 5. – BIBLIOGRAFIA

5. Bibliografia

1. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(33):2636–48.
2. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart Diseases - A textbook of cardiovascular medicine*. 6th ed. Elsevier Health Sciences; 2001. 1783-1786 p.
3. Uppu SC, Shah A, Weigand J, Nielsen JC, Ko HH, Parness I a., et al. Two-Dimensional Speckle-Tracking-Derived Segmental Peak Systolic Longitudinal Strain Identifies Regional Myocardial Involvement in Patients with Myocarditis and Normal Global Left Ventricular Systolic Function. *Pediatr Cardiol [Internet]*. Springer US; 2015;36(5):950–9.
4. Kasper D, Fauci A, Haser S, Longo, Dan; Jameson JL, Joseph L. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. McGraw-Hill; 2015. 1553-1570 p.
5. Hsiao J-F, Koshino Y, Bonnicksen CR, Yu Y, Miller F a, Pellikka P a, et al. Speckle tracking echocardiography in acute myocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging [Internet]*. 2013;29(2):275–84.
6. Bella G Di, Gaeta M, Pingitore A, Oreto G, Zito C, Minutoli F, et al. Myocardial Deformation in Acute Myocarditis With Normal Left Ventricular Wall Motion. *Circ J*. 2010;74(6):1205–13.
7. Khoo NS, Smallhorn JF, Atallah J, Kaneko S, MacKie AS, Paterson I. Altered left ventricular tissue velocities, deformation and twist in children and young adults with acute myocarditis and normal ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr [Internet]*. Elsevier Inc; 2012;25(3):294–303.
8. Afonso L, Hari P, Pidlaoan V, Kondur A, Jacob S, Khetarpal V. Acute myocarditis: can novel echocardiographic techniques assist with diagnosis? *Eur J Echocardiogr [Internet]*. 2010;11(3):E5.
9. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-menger J, Alakija P, Cooper LT, White JA, et al. NIH Public Access. 2010;53(17):1475–87.
10. Neizel M, Lossnitzer D, Korosoglou G, Schäufele T, Peykarjou H, Steen H, et al. Strain-encoded MRI for evaluation of left ventricular function and transmural involvement in acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging [Internet]*. 2009;2(2):116–22.
11. Ha SJ, Woo JS, Kwon SH, Oh CH, Kim KS, Bae J-H, et al. Acute regional myocarditis with normal ventricular wall motion diagnosed by two-dimensional speckle tracking imaging. *Korean J Intern Med*. 2013;28(6):732–5.
12. Reisner S a, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr [Internet]*. 2004;17(6):630–3.
13. Burns AT, La Gerche A, D'hooge J, MacIsaac AI, Prior DL. Left ventricular strain and strain rate: characterization of the effect of load in human subjects. *Eur J Echocardiogr [Internet]*. 2010;11(3):283–9.
14. Brown J, Jenkins C, Marwick TH. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: A comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography. *Am Heart J [Internet]*. Mosby, Inc.; 2009;157(1):102.e1–102.e5.
15. Leitman M, Lysiansky M, Lysyansky P, Friedman Z, Tyomkin V, Fuchs T, et al. Circumferential and Longitudinal Strain in 3 Myocardial Layers in Normal Subjects and in Patients with Regional Left Ventricular Dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr [Internet]*. Elsevier Inc; 23(1):64–70.
16. Escher F, Kasner M, Kühl U, Heymer J, Wilkenshoff U, Tschöpe C, et al. New echocardiographic findings correlate with intramyocardial inflammation in endomyocardial biopsies of patients with acute myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Mediators Inflamm [Internet]*. 2013;2013:875420.
17. Ho SY. Anatomy and myoarchitecture of the left ventricular wall in normal and in disease. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(8):3–7.
18. Angelini A, Calzolari V, Calabrese F, Boffa GM, Maddalena F, Chioin R, et al. Myocarditis mimicking acute myocardial infarction: role of endomyocardial biopsy in the differential

- diagnosis. *Heart* [Internet]. 2000;84(3):245–50.
19. Dahlslett T, Karlsen S, Grenne B, Eek C, Sjøli B, Skulstad H, et al. Early assessment of strain echocardiography can accurately exclude significant coronary artery stenosis in suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;27(5):512–9.
 20. Eek C, Grenne B, Brunvand H, Aakhus S, Endresen K, Hol PK, et al. Strain Echocardiography and Wall Motion Score Index Predicts Final Infarct Size in Patients With Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2010;3(2):187–94.
 21. Favot M, Courage C, Ehrman R, Khait L, Levy P. Strain Echocardiography in Acute Cardiovascular Diseases. *West J Emerg Med* [Internet]. 2016;17(1):54–60.
 22. Abe T, Tsuda E, Miyazaki A, Ishibashi-Ueda H, Yamada O. Clinical characteristics and long-term outcome of acute myocarditis in children. *Heart Vessels*. 2013;28(5):632–8.
 23. Kobayashi D, Aggarwal S, Kheiwa A, Shah N. Myopericarditis in children: Elevated troponin i level does not predict outcome. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(7):1040–5.