



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cardiologia

Miocardite Aguda: Uma Revisão

A propósito de um caso clínico

Rui Fernandes

Maio'2018



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cardiologia

Miocardite Aguda: Uma Revisão

A propósito de um caso clínico

Rui Fernandes

Orientado por:

Dr. Miguel Nobre Menezes

Maio'2018

RESUMO

A miocardite é uma doença de origem não familiar (1), definida histologicamente pela infiltração do miocárdio por células inflamatórias. A infecção viral é a etiologia mais comumente identificada.

As primeiras descrições remontam ao ano de 1749 num livro do médico francês Jean Baptise Senac, intitulado de *“Traité des Maladies du Coeur”*. Contudo, só nos anos 80 do século passado é que houve segregação do termo miocardite de outras cardiomiopatias (2).

Clinicamente pode assumir uma apresentação muito heterogênea, desde sintomas sistêmicos não específicos, a alterações eletrocardiográficas assintomáticas, precordialgia, insuficiência cardíaca aguda (ICA), arritmias, choque cardiogénico (CC) ou até mesmo morte súbita (3). Apesar de a curto prazo a maioria dos episódios acarretar um bom prognóstico, pensa-se que esta identidade seja o principal precursor não diagnosticado de cardiomiopatia dilatada (CMD), que é por sua vez a principal causa de transplante cardíaco (4).

O diagnóstico requer um grande grau de suspeição, que idealmente deverá ser confirmado pela biopsia endomiocárdica (BEM), o *gold-standard*. Contudo existem ainda algumas interrogações quanto a este procedimento, perante os claros avanços no campo da ressonância magnética cardíaca (RMC).

Além do diagnóstico, um outro ponto deficitário é o tratamento dirigido à maioria das etiologias e a ausência de terapêutica que influencie a progressão das alterações a longo prazo.

No presente artigo, é feita uma revisão sobre todos os aspetos de miocardite aguda, partindo de um caso clínico cuja apresentação clínica era idêntica à de um síndrome coronário agudo (SCA).

Myocarditis is a disease of non-familial origin, defined histologically by infiltration of the myocardium by inflammatory cells. Viral infection is the most commonly identified etiology.

As early descriptions go back to the year of 1749, in a book of the French doctor Jean Baptise Senac, entitled "*Traité des Maladies du Coeur*". However, it was only in the 1980s that there was a segregation of the term myocarditis from other cardiomyopathies.

Clinically it may take a very heterogeneous presentation, from non-specific systemic subjects, to asymptomatic electrocardiographic alterations, chest pain, acute heart failure, ventricular arrhythmias, cardiogenic shock or even sudden death. Although most episodes have a good prognosis in the short term, it is thought that this identity is the main undiagnosed precursor of dilated cardiomyopathy, which is in turn the main cause of cardiac transplantation. Its diagnosis requires a high degree of suspicion, which is ideally required for confirmation by endomyocardial biopsy, the gold standard. However, many are questions about a BEM, given the clear advances in cardiac magnetic resonance imaging.

In addition to the diagnosis, another deficit point is the treatment directed to most etiologies and the absence of treatment that influence the progression of long-term changes.

In this article, a review is made on all aspects of acute myocarditis, starting from a clinical case whose clinical presentation was identical to that of an acute coronary syndrome.

Palavras-chaves: *Miocardite; Biópsia do endomiocárdio; Ressonância magnética cardíaca*

Key Words: *Myocarditis; endomyocardial biopsy; cardiac magnetic resonance.*

Índice

Resumo	pág.1
1. Introdução.....	pág.4
2. Caso clínico.....	pág.4
3.Discussão.....	pág.6
3.1. Epidemiologia	pág.6
3.2. Classificação.....	pág.6
3.3. Etiologia.....	pág.7
3.4. Fisiopatologia.....	pág.8
3.5. Apresentação clínica e História natural.....	pág.10
3.6. Diagnóstico.....	pág.12
3.7. Abordagem terapêutica.....	pág.21
3.8. Seguimento.....	pág.25
3.9. Prognóstico.....	pág.26
3.10. Algoritmo de atuação	pág.26
4. Referências bibliográficas.....	pág.27

1. INTRODUÇÃO

O presente caso reporta uma situação clínica de prognóstico potencialmente imprevisível, a miocardite aguda. É o caso de um doente do sexo masculino de 39 anos, sem fatores de risco de doença cardiovascular, mas com pródromo sugestivo de infeção viral prévia, que é internado na madrugada do dia 5 de outubro de 2015 por suspeita de enfarte agudo do miocárdio sem supra de ST (EAMSST) após dois episódios de dor tipo angor, de intensidade 3 em 10 e que se fizeram acompanhar por um aumento da troponina I (Trop I) sérica e elevação discreta do segmento ST nas derivações DII, DIII e aVF.

Após realização da coronariografia, que revelou coronárias livres de lesão ateromatosa, admitiu-se como hipótese mais provável a miocardite aguda, confirmada *a posteriori* pela RMC.

2. CASO CLÍNICO

Homem de 39 anos de idade, consultor de negócios, natural de Lisboa e residente no Rio de Janeiro. Apresenta-se sem fatores de risco de doença cardiovascular, nomeadamente hipertensão arterial, dislipidemia, diabetes *mellitus*, história familiar de doença isquémica precoce ou de hábitos tabágicos, toxifílicos ou etanólicos. Dias antes ao início das queixas, refere um episódio autolimitado de vômitos e alteração na cor das fezes.

Recorre ao serviço de urgência (SU) do Hospital de Santa Maria, após dois episódios de dor torácica tipo aperto, de carácter constante, com irradiação mandibular esquerda e membros superiores, e de intensidade 3 em 10. O primeiro episódio teve início às 6h, enquanto se encontrava a fazer a ligação Rio de Janeiro – Lisboa, prologando-se até às 12h e um segundo episódio às 20h:30 do mesmo dia e que motivou o pronto recurso ao SU.

À chegada, procedeu-se à realização de análises laboratoriais, eletrocardiograma (ECG) e um ecocardiograma transtorácico (ETT). Analiticamente apresentava Trop I: 17,34 ng/mL, creatinina quinase (CK): 468 U/L e proteína C reativa (PCR): 3,1 mg/dL. O ECG mostrou arritmia sinusal, com elevação do ponto J de padrão côncavo para cima de 1mm, nas derivações DII, aVF, discretamente em DIII, e sem inversão patológica de ondas T. O ETT mostrou ventrículo esquerdo (VE) sem alterações da contractilidade segmentar e função sistólica global conservada.

Numa primeira fase o doente foi medicado como tendo SCA, destacando-se o dinitrato de isossorbida 5mg/dia, ácido acetilsalicílico 250mg/dia e ticagrelor 180mg/dia.

Horas após a admissão na unidade de cuidados intensivos para coronários, verificou-se uma nova subida nos valores de Trop I para 30,13 ng/ML, optando-se pela realização de coronariografia que revelou coronárias livres de lesões ateromatosas.

Posto isto, colocou-se a miocardite aguda como principal hipótese de diagnóstico. Para investigação etiológica foram solicitadas serologia virais (dos quais se destaca o ECHOvírus, Coxsakie, Adenovírus e *Tripanossoma Cruzi*) e RMC. As serologias mostraram-se negativas. A RMC revelou VE não dilatado, sem paredes espessadas, sem alterações da contractilidade segmentar e com fração de ejeção conservada. Após injeção de contraste paramétrico, observou-se realce tardio sub-epicárdico no segmento ântero-lateral e camada externa do segmento ântero-septal do VE, alterações essas compatíveis com miocardite em fase aguda, sem compromisso da função sistólica global ou da contractilidade segmentar.

Uma semana após o internamento, o doente teve alta medicada com ácido acetilsalicílico 100mg, captopril 25mg, carvedilol 6,25mg, aconselhamento de repouso e requisição de nova RMC a ser realizada dentro de 2 meses.

3. DISCUSSÃO

1. Epidemiologia

A prevalência exata da miocardite aguda não é conhecida, dada a inespecificidade clínica e raro recurso à biópsia endomiocárdica (BEM) para o diagnóstico histológico. Não obstante, estima-se que a prevalência anual com base no ICD-9, seja de 22 por cada 100 000 pacientes (5).

Apesar da baixa prevalência, as suas repercussões não são negligenciáveis. Na análise de Ambrosio et al. estima-se que a progressão dos doentes com diagnóstico histológico ou clínico de miocardite aguda para CMD, varie entre 0–52% ao longo de um período de 3 anos (6).

Uma outra complicação muito grave, porém muito rara, é a morte súbita. De um total de 12.747 autópsias não discriminadas, foram identificados 1.06% de miocardites linfocíticas (7). Sendo que este valor sobe para os 8.6% nos adultos vítimas de morte súbita (8), e para 22% quando se restringe à população de indivíduos com menos de 30 anos (9).

2. Classificação

A miocardite pode ser classificada com base na etiologia da inflamação, na histologia, imunohistoquímica, clinico-patologia e na apresentação clínica inicial. De cada categorização, o médico deverá considerar qual a informação

mais relevante para o diagnóstico e tratamento do doente em questão.

Etiologia	Viral: Enterovírus (Coxsackie B), Eritrovírus (Parvovírus B19), Adenovírus e Herpes vírus Bacteriana: <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Borrelia burgdorferi</i> Protozoários: <i>Babesia</i> e <i>Trypanosoma cruzi</i> Tóxicos: Álcool, radiação, hidrocarbonetos, arsénio e doxorubicina Hipersensibilidade. Sulfonamidas e Penicilinas
Histologia	Eosinofílica Células gigantes Granulomatosa Linfocítica
Imunohistoquímica	WHO: ≥ 14 células CD3+ ou CD68, por campo de aumento Expressão aumentada de HLA Expressão aumentada de moléculas de adesão
Clinicopatologia	Fulminante Aguda Crónica activa Crónica persistente
Clínica (não mutuamente exclusiva)	Insuficiência cardíaca aguda Síncope Precordialgia Miopericardite

Tabela 1: Sistemas de classificação da miocardite aguda – Adaptado de Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. *Myocarditis*. Lancet 2012

3. Etiologia

Atualmente estão descritos vários agentes etiológicos, sendo a infeção viral o agente mais comumente identificado (10). Porém a etiologia fica por esclarecer na maioria das situações.

Trabalhos desenvolvidos entre 1950 e 1960, começaram por associar os enterovírus, em particular os vírus coxsackie do grupo B, à miocardite (11). Nos anos seguintes, com a chegada de novas técnicas de biologia molecular, foi possível alargar o espectro de agentes virais para mais de 20 vírus cardiopáticos. Na Europa e América do Norte, os genomas do parvovírus B19 (PBV19), do herpes vírus humano 6 (HHV6) e do enterovírus, são os mais frequentemente identificados (12, 13, 14). Estima-se que em cerca de 30% dos pacientes, as infeções sejam múltiplas (14).

O PVB19 tem a particularidade de infetar ainda na infância os progenitores eritroides da médula óssea e de permanecer latente até a idade adulta, altura pela qual infeta o endotélio dos pequenos vasos do miocárdio (15). Todavia alguns investigadores alegam que o PVB19 é apenas um espectador, dada a sua grande prevalência na população saudável.

À semelhança do PVB19, o HHV6 infecta maioritariamente crianças permanecendo latente em mais de 70% dos casos. A reativação em adultos pode estar associada a disfunção cardíaca.

A miocardite infecciosa não se restringe apenas à etiologia viral, estando descritos outros agentes como *Borrelia Burgdorferi*, *Corynebacterium diphtheriae*, ou *Tripanosoma cruzi* (16).

Menos frequentemente, a inflamação poderá ser despoletada por agentes não infecciosos. É o caso dos medicamentos do grupo dos antipsicóticos (clozapina) (17), antibióticos (penicilina, ampicilina, sulfonamidas e tetraciclina) e anti-inflamatório (mesalazina) (18), que por mecanismos de hipersensibilidade podem desencadear infiltração eosinofílica. De forma análoga, a síndrome de Churg-Strauss (19), doença sistémica autoimune, e a síndrome de hipereosinofilia (20), podem estar também associadas à miocardite eosinofílica.

4. Fisiopatologia

A miocardite pode ser vista como produto da interação entre o agente externo e o sistema imune do hospedeiro. De todos os agentes etiológicos, o vírus coxsackie B, é o mais bem estudado e caracterizado. Assim conceptualmente é possível estabelecer 3 fases: viral aguda, imune subaguda e crónica miopática (21).

✓ Fase 1 (Viral)

Clinicamente esta é uma fase curta e muitas vezes não detetada. Tem início com a entrada de uma estirpe potencialmente patogénica (p.e enterovírus), ou pela reativação de um agente latente (p.e PVB19). Uma vez alcançado o miocárdio, o coxsackievírus estabelece ligação à proteína juncional

coxsackie-adenoviral receptor (CAR), permitindo assim a entrada para o interior do miócito (22, 23, 24). A ligação ao CAR permite ainda a entrada de mais agentes virais, por modificações do citoesqueleto (22, 24).

Em modelos de roedores com *knockout* do CAR, não se verificou qualquer infeção pelo coxsackievírus nem houve evidência histológica de miocardite (25). Quando se compara os níveis de expressão do recetor CAR entre doentes com CMD, outras doenças cardíacas e doentes saudáveis, é possível verificar uma expressão muito superior nos indivíduos do primeiro grupo (26). Contudo ainda está por demonstrar se a expressão aumentada do recetor CAR humano é de facto um fator de suscetibilidade.

✓ Fase 2 (Ativação imune)

A resposta imune do hospedeiro tem um papel preponderante no curso clínico do doente. Se por um lado é através do sistema imune que o organismo consegue controlar a replicação viral, por outro, se essa resposta não for limitada acabará por haver lesão tecidual devido ao excesso de resposta inflamatória. As células *natural killer* são as primeiras células a serem recrutadas, seguido dos macrófagos. Por fim, entre o 7-14 dia existe uma infiltração de células T, coincidindo com a fase mais grave da doença.

Pensa-se que a diminuição da resposta imune adquirida juntamente com o controlo da infeção viral pelo sistema inato, poderá conduzir a uma melhoria significativa do prognóstico.

✓ Fase 3 (Miopática)

À medida que os valores da carga viral diminuem, a inflamação vai reduzindo assim como as lesões do miocárdio. Contudo a replicação viral persiste em alguns pacientes e com isto a inflamação, conduzindo a modificações estruturais e funcionais (27).

As citocinas geradas durante a resposta inata e adquirida do sistema imune funcionam como potentes ativadores de metaloproteinases, incluindo ativador do plasminogênio do tipo uroquinase (28), que digerem elastina e colagénio do citoesqueleto (29). Algumas destas citocinas, nomeadamente o

TGF, têm a capacidade de ativar a cascata de sinalização SMAD, responsável por alterações pró-fibróticas do miocárdio. O resultado final destas alterações é o desenvolvimento de CMD.

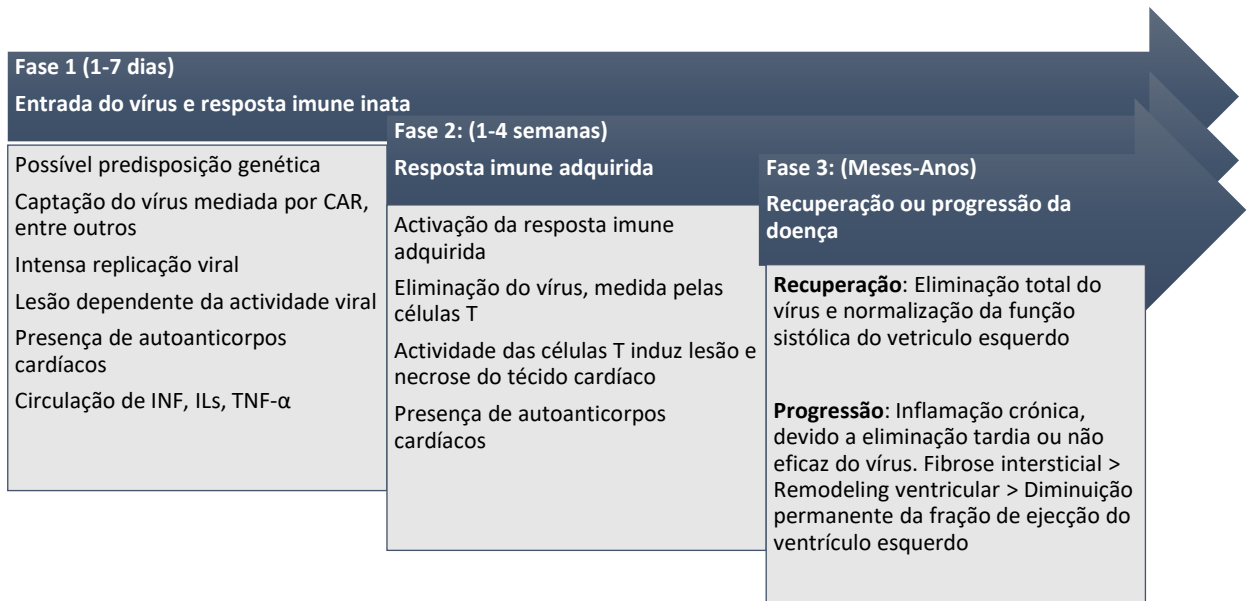


Figura 1: Fisiopatologia – Adaptado de Pollack, A. et al. Nat. Rev. Cardiol. 2015

5. Apresentação clínica e História natural

Classicamente a miocardite é descrita como sendo precedida por uma infeção viral do trato respiratório superior ou gastrointestinal, contudo a presença de tal infeção é altamente variável (30).

No estudo levado a cabo pela *European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Disease*, foram avaliados 3055 pacientes com suspeita clínica de miocardite aguda ou crónica, 72% apresentaram-se com dispneia, 32% com precordialgia e 18% com arritmias (31).

Dada a diversidade e inespecificidade dos sinais e sintomas, podemos ter os seguintes tipos de apresentação: *SCA-like*, *IC de novo*, arritmias, IC crónica (32).

✓ Síndrome coronário agudo-like

À semelhança do caso aqui explorado, a distinção miocardite - SCA pode ser desafiante, na medida em que ambos se podem fazer apresentar com elevação do segmento ST, disfunção contráctil focal e elevação dos marcadores

de lesão cardíaca (33). Por isso, quando na presença de um *SCA-like*, devera-se sempre excluir doença coronária por meio de coronariografia, podendo ser considerada a realização de angio-TC coronária em doentes muito jovens.

Na história clínica são vários os aspetos clínicos que suportam o diagnóstico SCA, como a precordialgia de irradiação mandibular esquerda e membros superiores, e as alterações eletrocardiográficas e laboratoriais concordantes com EAM. Porém existem outros aspetos que nos fazem duvidar deste diagnóstico aparentemente fácil. O doente envolvido é um adulto do sexo masculino, de 39 anos e sem fatores de risco de doença cardiovascular que nos fizessem prever uma situação de doença coronária. O doente faz referência a um episódio de vômitos e alteração na cor das fezes dias antes ao início dos sintomas, e que deverá ser interpretado neste contexto como um pródromo de infeção viral, corroborando a hipótese de miocardite aguda. De facto, os dados da literatura atual remetem a miocardite aguda como responsável por mais de 75% dos casos de precordialgia com troponinas elevadas, se coronárias sem lesões ateromatosas (34-37).

✓ **Insuficiência cardíaca de novo**

A suspeita de miocardite deve ser levantada quando as causas mais comuns de IC, como a isquémica, valvular e hipertensiva foram excluídas (38).

✓ **Arritmias**

A miocardite é suscetível de causar qualquer tipo de arritmia cardíaca.

✓ **Insuficiência cardíaca crónica**

A CMD é o último estágio da miocardite (39). Tipicamente, são pacientes com sintomas progressivos de IC e em que a fase aguda da miocardite passa de forma despercebida.

6. Diagnóstico

O diagnóstico de miocardite assenta na avaliação histológica e imunohistoquímica das biopsias do miocárdio. Segundo a *American Heart Association* (AHA), *American College of Cardiology Foundation* (ACCF), Sociedade Europeia de Cardiologia (SEC) e *Heart Failure Society of America* (HFSA), na suspeita de miocardite deverão ser excluídas primeiramente outras causas de doença cardiovascular, como a doença aterosclerótica e valvular (40, 41, 42).

✓ Exame físico

Os achados ao exame objetivo são variáveis e inespecíficos, são eles: taquicardia, choque de ponta deslocado, presença de S3 e S4. Mas poderão também apontar para a causa subjacente, como as adenopatias na sarcoidose, o rash nas etiologias por hipersensibilidade, poliartrite, nódulos subcutâneos e eritema *marginatum* na febre reumática.

✓ Marcadores inflamatórios

Na fase aguda da doença os valores de PCR e leucócitos estão normalmente aumentados, contudo valores normais não excluem um processo inflamatório.

✓ Troponinas e péptido natriurético

Os níveis séricos dos marcadores de lesão cardíaca Trop I e T, CK-MB, assim como o marcador de sobrecarga cardíaca NT-proBNP, estão tipicamente alterados. Segundo o *Multicentre Myocarditis Treatment Trial*, a Trop I apresenta uma especificidade de 89%, uma sensibilidade de 34%, e um valor preditivo positivo de 82% (43). Apurou-se também que a Trop I e T estão mais frequentemente elevadas do que a CK-MB e que níveis elevados de Trop I acarretam um pior prognóstico (43).

✓ **Serologias virais**

Mahfoud et al. (44) comparou o valor de diagnóstico das serologias virais com a pesquisa de genoma viral nas amostras de BEM. E em apenas 5 dos 124 pacientes, é que houve concordância entre os dois métodos.

Este resultado levou a que o consenso atual da SEC (45), não recomendem o uso rotineiro de serologias virais exceto na ausência de contextos clínicos concretos, nomeadamente Hepatite C e HIV. Além do mais, muitos dos vírus envolvidos são altamente prevalentes na população saudável.

✓ **Autoanticorpos cardíacos**

Estão descritos mais de 30 auto-anticorpos contra antígenos cardíacos, é o exemplo dos recetores beta-adrenérgicos, recetores muscarínicos, miosina, tropomiosina, troponinas e das lamininas. A presença de altos níveis de auto-anticorpos na ausência de genoma viral na BEM, sugerem miocardite crónica imuno-mediada. A presença destas imunoglobulinas parece acarretar um maior risco de mortalidade ou necessidade de transplantação (46).

✓ **Eletrocardiograma**

O ECG de um doente com miocardite pode apresentar uma ampla variedade de alterações, mas nenhuma patognomónica. É uma ferramenta importante na abordagem inicial, porém com uma sensibilidade de 47% e uma fraca especificidade (47).

A alteração eletrocardiográfica mais comum é a taquicardia com alterações inespecíficas do segmento ST (47). Disritmias supraventriculares e ventriculares, assim como atrasos ou bloqueios de condução também são registados.

Ocasionalmente podemos ter um padrão de pseudoenfarte na forma de elevação ou depressão do segmento ST, inversão da onda T, pouca progressão da onda R ou presença de onda Q patológica. As alterações eletrocardiográficas mais frequentes neste grupo de pacientes são a elevação do segmento ST (54%), seguido da inversão da onda T (27%) e da depressão do segmento ST (18%) (47).

✓ **Ecocardiograma**

A ETT é crucial na exclusão de outras causas de IC como a doença valvular. O seu uso permite avaliar as cavidades cardíacas e a espessura das mesmas, assim como a função sistólica e diastólica. A disfunção do ventrículo direito apesar de pouco frequente, esta associada a um maior risco de mortalidade e de transplantação (48).

A ETT é de especial utilidade antes da realização de BEM, de forma a excluir derrame pericárdico e trombos intracavitários, os quais podem chegar aos 25% dos pacientes (49).

Por fim, a ETT pode ser útil na distinção de miocardite fulminante de não fulminante, com base em critérios desenvolvidos por Felker et al (50). Os pacientes com este diagnóstico, possuem tipicamente um VE em diástole com dimensões normais, mas com um aumento da espessura do septo esquerdo. Por outro lado, os doentes com miocardite aguda, podem ter um VE com dimensões aumentadas ou normais, mas sem alterações da espessura do septo.

✓ **Biópsia do endomiocárdio**

Atualmente a BEM é o único exame capaz de realizar o diagnóstico definitivo e de guiar intervenções terapêuticas dirigidas. Contrariamente à RMC, a análise histológica e imunohistoquímica das biopsias, possibilitam um estudo a nível celular com a deteção de inflamação, identificação e quantificação do genoma viral, deteção de fibrose, necrose, depósitos de ferro, proteínas e lípidos (51).

○ **Análise histológica**

A avaliação histológica assenta nos “critérios de *Dallas*”, que definem as amostras em miocardite ativa, *borderline* ou negativa. Fala-se em miocardite ativa, quando na presença de infiltrado inflamatório associado a miócitos degenerados e/ou necrosados de origem não isquémica. Quando o infiltrado é escasso ou a lesão dos miócitos não foi demonstrada, temos miocardite *borderline*. O termo miocardite negativa é usado quando na ausência quer de infiltrado inflamatório quer de lesão celular (52).

O infiltrado predominantemente linfocítico é de longe a forma mais comum. Outros achados, como infiltrado eosinofílico, granulomas ou células gigantes multinucleadas, são identificadas em menos de 20% dos casos (53).

A análise histológica permite também avaliar o grau de inflamação em ligeira, moderada ou severa, e quanto a distribuição da mesma em focal, difusa ou confluenta.

○ **Análise imunohistoquímica**

A Organização Mundial de Saúde define miocardite ativa após detecção de infiltrado mononuclear (linfócitos T e macrófagos) difuso ou focal, usando um *cut-off* de ≥ 14 leucócitos /mm², incluindo mais 4 monócitos/mm² com a presença de mais de 7 linfócitos T cd3+/mm² (2). Atualmente é mandatória a distinção das diversas células inflamatórias, com recurso à marcação por anticorpos. Os linfócitos B são CD20 positivos, e todas as células T são positivas para CD3. A subpopulação de células T, inclui as células CD4 (ajuda), as células CD8 (citotóxicas) e as células CD45 (memória). Os CD68 e CD11 marcam macrófagos.

Na análise comparativa entre os critérios histológicos e imunohistoquímicos, Kindermann et al. (54) verificou que das 181 biopsias, apenas 69 é que foram positivos para miocardite utilizando os “critérios de Dallas”, enquanto que 91 foram positivos utilizando os critérios imunohistoquímicos. Por razões semelhantes, Baughman (55) propôs que os “critérios de Dallas” deverão ser suprimidos em detrimento das técnicas de biologia molecular e imunohistoquímica.

○ **Técnicas moleculares**

A utilização de técnicas de biologia molecular, como PCR e hibridização *in situ*, possibilitam a identificação de genoma viral. Dada a elevada prevalência de muitos agentes virais em indivíduos saudáveis, caso do PVB-19, está recomendada a quantificação da carga viral por PCR. De acordo com Bock et al. (56), a carga viral de PVB-19 é mais elevada em pacientes com miocardite que em indivíduos saudáveis. A identificação adicional de RNA viral, é um outro

dado sugestivo da reativação viral do PVB-19. No caso da BEM for positiva, a colheita e investigação de sangue periférico está indicada, por forma a excluir uma infeção viral sistémica (45).

- **Indicações para BEM**

Em 2007 as diversas sociedades de cardiologia, como a AHA, ACCF e SEC, tinham como classe I de recomendação à realização da BEM, os casos de IC de início súbito com menos de 2 semanas de evolução, associados a instabilidade hemodinâmica, ou nos casos de IC de início súbito com 2 semanas a 3 meses de evolução, associados a dilatação do VE e a arritmia ventricular ou perturbação do ritmo de início recente (57).

A posição atual da SEC recomenda, no entanto, que a BEM deverá ser considerada a todos os doentes com suspeita de miocardite, inclusive as formas de apresentação *SCA-like* após exclusão de doença coronária (45). Esta generalização permite aumentar o número de pacientes que beneficiem de tratamento específico e eventualmente de um melhor prognóstico.

Por forma a otimizar o diagnóstico e reduzir os erros de amostragem, a BEM deverá ser realizada numa fase precoce da doença. São necessárias pelo menos 3 amostras, cada uma com 1-2 mm de tamanho, e rapidamente fixadas à temperatura ambiente em formol a 10%, para visualização ao microscópio. Amostras adicionais deveram ser obtidas, congeladas em líquido de nitrogénio e guardadas a pelo menos -80°C, ou em tubos de deteção de RNA (45).

As técnicas de biologia molecular vieram também acrescentar valor de prognóstico à BEM. A persistência de genoma viral após a fase aguda da doença, está associada à deterioração progressiva da função ventricular esquerda, enquanto que a eliminação espontânea está associada a uma melhoria da função sistólica (10). Na literatura, foi observada uma taxa de mortalidade aos 25 meses de 25% nos pacientes que mantiveram a infeção por enterovírus, contrastando com os 4% do grupo sem infeção persistente (58). As mesmas conclusões não são extensíveis a vírus com alta prevalência na população saudável, como o PVB19 e HHV6. A análise de amostras de BEM de

37 doentes com CMD revelaram a presença de PVB19 em 87% dos casos (59). Recentemente a persistência de HHV6 foi associada a disfunção VE (60).

- **Rentabilidade e segurança**

A BEM como técnica invasiva acarreta algumas complicações. Existem complicações *major* e *minor*. No primeiro grupo temos o tamponamento pericárdico com compromisso hemodinâmico, hemo- e pneumopericárdio, bloqueios AV permanente, SCA, acidente vascular cerebral, lesão grave da válvula tricúspide e morte. Como complicações *minor*, podemos ter dor torácica, alterações transitórias do ECG, arritmias transitórias, hipotensão transitória e pequenos derrames pleurais (61).

Uma das principais motivações, pela qual em 2007 se restringiu a BEM a situações clínicas específicas, prende-se com as possíveis complicações do procedimento. Contudo, esta recomendação baseia-se num estudo de 1992, em que se verificou uma taxa de complicações global de 3.3 %, numa amostra de 546 doentes, após BEM do ventrículo direito (VD).

Com o evoluir da técnica e da experiência dos operadores, as taxas de complicações registadas atualmente, tanto para a biopsia do VD e/ou VE, são muito inferiores. A análise de 3048 procedimentos de BEM, registou uma taxa de complicações major de 0.12%, sem mortes registadas (61). Em outro estudo semelhante, verificou-se uma taxa global de complicações na ordem dos 0.33% (62).

A decisão sobre qual a cavidade ventricular a ser biopsada, VD e/ou VE, tem influencia direta na sensibilidade de diagnóstico. Uma grande parte dos estudos são referentes à realização de biópsia do VD, dado que a biopsia do VE é vista por muitos como um procedimento com maiores desafios técnicos e possíveis complicações.

Os dados mais recentes da literatura, têm vindo mostrar o contrário. Chimenti et al. (63) registou uma taxa de complicações major de apenas 0.33%, nos doentes sujeitos a biopsia ventricular esquerda, para além de que, a rentabilidade de diagnóstico nestes doentes foi de 97.8% comparativamente aos 53% dos pacientes sujeitos a biópsia direita. Yilmaz et al. (64) mostrou

ainda, que a biópsia biventricular é um procedimento tão seguro quanto a biópsia isolada, e que permite obter uma rentabilidade de diagnóstico na ordem dos 79.3%, ao invés dos 67.3% do grupo de pacientes sujeitos a biópsia direita ou esquerda.

De modo a ter um acesso mais direto ao VE e de assim minimizar o risco de possíveis complicações, tem-se desenvolvido esforços em novas vias de abordagem, para além da usual via transfemoral. Esta via está frequentemente associada a hemorragia local e a imobilização obrigatória pós-intervenção. A via transradial, via recomendada nos cateterismos e intervenções percutâneas, tem vindo a ser testada no que diz respeito à biópsia do VE. A literatura apesar de ainda escassa nesta matéria, tem demonstrado que a BEM por via transradial, é uma via igualmente viável, segura e sem as complicações inerentes à via transfemoral (65).

- **Limitações**

Apesar das claras indicações à realização da técnica, têm sido várias as barreiras que limitam o seu uso, nomeadamente a disponibilidade, a natureza focal e transitória do processo inflamatório, o erro de amostragem e de interpretação (55). Além da localização, o número de biópsias efetuadas tem influencia direta na sensibilidade da técnica.

- ✓ **Ressonância magnética cardíaca**

- **Critérios clássicos de miocardite**

Atualmente a RMC é o método não invasivo de eleição para estudar doentes com suspeita de miocardite. A RMC possibilita uma avaliação qualitativa do miocárdio, nomeadamente com a identificação de inflamação (na forma de edema e hiperemia), e lesão irreversível dos miócitos (sobre a forma de necrose/fibrose) (66).

Em 2009 um painel de peritos em RMC, sugeriu um protocolo de sequências multi-paramétricas para a miocardite aguda – “Critérios de Lake

Louise” (CLL), por forma a aumentar a sensibilidade e especificidade do método de imagem (67).

Segundo os CLL, os achados da RMC são consistentes com inflamação do miocárdio quando na presença de pelo menos 2 dos seguintes critérios, sendo que pelo menos um deles deverá incluir o critério C: A) Aumento da intensidade do sinal na ponderação de T2, com afetação regional ou global do miocárdio, traduzindo edema; B) Aumento do ratio entre o realce precoce do miocárdio e o músculo-esquelético, na ponderação T1 com gadolínio, traduzindo edema; e C) Pelo menos uma lesão de realce tardio, com distribuição não isquémica (localização não subendocárdica). Os critérios A e C traduzem edema e hiperemia, o critério C por sua vez, é compatível com necrose e/ou fibrose.

Estes critérios predizem ou excluem o diagnóstico de miocardite com uma acuidade de 78%, valor inferior aos 68% do realce tardio de gadolínio, quando usado isoladamente (67).

O consenso atual da SEC recomenda a avaliação por RMC, com base nos CLL, nos doentes clinicamente estáveis que serão sujeitos à realização da BEM (45). A presença de 2 das 3 características descritas nesses critérios, oferece-nos uma sensibilidade de 67%, uma especificidade de 91%, um valor preditivo positivo de 91% e um valor preditivo negativo de 69% para o diagnóstico de miocardite comprovada por BEM (67).

Este baixo valor preditivo negativo, traduz na prática, que a presença de um exame de RMC negativo não nos garante que o doente não tenha sofrido um episódio agudo de miocardite, especialmente se a suspeição clínica for alta. Perante um cenário clínico semelhante, elevada suspeita clínica com RMC negativa, o próximo passo deverá passar pela realização de BEM.

Além da vertente diagnóstica a RMC parece ter valor prognóstico. A diminuição da extensão das zonas de realce tardio na parede livre do ventrículo está associada a uma concomitante melhoria na função VE, nos doentes com disfunção. Por outro lado, a permanência de regiões de realce ao nível do septo ao longo do tempo tendem a predizer um pior prognóstico (71). A RMC pode ainda fornecer informações indiretas do envolvimento viral, como sugerido por

Mahrhold et al (68), que verificou que o vírus PVB19 envolve mais frequentemente a parede livre do VE e o HHV6, o septo interventricular.

- **Limitações**

O valor de diagnóstico dos CLL é mais preciso nos pacientes com apresentação SCA-like e sintomas de início recente. O mesmo não se aplica aos doentes com sintomas progressivos de insuficiência cardíaca. Por esta razão o diagnóstico é feito mais frequentemente nos doentes com doença ativa do que *borderline* (69). Uma outra limitação importante, é a incapacidade de efetuar isoladamente e com fiabilidade, o diagnóstico diferencial entre diferentes etiologias de miocardite que requerem tratamento dirigido, como a miocardite eosinofílica, células gigantes e sarcoidose (66).

- ✓ **Ressonância magnética cardíaca – Mapeamento T1 e T2**

Face às limitações enunciadas anteriormente têm-se desenvolvido esforços na aplicação de novas técnicas de imagem, nomeadamente as sequências não contrastadas de mapeamento em T1 e T2. Estas sequências permitem uma quantificação direta dos valores paramétricos de T1, T2 e da fração de volume extracelular do miocárdio.

Dados da literatura recente, indicam que os valores do mapeamento em T1 são significativamente altos quando na presença de edema e inflamação, proporcionando um diagnóstico preciso de miocardite em fase aguda e com valores preditivos positivos e negativos mais elevados que os CLL (70). O mapeamento em T2 é outra técnica quantitativa sem contraste, que possibilita a quantificação objetiva de edema e que é menos afetada por artefactos que as sequências em ponderação (71). Bohnen et al. (72) verificou também resultados promissores no concerne ao diagnóstico de miocardite em doentes com IC ou disfunção ventricular esquerda de início recente.

Mais recentemente, o estudo desenvolvido por Lurz et al. (73) veio pela primeira vez avaliar o desempenho de diagnóstico destas novas sequências de imagem em pacientes com diagnóstico de miocardite, usando a BEM biventricular como referência. Com a utilização de 1,5 Tesla nos pacientes com

sintomas agudos, verificou-se no mapeamento em T1 a melhor precisão de diagnóstico (81%), seguido da fração de volume extracelular (75%) e do mapeamento em T2 (72%). A precisão destas técnicas foi mais baixa quando aplicadas 3.0 Tesla. No grupo de pacientes com sintomas crônicos, o mapeamento em T2 foi o único que alcançou uma acuidade de diagnóstico aceitável (72%). O uso destas sequências de imagem são ainda de investigação, pelo que se aguardam novos estudos prospectivos que confirmem o seu real valor no diagnóstico e prognóstico da miocardite.

	Acute group (Symptoms ≤14d)					Chronic group (Symptoms >14d)				
	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
1.5 Tesla										
T2	78 (62-89)	63 (38-84)	82 (66-92)	57 (34-78)	73 (68-79)	71 (57-83)	72 (47-90)	88 (73-83)	48 (29-68)	73 (66-78)
native T1	88 (74-96)	67 (41-87)	86 (71-95)	71 (44-90)	81 (73-89)	27 (15-41)	94 (72-100)	93 (66-100)	32 (20-46)	45 (39-57)
ECV	75 (60-88)	72 (47-90)	86 (71-95)	57 (35-77)	75 (69-81)	69 (55-82)	61 (36-83)	83 (68-93)	42 (23-63)	67 (62-76)
Lake-Louise	66 (49-80)	47 (24-71)	71 (54-85)	41 (21-64)	59 (54-65)	64 (49-77)	47 (25-71)	75 (59-87)	35 (17-56)	59 (53-65)
3.0 Tesla										
T2	26 (13-43)	88 (64-99)	82 (48-97)	37 (22-53)	46 (40-52)	41 (26-58)	88 (62-98)	89 (65-98)	38 (22-55)	54 (48-58)
native T1	70 (53-84)	82 (57-96)	90 (73-98)	56 (35-76)	74 (68-79)	76 (60-89)	47 (21-73)	78 (62-90)	44 (20-70)	68 (62-75)
ECV	81 (65-92)	56 (30-80)	81 (65-92)	56 (30-80)	74 (69-81)	89 (75-97)	25 (7-52)	73 (56-85)	50 (16-84)	68 (63-78)
Lake-Louise	78 (62-90)	24 (7-50)	69 (54-80)	33 (10-65)	61 (54-67)	64 (49-77)	47 (25-71)	75 (59-87)	35 (17-56)	59 (53-65)

Tabela 2: Resultados do ensaio MyoRacer – Adaptado de Lurz et al. The MyoRacer trial. J Am Coll Cardiol Img 2012

7. Abordagem terapêutica

✓ Terapêutica não específica

Em termos globais, a terapêutica de suporte é suficiente para a maioria dos casos de miocardite viral. Se apesar da terapêutica de suporte, o doente evoluir desfavoravelmente, a BEM assume um papel crucial na deteção de causas potencialmente tratáveis.

- **Paciente hemodinamicamente estável**

Nos pacientes assintomáticos ou ligeiramente assintomáticos, recomenda-se admissão hospitalar e monitorização clínica, dado que o quadro pode evoluir subitamente no sentido desfavorável.

Caso haja diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda, está aconselhado a terapêutica farmacológica *standard* da SEC para o tratamento da IC (45). Inclui diuréticos, IECAs e beta bloqueantes. A administração adicional de ARAs está recomendada em pacientes com sintomas persistentes de insuficiência cardíaca sistólica de classe II-IV da NYHA.

Nos doentes com sintomas de afeção pericárdica, está indicada a administração de AINEs. Nos restantes cenários, a toma de AINEs está contraindicada, visto poder aumentar grau de inflamação e risco de mortalidade (74).

- **Paciente hemodinamicamente instável**

Pacientes com apresentação instável, ou que evoluam para este quadro, deveram ser enviados para unidades de referência, para monitorização hemodinâmica, cateterização cardíaca e realização de BEM.

Nestes pacientes poderá ser necessário recorrer ao suporte inotrópico e/ou vasopressor. Se numa primeira fase estas medidas não forem suficientes, o doente tem indicação para suporte circulatório mecânico (IABP, ECMO, IMPELLA, pVDA), enquanto não recupera ou aguarda por transplante (75). Apesar da apresentação inicial severa, estes pacientes têm por norma um bom prognóstico e uma alta taxa de recuperação da função ventricular (76).

- **Arritmias**

O tratamento das possíveis complicações arrítmicas rege-se novamente pelas recomendações da SEC, na abordagem de doentes com arritmias ventriculares e prevenção de morte súbita cardíaca (45).

No que diz respeito a abordagem das taquidisritmias, é recomendação de classe I a terapêutica antiarrítmica nos doentes com risco de morte por taquiarritmias ventriculares (TV) sustentadas. O mesmo também está indicado,

mas com classe II de recomendação, nas TV não mantidas ou nas TV sustentadas sem risco de morte. Se após a fase aguda, o doente mantiver TV sustentada, deve ser considerada a implantação de um cardioversor desfibrilhador implantável (CDI) ou de um pacemaker.

Em sentido inverso, os doentes com bradidisritmia ou bloqueio aurículo-ventricular (AV) de 2º e 3º grau podem necessitar de *pacings* cardíaco provisório durante a fase aguda.

O uso de colete cardioversor desfibrilhador é outra medida a considerar nos pacientes com risco eminente, mas temporária, de morte súbita e que não tem indicações para a colocação de CDI. Segundo o mais recente consenso da Associação Europeia do Ritmo Cardíaco e SEC, a miocardite aguda com diminuição da fração de ejeção VE é atualmente a segunda indicação mais comum no recurso a esta medida (77).

Em casos particulares, como na doença de Chagas, poderá recorrer-se ao pacemaker permanente numa fase ainda precoce da doença (78). A implementação de CDI deve ser considerada numa fase precoce da miocardite de células gigantes (79) ou sarcoidose (80).

○ **Outras recomendações**

Aliada à terapêutica farmacológica, recomenda-se a abstenção total de qualquer exercício durante pelo menos 6 meses, após esse período, o retorno deverá ser feito se a função VE e as dimensões cardíacas tenham regressado ao normal, e se clinicamente não existirem arritmias relevantes (45).

✓ **Terapêutica específica – Fase aguda**

Apesar da maioria dos pacientes não poderem beneficiar de nenhuma terapêutica dirigida, algumas etiologias, como as autoimunes, podem exibir resposta a terapêutica dirigida. A sarcoidose cardíaca pode responder positivamente a uma dose inicial de 1mg/kg de metilprednisolona durante as primeiras 4 semanas, seguida de diminuição progressiva de 10mg dia a cada 2 semanas até perfazer 1mg dia num período de 6 meses (80). O tratamento atempado associa-se a uma melhoria da função cardíaca e de prognóstico, com

uma sobrevida aos 5 anos de 60-90% (81). Na miocardite de células gigantes, o tratamento combinado de imunossupressores com ciclosporina, metilprednisolona e muronomab-cd63, oferecem uma sobrevida média de 12 meses ao invés dos 3 meses na ausência de tratamento (75) (82). À semelhança dos casos anteriores, a síndrome hipereosinófilica pode responder a terapêutica imunossupressora, com associação azatioprina e metilprednisolona. Mais recentemente, foram verificados resultados promissores com o uso de INF e imatinib (83). O início da terapêutica imunossupressora deverá ser sempre precedido pela BEM, por forma a se excluir infeção ativa.

✓ **Terapêutica específica – Cardiomiopatia inflamatória crónica**

○ **Terapêutica imunossupressora**

Em alguns pacientes a inflamação progride apesar da eliminação do vírus, como resultado de um estado pós-infecioso ou da formação de autoanticorpos contra antígenos cardíacos. Este estado inflamatório permanente, culmina com o desenvolvimento de CMD. Atualmente não existe consenso quanto a possível estratégia de tratamento deste grupo de pacientes, para além da terapêutica standard da IC. Ensaio clínico como MTT e IMAC, não demonstraram benefício da imunossupressão (30) (84). Isto explica-se em parte, pela pequena amostragem utilizada e que nem sempre é confirmada por biopsia. Mais recentemente, o ensaio aleatorizado TIMIC, verificou uma melhoria da função cardíaca em 89% dos pacientes com fração de ejeção VE inferior a 45%, após a terapia combinada de prednisolona e azatioprina (85).

○ **Imunoglobulinas**

Em pacientes com agravamento crônico da função cardíaca de etiologia não especificada, tem-se vindo administrar altas doses de imunoglobulinas. O racional da aplicação desta terapêutica prende-se com os efeitos antivirais e imunomoduladores. Contudo a aplicação em pacientes com CMD não demonstrou diferenças sobre a função VE, quando comparado com o placebo

(84). Perante situações refratárias à terapêutica convencional da IC, é possível a administração de altas doses de imunoglobulinas, especialmente se na presença de autoanticorpos (85).

- **Imunoadsorção**

Existe alguma evidência que a remoção dos autoanticorpos por imunoadsorção nos doentes com CMD, melhora a função cardíaca (87), os marcadores clínicos e séricos de gravidade da IC (88), assim como os parâmetros hemodinâmicos (89). Atualmente aguarda-se por resultados mais conclusivos de um estudo multicêntrico, randomizado e duplamente cego, a decorrer e que envolve cerca de 200 pacientes com CMD.

- ✓ **Terapêutica específica – Cardiomiopatia viral crónica**

- **Terapia antiviral**

As opções terapêuticas são altamente dependentes do agente etiológico em questão. Um ensaio desenvolvido em pacientes infetados com enterovírus e adenovírus, sugere que a administração de 6 mIU de IFN- β 3 vezes por semana, produz uma eliminação total da carga viral assim como uma melhoria na função VE (90). A aplicabilidade deste resultado a outros agentes virais, como PVB19 e HHV6, é ainda pouco clara. Recentemente demonstrou-se que o IFN- β apesar de não eliminar o vírus PVB19 consegue diminuir a taxa de reativação (91). Outra opção terapêutica em investigação é o uso telbivudina, com resultados promissores até à data. Nos doentes com reativação do HHV6, a administração de valganciclovir ou ganciclovir são também opções (92).

8. Seguimento

A SEC recomenda que todos os pacientes com diagnóstico de miocardite, devam ser seguidos a longo prazo. Este seguimento está dependente da apresentação inicial e da evolução que têm vindo a ter. Pacientes com apresentação SCA-like, sem lesões coronárias e função VE preservada, devem ser seguidos por métodos não invasivos. Se ao longo das semanas ou meses

seguintes, se registar uma subida dos marcadores de lesão cardíaca ou deterioração progressiva da função cardíaca, o doente deverá ser readmitido novamente para nova BEM.

9. Prognóstico

A história natural desta entidade é imprevisível e dependente da etiologia e forma de apresentação. Os pacientes que se apresentam com disfunção VE ligeira, recuperam completamente em 2-4 semanas. Por outro lado, dos pacientes com disfunção significativa do VE, 50% recuperam por completo, 25% desenvolvem disfunção sistólica crónica e outros 25% progridem para um estágio final de transplante ou morte (3). Alguns dados epidemiológicos estimam uma taxa de mortalidade ao primeiro ano de 20%, e 56% em 4,3 anos (30).

Alguns achados clínicos como a síncope, prolongamento dos complexos QRS, bloqueio de ramo esquerdo, hipertensão pulmonar e sintomas de IC de classe III-IV da NYHA, podem predizer um mau prognóstico (86).

10. Algoritmo de atuação

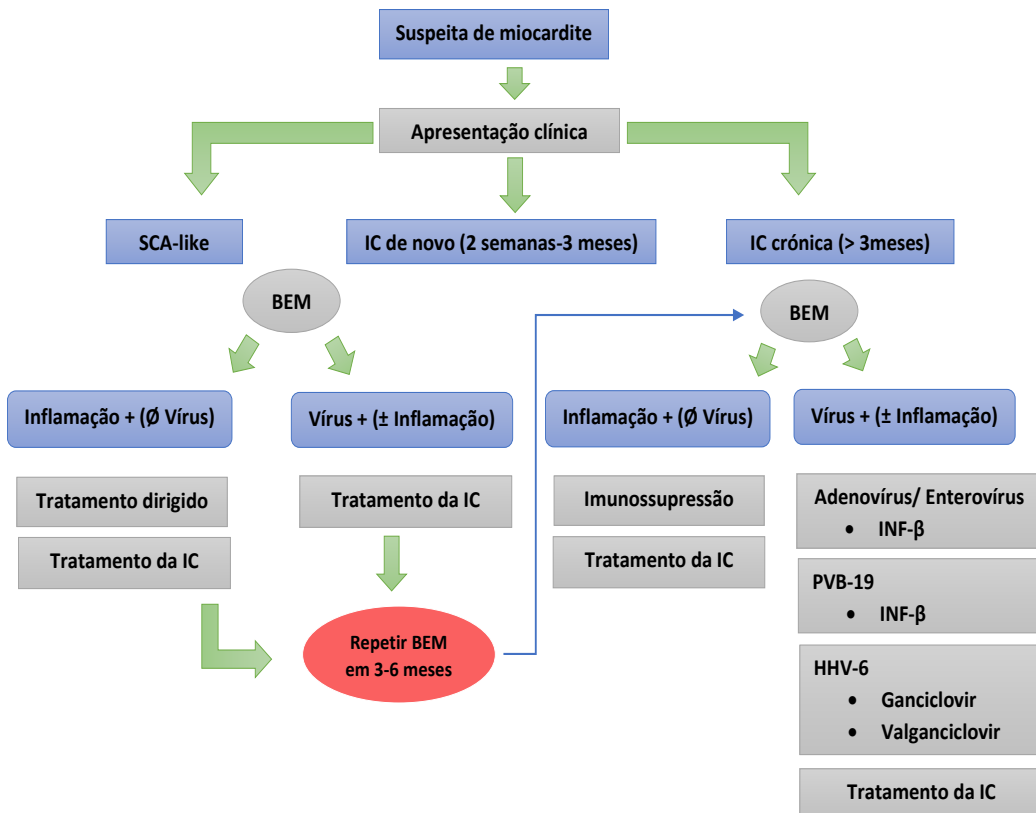


Figura 2: Algoritmo de atuação – Adaptado de F Dominguez et al. Revista Española De Cardiología. 2016

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, 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: 270-6.
2. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás 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. Magnani, J. W. & Dec, G. W. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment, *Circulation*, 2006; 113, 876–890.
4. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, 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;113:1807–16.
5. GBD 2013 Risk Factors Collaborators; Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: A systematic analysis for the global burden of disease study 2013, *Lancet*, 2015;386:743–800
6. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review, *Heart*, 2001;85:499 –504.
7. Friman G, Wesslen L, Fohlman J. The epidemiology of infectious myocarditis, lymphocytic myocarditis and dilated cardiomyopathy, *Eur Heart J*, 1995;16 (Suppl O):36–41.
8. Fabre A, Sheppard MN. Sudden adult death syndrome and other non-ischaemic causes of sudden cardiac death, *Heart*, 2006;92:316–20.

9. Drory Y, Turetz Y, Hiss Y, et al. Sudden unexpected death in persons less than 40 years of age, *Am J Cardiol*, 1991;68:1388–92.
10. Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction, *Circulation*, 2005; 112: 1965–70.
11. Cihakova D, Rose NR. Pathogenesis of myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Adv Immunol*. 2008;99:95-114.
12. Dennert, R., H. J. Crijns, and S. Heymans. 2008. Acute viral myocarditis. *Eur. Heart J*. 29: 2073–2082
13. Schultz J.C., Hilliard A.A., Cooper L.T., Jr., Rihal C.S. Diagnosis and treatment of viral myocarditis. *Mayo Clin. Proc*. 2009;84:1001–1009
14. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction, *Circulation*, 2005; 111: 887–93.
15. Bultmann BD, Klingel K, Sotlar K, et al. Fatal parvovirus B19-associated myocarditis clinically mimicking ischemic heart disease: an endothelial cell-mediated disease. *Hum Pathol*. 2003;34:92–5.
16. Hidron A, Vogenthaler N, Santos-Preciado JJ, Rodriguez-Morales AJ, Franco-Paredes C, Rassi A Jr. Cardiac involvement with parasitic infections, *Clin Microbiol Rev*, 2010;23:324–49.
17. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine, *Lancet*, 1999;354:1841–5.
18. Stelts S, Taylor MH, Nappi J, Van Bakel AB. Mesalamine-associated hypersensitivity myocarditis in ulcerative colitis, *Ann Pharmacother*, 2008;42:904 –5.
19. Vinit J, Bielefeld P, Muller G, et al. Heart involvement in Churg- Strauss syndrome: retrospective study in French Burgundy population in past 10 years, *Eur J Intern Med*, 2010;21:341– 6.

20. Corssmit EP, Trip MD, Durrer JD. Loeffler's endomyocarditis in the idiopathic hypereosinophilic syndrome, *Cardiology*, 1999;91:272– 6.
21. Kawai. C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation* 1999; 99:1091–1100.
22. Liu PP, Opavsky MA. Viral myocarditis: receptors that bridge the cardiovascular, *Circulation Res*, 2000; 86: 253–54.
23. Noutsias M, Fechner H, de Jonge H, et al. Human coxsackie-adenovirus receptor is colocalized with integrins alpha(v) beta(3) and alpha(v)beta(5) on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: implications for cardiotropic viral infections, *Circulation*, 2001; 104: 275–80.
24. Coyne CB, Bergelson JM. Virus-induced Abl and Fyn kinase signals permit coxsackievirus entry through epithelial tight junctions, *Cell*, 2006; 124: 119–31.
25. Shi Y, Chen C, Lisewski U, et al. Cardiac deletion of the Coxsackievirus-adenovirus-receptor abolishes CVB3 infection and prevents myocarditis in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1219-1226.
26. Noutsias M, Fechner H, de Jonge H, et al. Human coxsackieadenovirus receptor is colocalized with integrins alpha(v)beta(3) and alpha(v)beta(5) on the cardiomyocyte sarcolemma and upregulated in dilated cardiomyopathy: implications for cardiotropic viral infections, *Circulation*, 2001;104:275– 80
27. Calabrese F, Thiene G. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects. *Cardiovasc Res* 2003;60:11–25.
28. Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction, *Circulation*, 2003; 107: 2793–98.
29. Lee JK, Zaidi SH, Liu P, et al. A serine elastase inhibitor reduces inflammation and fibrosis and preserves, *Nat Med*, 1998; 4: 1383–91.

30. Mason JW, O'Connell JB, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial investigators. *N Engl J Med* 1995; 333: 269-75.
31. Hufnagel G, Pankuweit S, Richter A, Schonian U, Maisch B. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results. *Herz* 2000; 25: 279-85.
32. Caforio AL, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis. *Eur Heart J* 2007;28:1326–1333
33. Imazio, M., Trincherò, R. Myopericarditis: etiology, management, and prognosis. *Int J Cardiol.* Jun 23 2008;127:17–26
34. Monney PA, Sekhri N, Burchell T, et al. Acute myocarditis presenting as acute coronary syndrome: role of early cardiac magnetic resonance in its diagnosis. *Heart* 2010; 97:1312–8.
35. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J* 2007; 28:1242–9.
36. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009; 30:2869–79.
37. Gallagher S, Jones DA, Anand V, Mohiddin S. Diagnosis and management of patients with acute cardiac symptoms, troponin elevation and culprit-free angiograms. *Heart* 2012; 98:974–81.
38. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the

- European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 29:2388-2442.
39. Mason JW. Myocarditis and dilated cardiomyopathy: an inflammatory link. *Cardiovasc Res.* 2003;60:5–10
 40. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al. Executive summary: HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline, *J Card Fail*, 2010; 16: 475–539
 41. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), *Eur Heart J*, 2008; 29: 2388–442.
 42. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation, *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: e1–90.
 43. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis, *J Am Coll Cardiol*, 1997;30: 1354–9.
 44. Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? *Eur Heart J*, 2011;32:897–903.
 45. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013; 34: 2636–48
 46. Caforio ALP, Tona F, Bottaro S, et al. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy, *Autoimmunity*, 2008; 41: 35–45

47. Punja M, Mark DG, McCoy JV, Javan R, Pines JM, Brady W. Electrocardiographic manifestations of cardiac infectious-inflammatory disorders, *Am J Emerg Med*, 2010; 28: 364-77.
48. Mendes LA, Dec GW, Picard MH, Palacios IF, Newell J, Davidoff R. Right ventricular dysfunction: an independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis, *Am Heart J*, 1994; 128: 301-7.
49. Daly K, Monaghan M, Richardson P, et al: Significant incidence of mural thrombi in acute myocarditis—indications for early anticoagulation (abstract). *J Am Coll Cardiol*. 1983;1:584.
50. Felker, G. M. et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis, *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 227–232.
51. O. Leone, J.P. Veinot, A. Angelini, U.T. Baandrup, C. Basso, G. Berry, P. Bmneval, M. Burke, J. Butany, F. Calabrese, G. d'Amati, W.D. Edwards, et al., 2011 consensus
52. Aretz, H. T. et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification, *Am J Cardiovasc Pathol*, 1987; 1: 3–14.
53. Kuhl U, Schultheiss HP. Myocarditis: Early biopsy allows for tailored regenerative treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109:361–8.
54. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann B, Müller T, Lindinger A, Böhm M. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis, *Circulation*, 2008;118:639–648.
55. Baughman KL. Diagnosis of myocarditis: Death of Dallas criteria. *Circulation* 2006;113(4):593-595.
56. C. Bock, K. Klingel, R. Kandolf, Human parvovirus B19-associated myocarditis, *N. Engl. J. Med*. 362 (13) (Apr 1 2010) 1248–1249.
57. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of

Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1914–31.

58. Why HJ, Meany BT, Richardson PJ, Olsen EG, Bowles NE, Cunningham L, et al. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 1994;89:2582–9.
59. Tschope C, Bock CT, Kasner M, Noutsias M, Westermann D, Schwimmbeck PL, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation*. 2005;111:879–86.
60. Escher F, Kuhl U, Gross U, Westermann D, Poller W, Tschope C, et al. Aggravation of left ventricular dysfunction in patients with biopsy-proven cardiac human herpesvirus A and B infection. *J Clin Virol*. 2015;63:1–5.
61. Holzmann M, Nicko A, Kuhl U, Noutsias M, Poller W, Hoffmann W, et al. Complication rate of right ventricular endomyocardial biopsy via the femoral approach: A retrospective and prospective study analyzing 3048 diagnostic procedures over an 11-year period. *Circulation*. 2008;118:1722–8.
62. Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: A seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:43–7.
63. Chimenti C, Frustaci A. Contribution and risks of left ventricular endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathies: A retrospective study over a 28-year period. *Circulation*. 2013;128:1531–41.
64. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, Mahfoud F, Ukena C, Athanasiadis A, Hill S, Mahrholdt H, Voehringer M, Schieber M, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation*. 2010;122:900–909.
65. Schaufele TG, Spittler R, Karagianni A, Ong P, Klingel K, Kandolf R, Mahrholdt H, Sechtem U. Transradial left ventricular endomyocardial biopsy: assessment of safety and efficacy. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(9):773–81.

66. Yilmaz, A., Ferreira, V., Klingel, K., Kandolf, R., Neubauer, S., Sechtem, U. Role of cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) in the diagnosis of acute and chronic myocarditis. *Heart Fail. Rev.* 2013;18:747–760.
67. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1475-1487.
68. Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. (2006) Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 114:1581–1590.
69. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, Fritz P, Klingel K, Kandolf R and Sechtem U. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation.* 2004;109:1250-8.
70. Hinojar R, Foote L, Arroyo Ucar E, Jackson T, Jabbour A, Yu CY, et al. Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed diagnostic algorithm using CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8:37-46
71. Thavendiranathan P, Walls M, Giri S, Verhaert D, Rajagopalan S, Moore S, et al. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:102-110
72. Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, Kandolf R, Stehning C, Schnackenburg B, et al. Performance of T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e003073
73. Lurz P, Eitel I, Adam J, et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol Img* 2012;5:513–24.
74. Costanzo-Nordin MR, Reap EA, O’Connell JB, Robinson JA, Scanlon PJ. A nonsteroid anti-inflammatory drug exacerbates Coxsackie B3 murine myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1078–82.
75. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009;360:1526 –38.

76. Mirabel M, Luyt CE, Leprince P, et al. Outcomes, long-term quality of life, and psychological assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. *Crit Care Med* 2011;39: 1029–35.
77. Lenarczyk R, Potpara TS, et al. The use of wearable cardioverter-defibrillators in Europe: results of the European Heart Rhythm Association survey, European Heart Rhythm Association. *EP Europace* 2016; 8:146-50
78. Hidron A, Vogenthaler N, Santos-Preciado JI, Rodriguez-Morales AJ, Franco-Paredes C, Rassi A Jr. Cardiac involvement with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:324–49.
79. Cooper LT Jr. Giant cell and granulomatous myocarditis. *Heart Fail Clin* 2005;1:431–7.
80. Nunes H, Freynet O, Naggara N, et al. Cardiac sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:428–41.
81. Kim JS, Judson MA, Donnino R, et al. Cardiac sarcoidosis. *Am Heart J* 2009;157:9–21.
82. Cooper LT Jr., Hare JM, Tazelaar HD, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis. *Am J Cardiol* 2008; 102:1535–9.
83. Metzgeroth G, Walz C, Erben P, Popp H, Schmitt-Graeff A, Haferlach C, et al. Safety and efficacy of imatinib in chronic eosinophilic leukaemia and hypereosinophilic syndrome: A phase-II study. *Br J Haematol.* 2008;143:707–15.
84. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 2254-9.
85. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: The TIMIC study. *Eur Heart J.* 2009;30:1995–2002.
86. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al: Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 59:779–792, 2012

87. Felix SB, Staudt A, Landsberger M, et al. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:646–52.
88. Doesch AO, Konstandin M, Celik S, et al. Effects of protein A immunoadsorption in patients with advanced chronic dilated cardiomyopathy. *J Clin Apher* 2009;24:141–9.
89. Felix SB, Staudt A, Dorffel WV, et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three-month results from a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1590–8
90. Kuhl U, Lassner D, Von Schlippenbach J, Poller W, Schultheiss HP. Interferonbeta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1295–6
91. Schmidt-Lucke C, Spillmann F, Bock T, Kuhl U, Van Linthout S, Schultheiss HP, et al. Interferon beta modulates endothelial damage in patients with cardiac persistence of human parvovirus B19 infection. *J Infect Dis*. 2010;201:936–45.
92. Kuhl U, Lassner D, Wallaschek N, Gross UM, Krueger GR, Seeberg B, et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6 in heart failure: Prevalence and treatment. *Eur J Heart Fail*. 2015; 17:9–19.