



Estudo de caso

Recebido em: 3/2020

Aceito em: 3/2020

Publicado em: 3/2020

Endocardiomiopatia idiopática complicada com a realização de procedimento invasivo: relato de caso

Idiopathic endocardiomyofibrosis complicated with the performance of invasive procedure: case report

Endocardiomiopatia idiopática complicada con el rendimiento del procedimiento invasivo: informe de caso

Jose Carlos Rossoni Junior^{1*}, Salwa Muhammad Musa Hamdan¹.

Resumo: Este artigo buscou relatar e discutir sobre um caso de cardiomiopatia restritiva por endocardiomiopatia. Paciente do sexo feminino, 63 anos, procedente do interior estado do Amazonas (AM), foi diagnosticada com cardiomiopatia restritiva por endocardiomiopatia há mais ou menos 20 anos. Nos últimos três anos, apresentou piora dos sintomas de insuficiência cardíaca de forma progressiva, mesmo em uso de terapia diurética e dietética otimizada. Atendida em consulta ambulatorial em hospital terciário, para avaliação clínica, sendo decidido por sua internação para realização de terapia intra-hospitalar. Com a otimização diurética endovenosa, a paciente começou a apresentar hipocalcemia refratária a reposição periférica e oral de potássio e começou a apresentar sinais de flebite no local da infusão venosa de potássio, necessitando de acesso venoso central para a reposição hidroeletrólítica. Após alguns dias, evoluiu, com febre alta, exantema generalizado, dor e secreção no local do acesso venoso central, sendo diagnosticada com infecção de corrente sanguínea causada pela síndrome do choque tóxico estafilocócico. O trabalho evidencia a ocorrência de cardiomiopatia por fibrose miocárdica em uma senhora de 63 anos, bem como a importância do diagnóstico dessa doença para o devido tratamento precoce para se evitar possíveis complicações.

Palavras-chave: Cardiomiopatia restritiva, Fibrose endomiocárdica, Toxide estafilocócico.

Abstract: This article sought to report and discuss a case of restrictive cardiomyopathy due to endocardiomyofibrosis. A 63-year-old female patient, from the interior of the state of Amazonas (AM), was diagnosed with restrictive cardiomyopathy due to endocardiomyofibrosis about 20 years ago. Over the past three years, she has progressively worsened her symptoms of heart failure, even using optimized diuretic and dietary therapy. Attended in an outpatient consultation in a tertiary hospital, for clinical evaluation, being decided by his hospitalization to perform in-hospital therapy. With intravenous diuretic optimization, the patient began to present hypokalemia refractory to peripheral and oral potassium replacement and started to show

¹ Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), Manaus-AM, Residência de Clínica Médica.

*E-mail: dr.rossonijr@gmail.com

signs of phlebitis at the site of venous potassium infusion, requiring central venous access for hydroelectrolytic replacement. After a few days, she developed high fever, generalized rash, pain and secretion at the site of the central venous access, being diagnosed with bloodstream infection caused by the toxic staphylococcal shock syndrome. The study shows the occurrence of cardiomyopathy due to myocardial fibrosis in a 63-year-old woman, as well as the importance of diagnosing this disease for proper early treatment to avoid possible complications.

Keywords: Cardiomyopathy restrictive, Endomyocardial fibrosis, Staphylococcal toxoid.

Resumen: Este artículo buscaba informar y discutir un caso de miocardiopatía restrictiva debido a endocardiomiopatia. Una paciente de 63 años, del interior del estado de Amazonas (AM), fue diagnosticada con miocardiopatía restrictiva debido a endocardiomiopatia hace unos 20 años. En los últimos tres años, ha empeorado progresivamente sus síntomas de insuficiencia cardíaca, incluso utilizando diuréticos y terapia dietética optimizados. Asistió a una consulta ambulatoria en un hospital terciario, para una evaluación clínica, y su hospitalización decidió realizar una terapia hospitalaria. Con la optimización diurética intravenosa, el paciente comenzó a presentar hipopotasemia refractaria al reemplazo de potasio periférico y oral y comenzó a mostrar signos de flebitis en el sitio de la infusión venosa de potasio, que requiere acceso venoso central para el reemplazo hidroelectrolítico. Después de unos días, desarrolló fiebre alta, erupción cutánea generalizada, dolor y secreción en el sitio del acceso venoso central, siendo diagnosticada con infección del torrente sanguíneo causada por el síndrome de shock tóxico estafilocócico. El estudio muestra la aparición de cardiomiopatía por fibrosis miocárdica en una mujer de 63 años, así como la importancia de diagnosticar esta enfermedad para un tratamiento temprano adecuado para evitar posibles complicaciones.

Palabras clave: Cardiomiopatia restrictiva, Fibrosis endomiocárdica, Toxide estafilocócico.

INTRODUÇÃO

A Endomiocardiofibrose idiopática (EFI) ou também conhecida como Fibrose endomiocárdica idiopática (FEMI) é uma doença rara, do grupo das cardiomiopatias, embora não exista dados epidemiológicos precisos, estima-se que a EFI seja a forma mais comum de cardiomiopatia restritiva em todo o mundo, apresenta um maior número de casos em áreas de regiões tropicais como Uganda, Índia, Nigéria e Brasil, tem acometido pacientes mais jovens com uma certa frequência com um pico bimodal, afetando mais frequentemente entre as idades 10-30 anos e sem um predomínio do acometimento entre os sexos, sem muitos dados na literatura sobre a sua forma de adquirir a doença e da sua prevenção, que acaba sendo uma causa frequente de morte (MOCUMBI AO, et al., 2008).

As cardiomiopatias são um grupo de doenças que levam a um distúrbio do miocárdio, no qual o músculo cardíaco é estrutural e funcionalmente anormal na ausência de doença arterial coronariana, hipertensão, doença valvular e cardiopatia congênita suficiente para explicar a anormalidade miocárdica.

São classificadas em causas primárias (predominantemente envolvendo o coração) e causas secundárias (acompanhada de outros órgãos envolvidos), associadas a disfunções mecânicas e ou elétrica que geralmente exibem modificações ventriculares, geralmente levando à morte cardiovascular ou incapacidade progressiva relacionada à insuficiência cardíaca (ELLIOTT P, et al., 2008; MARON BJ, et al., 2006).

Entre elas, a cardiomiopatia restritiva (CMR) é caracterizada por um inadequado preenchimento ventricular, a hipertrofia geralmente está ausente, embora as doenças infiltrativas, como a amiloidoses, podem aumentar a espessura da parede dos ventrículos.

A função sistólica geralmente permanece normal, pelo menos no início da doença (MARIJON E, et al., 2006). É caracterizada por ventrículos não dilatados, não espessados, com aumento biatrial moderado a acentuado, que é secundário às pressões atriais elevadas devido a restrição de enchimento ventricular, causando frequentemente a fibrilação atrial nessa população (KUSHWAHA SS, et al., 1997).

A EFI é uma cardiomiopatia restritiva, sem etiologia claramente identificada, que se caracteriza por fibrose do endocárdio por deposição de tecido fibroso, podendo ser confundida com a endocardiomiopatia tropical em caso de eosinofilia, tem predomínio de seu acometimento principalmente no endocárdio do ápice de um ou ambos os ventrículos, gerando uma insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada (MORAES F, et al., 1999). A causa do processo fibrótico subjacente da fibrose endomiocárdica é em grande parte desconhecida, mas apresentando algumas teorias como a eosinofílica, infecciosa, exposição ambiental e genética (BROWN CJ, et al., 2004).

O diagnóstico de EFI é desafiador, deve ser suspeitado em pacientes que apresentam sinais e sintomas de insuficiência cardíaca fração de ejeção preservada, progressiva, apresentando sinais de acometimento principalmente do ventrículo direito como ascite refratária e de grande volume, turgência jugular, hepatomegalia, ganho de peso e edema de membros inferiores, acompanhado de acometimento ou não do ventrículo esquerdo como dispneia paroxística noturna, fadiga, tosse e edema pulmonar.

Auxiliando com do diagnóstico, os exames de imagens com sinais específicos para complementar o diagnóstico (SHAH AM, et al., 2017; TROMP J, et al., 2019). Pacientes acometidos por essa patologia, podem apresentar insuficiência das valvas atrioventriculares por acometimento e lesão dos músculos papilares, a valva mais frequentemente acometida, é a valva tricúspide, frequentemente apresentando um deslocamento do anel tricúspide acompanhado com regurgitação tricúspide podendo a regurgitação sem repercussões clínicas até em estágios regurgitação grave (SMEDEMA JP, et al., 2004).

O prognóstico é ruim, já que a maioria dos pacientes se apresentam aos cuidados médicos com doença terminal e sofre uma mortalidade anual de até 25%, apesar do tratamento médico. A ressonância magnética pode detectar, em fases iniciais da doença, a inflamação ativa, e pode ser útil na identificação dos pacientes que podem se beneficiar da terapia com corticoides. A restrição no enchimento ventricular leva a um aumento atrial grave, podendo ocasionar fibrilação atrial, sendo comum na doença terminal e prediz um péssimo prognóstico (WYNNE, BRAUNWALD E, 2005).

O uso de terapia invasiva pode trazer complicações graves como a infecção de corrente sanguínea e a síndrome do choque tóxico estafilocócico (SST), que foi descrito inicialmente em 1978, é uma doença clínica causada por infecção pelo *Staphylococcus Aureus* e a liberação de suas toxinas. Apresentando uma incidência que aumentou nos últimos anos, entre 2000 e 2003, aumentou de 0,8 para 3,4 por 100.000 habitantes (DEVRIES AS, et al., 2011).

Classificados como SST estafilocócico relacionado a menstruação e SST estafilocócico não relacionados a menstruação, como por exemplo a realização de procedimento invasivos, infecção da ferida operatória. Atualmente pelo menos metade dos casos de SST estafilocócico relatados não estão relacionados à menstruação (DEVRIES AS, et al., 2011). Para Sharma H., et al (2018) os casos de TSS no Reino Unido de 2008 a 2012 observou uma incidência estável de TSS não menstrual, mas um declínio nos casos de SST menstrual.

A morte associada à SST geralmente ocorre nos primeiros dias de hospitalização até duas semanas após a internação, podendo ser até em horas de evolução em paciente com comorbidades graves. As mortes foram devidas a arritmias cardíacas refratárias, cardiomiopatia, insuficiência respiratória irreversível e, raramente, sangramento causado por defeitos de coagulação. A taxa de mortalidade relacionada à TSS em casos menstruais diminuiu de 5,5 para 1,8% entre os anos 1987 e 1996 e a taxa de mortalidade por TSS não menstrual é maior e permaneceu essencialmente inalterada entre os anos 1980 e 1996 (SHARMA H, et al., 2018).

O objetivo do trabalho é discutir e detalhar um caso de uma doença do grupo das cardiomiopatias restritivas causada por fibrose endomiocárdica idiopática avançada de difícil controle clínico e suas repercussões clínicas devido ao tratamento invasivo.

DETALHAMENTO DO CASO

F.M.P, sexo feminino, 63 anos, diagnosticada com cardiomiopatia restritiva por Fibrose Endomiocárdica há mais ou menos 20 anos, sem comorbidades associadas, negava tabagismo e/ou etilismos, apresenta um

histórico de várias internações devido a descompensação da insuficiência cardíaca. Nos últimos 3 anos, vem apresentando piora do quadro clínico, buscando unidades de pronto atendimento em várias oportunidades devido a piora de forma progressiva do quadro clínico, caracterizada por dispneia progressiva de grande para pequenos esforços, dispneia paroxística noturna, angina aos moderados esforços, edema de membros inferiores, aumento do volume abdominal, dificuldade para dormir e plenitude pós-prandial, recebendo medicações para o alívio sintomático e logo sendo liberada.

Durante atendimento em consulta ambulatorial de um hospital universitário, vinha fazendo uso de terapia diurética e dietética otimizada, sem melhora. Assim, foi decidido a sua internação para realizar terapia alívio sintomático intra-hospitalar.

Na internação, o paciente apresentava no exame físico, um peso de 85 Kg, Altura = 155cm, anasarcada, mal distribuída, anictérica, acianótica, taquipnéica, normocorada e normohidratada. Aparelho cardiopulmonar: ritmo cardíaco regular, em três tempos, quarta bolha, sem sopros, frequência cardíaca 65 batimentos por minutos (BPM) e pressão arterial de 150 x 90 mmHg, murmúrio vascular apresentava estertores em ambas bases pulmonares, 22 incursões respiratória por minuto.

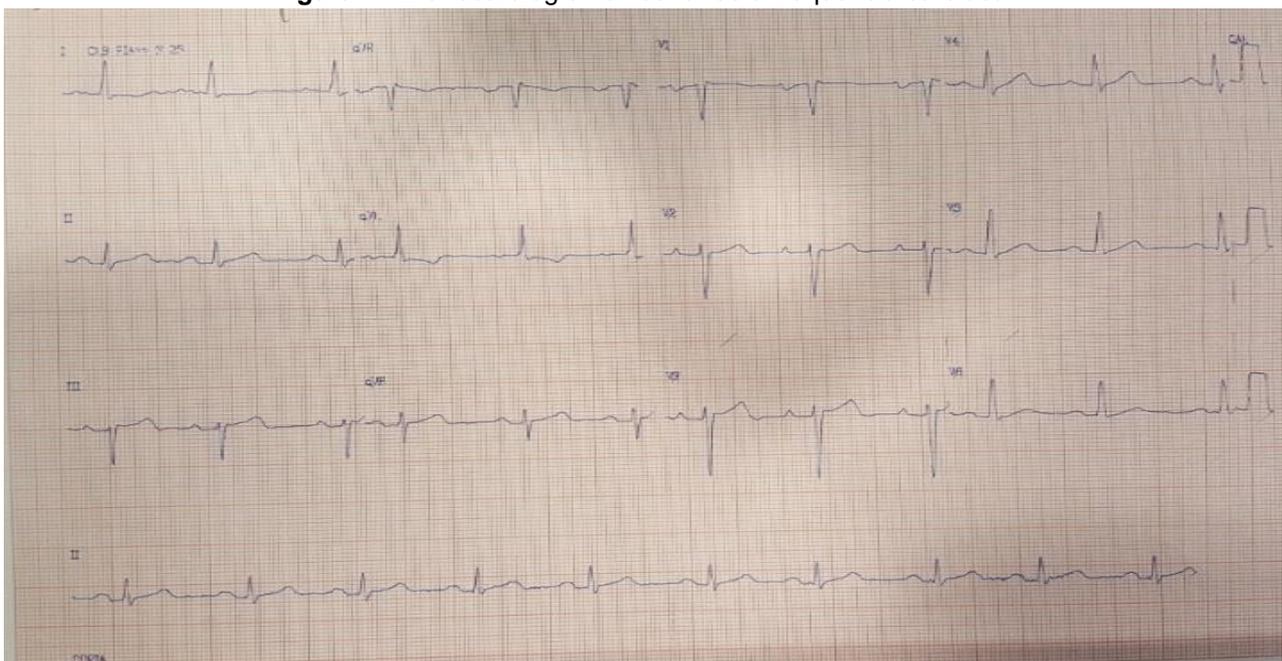
Abdome: Globoso, ausência de circulação colateral, sinal do piparote e macicez móvel presente, circunferência de 120cm, ruídos hidroaéreos (RHA) +, flácido, indolor. Extremidades: Edemas 3/4+ de intensidade, panturrilhas livres, tempo de preenchimento capilar (TEC) > 4seg.

O ecocardiograma transtorácico da admissão apresentava, átrio esquerdo (AE) 46mm e com volume indexado 61ml/m², átrio direito (AD) diastólico 32 cm², diâmetro diastólico final do ventrículo (VE) 44 mm, diâmetro sistólico final do VE 30, fração de ejeção por *Teicholz* (FET) 57%; Ventrículo direito (VD) com hiperrefringência de seu ápice e obliteração da cavidade, com disfunção contrátil e deslocamento do anel tricúspide 0.59 cm com regurgitação tricúspide leve poupando apenas a via de entrada e saída do VD.

Não sendo possível descartar trombo no ápice do VE. Pressão da artéria pulmonar (PSAP) estimada de 31 mmHg. Cateterismo realizado em 20/02/2017 isento de lesões ateromatosas e apresentando áreas de fibrose, não realizado a biópsia, além disso, no hemograma não apresentava eosinofília.

Na **Figura 1** é possível evidenciar no eletrocardiograma um ritmo cardíaco sinusal, eixo de 0° a -30° frequência cardíaca 62 bpm, alteração da repolarização parede lateral alta, sobrecarga atrial esquerda.

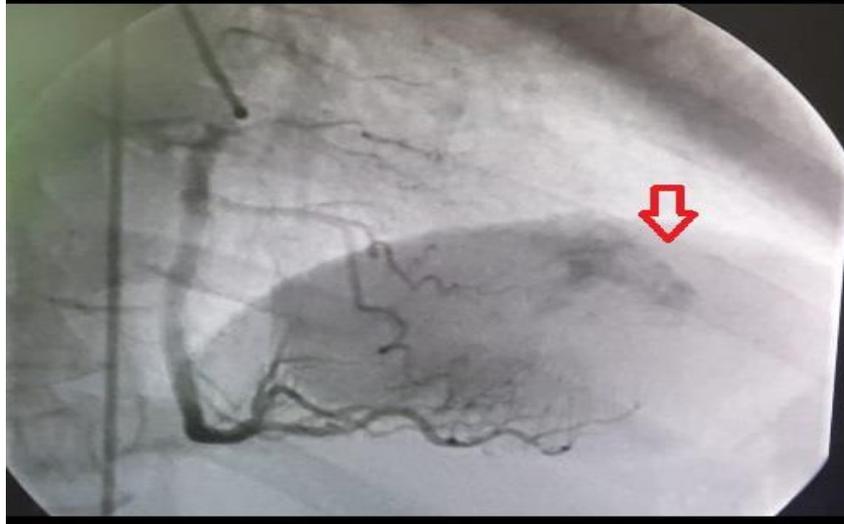
Figura 1 - Eletrocardiograma ilustrando a frequência cardíaca.



Fonte: Rossoni JCJ, et al., 2019.

Na **Figura 2**, é visto a realização de cineangiocoronariografia em projeção oblíqua anterior esquerda, podendo ser evidenciar áreas de fibrose miocárdica apical e ausência de lesões ateromatosas.

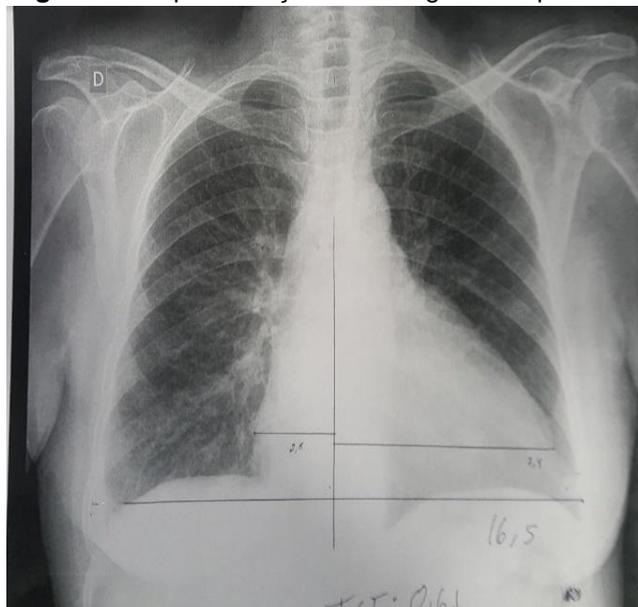
Figura 2 - Cineangiocoronariografia da fibrose miocárdica.



Fonte: Rossoni JCJ, et al., 2019.

Na **Figura 3** evidencia-se uma radiografia no leito da paciente, apresentando aumento da área cardíaca com índice cardiotorácico de 0.61.

Figura 3 - Representação da radiografia do paciente.



Fonte: Rossoni JCJ, et al., 2019.

EVOLUÇÃO

Durante a internação, a paciente foi submetida a otimização da terapia diurética e dietética, mas sem resposta clínica desejada. Durante 1 semana de tratamento otimizado apresentou-se mais sintomática e ademais, apresentava hipocalcemia refratária a reposição periférica e oral. Sendo assim, decidindo iniciar a reposição de potássio, de início em acesso venoso periférico. Mas a paciente começou a se queixar de dor

no local da infusão periférica, desenvolvendo assim uma flebite no local, causada pela reposição do potássio, assim, foi necessário a realização de acesso venoso.

Após alguns dias com o acesso venoso central, a paciente iniciou quadro de febre de 39,5 graus Celsius, calafrios, exantema generalizado, hipotensão arterial (70/40mmHg), alteração do nível de consciência, dor e secreção purulenta no local do acesso.

Sendo diagnosticada com infecção da corrente sanguínea devido ao choque tóxico estafilocócico causando acesso venoso central infectado, evoluindo para choque séptico sem resposta aos cuidados intensivos e culminando ao óbito.

DISCUSSÃO

A EFI é uma doença rara, de causa desconhecida, do grupo das cardiomiopatias, que para Mocumbi AO, et al. (2008) as idades dos pacientes mais acometidos são variáveis, apresentando ter uma preferência em pico bimodal, entre os 10 e 30 anos de idade, sem predomínio de sexo, apresenta um maior número de casos em áreas de regiões tropicais como Uganda, Nigéria e Brasil.

O caso relatado foi diagnosticado aos 43 anos de idade com Fibrose Miocárdica, procedente de uma região tropical e se manifestando em uma fase sintomática da doença, podendo ser um caso de apresentação mais tardia da doença, o que difere com a literatura que relatam se manifestar em pacientes mais jovens.

Pacientes com EFI, se caracterizam por apresentar fibrose do endocárdio por deposição de tecido fibroso de forma progressiva, de causa desconhecida, que acomete principalmente o endocárdio do ápice de um ou ambos os ventrículos, gerando uma insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada, devido a restrição ao preenchimento ventricular, levando ao aumento das pressões de enchimento e consigo uma remodelação atrial e aumentando assim suas dimensões cavitárias (MORAES F, et al., 1999). Podem apresentar insuficiência das valvas atrioventriculares por acometimento e lesão dos músculos papilares, a válvula mais acometida é a tricúspide, levando assim, além de sintomas congestivos, também sintomas de lesões valvares (SMEDEMA JP, et al., 2004).

Para o diagnóstico de fibrose endomiocárdica idiopática, devemos estar sempre atentos nos pacientes que apresentam sinais de insuficiência cardíaca, sem causa etiológica claramente identificada, não acompanhado de eosinofilia no hemograma. Auxiliando no diagnóstico, os exames de imagens como ecocardiografia, ressonância magnética apresentam frequentemente a fibrose apical do ventrículo direito, ventrículo esquerdo ou de ambos, insuficiência cardíaca de fração preservada e o sinal que mais sugere, é a obliteração da cavidade dos ventrículo direito ou esquerdo (HASSAN WM, et al., 2005; ACQUATELLA H, et al., 1983).

Nos exames de imagens da paciente como ecocardiografia, apresentava insuficiência cardíaca de fração ejeção preservada com obliteração da cavidade do ventrículo direito, e a cineangiocoronariografia demonstrando fibrose miocárdio dos ventrículos, em conjunto com o hemograma que não apresentava eosinofilia, o que corrobora com o diagnóstico de Fibrose Miocárdica de causa idiopática.

A literatura disponível é limitada a séries de casos que não definem totalmente os regimes de tratamento. Os pilares da terapia são através da terapia com diuréticos em altas doses em conjunto com a terapia para evitar a remodelação cardíaca e tratamento dietético para insuficiência cardíaca e, também, o controle de taxa de fibrilação atrial que são atualmente umas das complicações mais frequentes. Uma abordagem geral pode ser extrapolada a partir do tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca sintomática e refratária ao tratamento clínico, não responsivos aos tratamentos disponíveis (MOCUMBI AO, et al., 2008).

O manejo cirúrgico, é indicado em pacientes com insuficiência cardíaca avançada, realizando a ressecção endomiocárdica com substituição ou reparo das valvas acometidas, levando à melhora dos sinais e sintomas de insuficiência cardíaca e melhorando a sobrevida a longo prazo em alguns pacientes, no entanto, essa opção apresenta uma mortalidade pós-operatória imediata alta, variando de 15 a 30% (SCHNEIDER U, et al., 1998; SALEMI VM, et al., 2011). A opção cirúrgica, como de terapia não está disponível em várias regiões onde há altos índices da doença.

A SST estafilocócico não menstrual pode ocorrer em várias circunstâncias clínicas, incluindo infecções de feridas cirúrgicas, assim como procedimentos invasivos, devendo ser feito o diagnóstico de SST na suspeita clínica em indivíduos que apresentem com rápido início de declínio do estado mental, febre alta, exantema cutâneo generalizado, hipotensão arterial e envolvimento de múltiplos órgãos, e não é necessário aguardar o resultado de culturas para decidir iniciar a terapia empírica antibiótica com cobertura adequada, para o agente *Estafilococcus Aereus* e suas toxinas (SHARMA H., et al. 2018).

Devem ser tratados com antibioticoterapia combinada, incluindo um agente antistafilocócico e um antibiótico que suprima a síntese de proteínas, como a clindamicina (SHARMA H, et al., 2018). A paciente apresentada, manifestou a SST estafilocócico, que foi precipitado devido à realização de procedimento invasivo, como o acesso venoso central. Para a prevenção da SST, os pacientes que tiveram SST estafilocócica associado ao tampão não devem retomar o uso do tampão e é razoável uma tentativa de descolonização nasal (em si pode não ser eficaz ou durável) do *Estafilococcus Aereus* (KELLER MA, STIEHM ER, 2000).

A EFI é uma doença rara, de causa desconhecida e com o prognóstico sombrio. Pacientes com a forma de doença avançada geralmente apresentam sintomas refratários as medidas terapêuticas disponíveis. Alguns necessitam de internações recorrentes para alívio dos sintomas, por vezes necessitando da realização de procedimento invasivo para melhorar a terapêutica. Assim, a realização do diagnóstico de forma precoce pode trazer grandes benefícios ao paciente.

SIGLAS E ABREVIações

ICFEP: Insuficiência cardíaca de fração de ejeção preservada;

SST: Síndrome do choque tóxico estafilocócico;

AHA: American heart association;

CMR: Cardiomiopatia restritiva;

EFI: Endocardiomiopatia idiopática;

FEM: Fibrose endomiocárdica;

AD: Átrio direito;

VE: Ventrículo esquerdo;

VD: Ventrículo direito;

FET: Fração de ejeção por Teicholz;

FC: Frequência cardíaca;

FR: Frequência respiratória;

RH: Ruídos hidroaéreos;

PSAP: Pressão da artéria pulmonar;

Bpm: Batimentos por minuto;

Irm: Incursões respiratórias por minuto;

AE: Átrio esquerdo; mmHg: Milímetros de mercúrio;

Kg: Quilogramas;

Mcg/kg/hr: Microgramas por quilogramas por hora;

Cm: Centímetros;

TEC: Tempo de preenchimento capilar.

REFERÊNCIAS

1. WYNNE J, BRAUNWALD E. As cardiomiopatias. In: Doença cardíaca de Braunwald, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2005. p.1659.
2. BROWN CJ, et al, et ai. Influências ambientais no conteúdo de elementos traço dos dentes - implicações para doença e estado nutricional. Arch Oral Biol 2004; 49: 705.
3. GRIMALDI A, et al. Fibrose Endomiocárdica Tropical: História Natural, Desafios e Perspectivas. Circulação 2016; 133: 2503.
4. MORAES F, et al. Cirurgia para endomiocardiofibrose revisitada. Eur J Cardiothorac Surg 1999; 15: 309.

5. SCHNEIDER U, et al. Acompanhamento a longo prazo de pacientes com fibrose endomiocárdica: efeitos da cirurgia. *Heart* 1998; 79: 362.
6. MOCUMBI AO, et al. Um estudo populacional de fibrose endomiocárdica em uma área rural de Moçambique. *N Engl J Med* 2008; 359: 43.
7. SMEDEMA JP, et al, et al. Fibrose endomiocárdica tropical (doença de Davies): relato de caso demonstrando o papel da ressonância magnética. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004; 20: 517.
8. MARIJON E, et al. Aspecto clínico típico da fibrose endomiocárdica. *Int J Cardiol* 2006; 112: 259.
9. QURESHI N, et al. RM da fibrose endomiocárdica (EMF). *Int J Cardiol* 2011; 149: e36.
10. SALEMI VM, et al. Ressonância magnética tardia com realce de gadolínio no diagnóstico e prognóstico de pacientes com fibrose endomiocárdica. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011; 4: 304.
11. HASSAN WM, et al. Armadilhas no diagnóstico e achados clínicos, ecocardiográficos e hemodinâmicos na fibrose endomiocárdica: uma experiência de 25 anos. *Chest* 2005; 128: 3985.
12. ACQUATELLA H, et al. Valor da ecocardiografia bidimensional na doença endomiocárdica com e sem eosinofilia. Um estudo clínico e patológico. *Circulation* 1983; 67: 1219.
13. MARON BJ, et al. Definições contemporâneas e classificação das cardiomiopatias: uma declaração científica da American Heart Association do Conselho de Cardiologia Clínica, Insuficiência Cardíaca e Comitê de Transplantes; Grupos de Trabalho Interdisciplinares sobre Pesquisa em Qualidade de Cuidados e Resultados e Genômica Funcional e Biologia Translacional; e Conselho de Epidemiologia e Prevenção. *Circulação* 2006; 113: 1807.
14. ELLIOTT P et al. Classificação das cardiomiopatias: uma declaração deposição do grupo de trabalho da sociedade europeia de cardiologia sobre doenças do miocárdio e pericárdio. *Eur Heart J* 2008; 29:270.
15. KUSHWAHA SS, et al. Cardiomiopatia restritiva. *N Engl J Med* 1997; 336: 267.
16. SLIWA K, et al. Epidemiologia e etiologia da cardiomiopatia na África. *Circulation* 2005; 112: 3577.
17. TROMP J, et al. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada na Ásia. *Eur J Heart Fail* 2019; 21:23.
18. FREERS J, et al. Echocardiographic diagnosis of heart disease in Uganda. *Trop Doct.* 1996; 26: 125-128.
19. DEVRIES AS, et al. Síndrome do choque tóxico estafilocócico 2000-2006: epidemiologia, características clínicas e características moleculares. *PLoS One* 2011; 6: e22997.
20. SHARMA H, et al. Epidemiologia Clínica e Molecular da Síndrome do Choque Tóxico Estafilocócico no Reino Unido. *Emerg Infect Dis* 2018; 24)
21. Keller MA, Stiehm ER. Imunidade passiva na prevenção e tratamento de doenças infecciosas. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 602.