

Miocardiomatia periparto

Peripartum cardiomyopathy

Bruna Araújo Martins Resende¹, Carolina Souza Jorge¹, Denise Corsini Mello¹, Fernanda Dinelli Scala¹, Janaina Campos Senra¹, Juliane Raquel Guimarães Cortes¹, Marcela Silva Lima¹, Nathália Lisboa Rosa Almeida Gomes¹, Cezar Alencar de Lima Rezende², Cláudia Maria Vilas Freire³

RESUMO

A miocardiomatia periparto (MCP) é doença rara, reconhecida como entidade distinta das cardiomiopatias preexistentes, de ocorrência em mulheres previamente saudáveis, durante o período periparto. É pouco conhecida em relação a sua etiologia, risco e prognóstico. As manifestações clínicas mais comuns são as da insuficiência cardíaca sistólica. Sua terapia farmacológica convencional inclui diuréticos, digoxina, inibidores da enzima conversora de angiotensina, bloqueadores dos receptores de angiotensina e bloqueadores beta-adrenérgicos. Os pacientes refratários à terapia farmacológica convencional requerem o suporte circulatório mecânico e o transplante cardíaco. Não existe consenso sobre os riscos de futuras gravidezes em pacientes com MCP prévia.

Palavras-chave: Cardiomiopatias; Cardiomiopatia Dilatada; Gravidez; Insuficiência Cardíaca; Complicações Cardiovasculares na Gravidez

ABSTRACT

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a rare disease, recognized as a distinct entity from preexisting cardiomyopathy. It occurs in previously healthy woman, during the peripartum period. PPCM is still a little known disease concerning its etiology, risk and prognosis. The most common clinical manifestations are those of systolic heart dysfunction. The objective of the study is to review the scientific literature about the several aspects of PPCM. A total of 19 publications were evaluated. The conventional therapy for congestive heart failure includes diuretics, digoxin, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin II receptor blockers (ARB) and beta-adrenergic blockers. For those patients who are resistant to all conventional pharmacological therapy, the viable options are cardiac transplant and mechanical circulation support. There is no consensus about the recommendations on risk of future pregnancies in these patients. Results demonstrate the need for more studies to the understanding of this disease etiology, epidemiology and prognosis.

Key words: *Cardiomyopathies; Cardiomyopathy, Dilated; Pregnancy; Heart Failure; Pregnancy Complications, Cardiovascular.*

INTRODUÇÃO

A miocardiomatia periparto (MCP) é doença rara, de causa desconhecida, que ocorre em mulheres previamente saudáveis durante o período periparto.¹ Seus critérios diagnósticos foram descritos por Demakis *et al.*² em 1971 e estabelecidos em 2000 no *Peripartum Cardiomyopathy: National Heart Lung and Blood Institute and*

Instituição:
Setor de Gestão de Alto Risco do Hospital das Clínicas
da Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço para correspondência:
Cláudia Maria Vilas Freire
E-mail: freirecv@oi.com.br

Office of Rare Disease Workshop.³ Esses critérios incluem o desenvolvimento de insuficiência cardíaca (IC) nos últimos meses de gestação ou cinco meses após o parto, ausência de evidência de doença cardíaca prévia, ausência de causa identificável de falência cardíaca, disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) demonstrável pela ecocardiografia, com fração de ejeção (FE) inferior a 45%, fração de encurtamento inferior a 30% ou ambos, e volume diastólico final superior a 2,7 cm/m² de superfície corporal.⁴ Elkayam *et al.*⁵ descreveram a ocorrência de MCPP precoce, com 17-36 semanas de gestação, porém com manifestações clínicas semelhantes à apresentação usual da doença.⁶

EPIDEMIOLOGIA

A real incidência da MCPP é desconhecida. É muito rara em algumas partes do mundo, por exemplo, na Europa, e mais comum em outras, como no Haiti e em algumas regiões da África. A incidência estimada varia de 1:1300 a 1:15000 nascidos vivos.¹ No Brasil, a MCPP é responsável por 12% das admissões hospitalares de puérperas.⁷ As taxas de mortalidade variam de 7 a 60%,⁶ e a maioria das mortes ocorrem no 3º mês pós-parto.⁸

FATORES DE RISCO

Os possíveis fatores de risco para MCPP são idade avançada (acima de 30 anos),^{6,9} multiparidade, afrodescendência, obesidade, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão crônica e uso de tocolíticos. Sua incidência é maior em regiões tropicais com temperatura e umidade elevadas.¹

ETIOLOGIA

A MCPP caracteriza-se por etiologia multifatorial⁵ com aparente preponderância de fenômenos que denunciam a presença de miocardite e autoimunidade. As hipóteses baseiam-se na observação da presença de:

- *Miocardite*: com prevalência entre 8,8 a 100%;^{10,11}
- *Inflamação e apoptose*: em que há coexistência entre fatores inflamatórios e a deterioração da função cardíaca.^{11,12} Essa associação decorre da presença na MCPP de elevadas concentrações

plasmáticas de citocinas inflamatórias de fase aguda como IL-6, TNF α e PCR (proteína C reativa). A apoptose representa outro evento relevante avaliado pela análise da concentração sérica elevada na MCPP do FAS/Apo-1 ligante e receptor;¹³

- *Infecções*: a imunodepressão associada à gravidez pode ser permissiva às diversas infecções virais, que podem deflagrar cardiomiopatia por mecanismo direto,⁹ ou por reação cruzada autoimune. Sua importância pode ser revelada pelo encontro¹¹ em 31% das pacientes com MCPP de DNA dos vírus Epstein-Barr, citomegálico, HHV-6 e parvovírus B19. A ausência de infecção viral não é encontrada nos outros 69% casos;^{14,15}
- *Autoimunidade*: a imunodepressão fisiológica da gestação pode permitir a permanência das células fetais no puerpério, quando a imunidade da mulher é reativada. Por conseguinte, pode ocorrer a produção de autoanticorpos contra o miocárdio, devido à reação cruzada;
- *Exacerbação das alterações cardio-vasculares*: a MCPP poderia representar variante exacerbada das alterações fisiológicas da gravidez;³
- *Outros fatores*: representados por hormônios, usualmente elevados na gestação, como relaxina,¹⁶ terapia tocolítica prolongada e infecção permanente por *Clamidia trachomatis*.¹⁰

PATOLOGIA

A histologia do coração na MCPP identifica valvas cardíacas e artérias coronárias aparentemente normais e a presença ocasional de derrame pericárdico. Há evidências no miocárdio de hipertrofia, degeneração, fibrose, edema intersticial e infiltrado de células mononucleares. Os eosinófilos também são encontrados em quantidades que variam de pequena a abundante. Observam-se a fragmentação de miofibrilas, aumento no número e tamanho das mitocôndrias celulares, depósitos de glicogênio e alguns tipos de materiais anormais. São também encontrados nas pacientes com MCPP níveis séricos significativamente baixos de albumina, pré-albumina, selênio e zinco.¹⁰

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A forma mais comum de apresentação são sinais e sintomas observados na insuficiência cardíaca (IC)

sistólica, como dispneia, tosse persistente, ortopneia, desconforto abdominal secundário à congestão visceral, pré-cordialgia, palpitação e edema de membros inferiores. A regurgitação mitral funcional, a hipertrofia ventricular esquerda no eletrocardiograma (ECG) e as anormalidades da onda ST-T⁵ estão presentes em 43, 66 e 96% dos casos, respectivamente. A presença de fenômenos tromboembólicos é rara, entretanto, quando ocorrem, podem provocar hemoptise, dor torácica e hemiplegia.¹⁰ Essas manifestações surgem preferencialmente em pacientes com FEVE inferior a 35%. É frequente o encontro de taquicardia, ritmo de galope e ingurgitação jugular. Pode ser detectada regurgitação mitral ou tricúspide. Pode ser evidenciada também a presença de hepatomegalia, crepitações pulmonares e convulsões por edema cerebral e herniação cerebelar.¹⁰

COMPLICAÇÕES

A MCPP associa-se com alta mortalidade materna, sendo suas principais complicações os fenômenos tromboembólicos (30 a 50% de mortalidade), arritmias, choque séptico e insuficiência hepática e falência múltipla de órgãos, devido à congestão secundária à IC.¹⁰

Podem ocorrer também complicações obstétricas e perinatais, como a incidência aumentada de abortamentos (4 a 25%), partos pré-termo (11 a 50%), crescimento intrauterino restrito, neonatos pequenos para idade gestacional (PIG) e morte neonatal. A identificação de anormalidades congênitas é menos comum, representando 4 a 6% dos casos.¹⁰

TRATAMENTO

O tratamento de MCPP é semelhante ao de outras formas de IC causadas por disfunção sistólica de VE.¹⁶ A hospitalização deve ser realizada em pacientes com insuficiência respiratória aguda, arritmias, síncope ou embolia pulmonar.⁴ A escolha terapêutica baseia-se no nível de comprometimento cardíaco e na sintomatologia, além do bem-estar materno e fetal, já que existem drogas com potencial teratogênico, devendo ser reservadas para o pós-parto.

Os objetivos do tratamento são diminuição da pré e da pós-carga e aumento da contratilidade cardíaca. A restrição salina e hídrica combinada com exercícios moderados é importante para mulheres com

sintomatologia de IC.⁵ O consumo de sal deve ser limitado a 2-4 mg/dia, e a ingestão hídrica a 2 L/dia.¹⁰ O repouso restrito ao leito não é recomendado, devido ao aumento do risco de fenômenos tromboembólicos. O tratamento farmacológico da MCPP deve incluir terapia recomendada para o tratamento de IC, considerando a segurança na gestação e lactação. As opções terapêuticas mais utilizadas são digoxina, diuréticos, vasodilatadores e anticoagulantes. Outras opções incluem bloqueadores do canal de cálcio, *beta*-bloqueadores, antiarrítmicos e terapia imunossupressora. A digoxina é benéfica, devido ao seu efeito inotrópico positivo e a diminuição da frequência cardíaca, além do alívio da sintomatologia. Deve ser usada nas pacientes com sintomatologia de IC, principalmente nas classes III ou IV da New York Heart Association.¹⁷ É droga segura em baixas doses, apesar de atravessar a membrana placentária. As altas doses aumentam as citocinas inflamatórias na gestação e na lactação,⁴ e seu nível sérico deve ser monitorado. A manutenção do tratamento por 6 a 12 meses pode diminuir o risco de sua recorrência.¹⁷ Os diuréticos, considerados seguros durante a gestação e a lactação, são usados quando falha a restrição salina.⁵ Estão indicados por diminuir a pré-carga em ambos os ventrículos. Deve-se dar especial atenção ao risco de desidratação iatrogênica, o que causa hipoperfusão uterina e sofrimento fetal.¹⁰ A espironolactona, provavelmente devido ao antagonismo com a aldosterona, diminui a sintomatologia, a frequência de hospitalização e a mortalidade em pacientes com IC grave. Não é considerada segura na gestação e deve ser evitada anteparto.¹⁰ Os vasodilatadores, devido ao seu efeito de diminuição da pré e pós-carga, são essenciais no tratamento da IC, sendo a hidralazina a droga de escolha durante a gestação. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) reduzem significativamente a mortalidade em pacientes com IC. São contraindicados na gestação devido à teratogenicidade, mas são drogas de primeira escolha no período pós-parto.¹⁸ A infusão de nitroglicerina e nitropussiato de sódio pode ser necessária em caso graves.¹⁰ Os *beta*-bloqueadores não são contraindicados na gestação, mas seu uso está associado a baixo peso ao nascer. Os que possuem atividade *alfa* adicional, como o Carvedilol, tem sido usados com segurança na gestação e na MCPP.¹⁰ Os antiarrítmicos podem ser algumas vezes necessários para tratar pacientes sintomáticas. Nenhum agente antiarrítmico

co é completamente seguro na gestação. Devem ser usadas inicialmente a Quinidina e a Procainamida por serem mais seguras.¹⁰ Os anticoagulantes estão indicados em pacientes com FEVE menor que 35%, naquelas em repouso e que apresentam fibrilação atrial, trombo mural, obesidade e história de tromboembolismo. A anticoagulação deve ser mantida até que o retorno à função normal de VE seja documentada.¹⁸ A terapia imunossupressora com Azatioprina e Prednisona tem sido tentada na MCPP e miocardite. Não é indicada rotineiramente, entretanto, pode ser considerada em pacientes com MCPP comprovada por biópsia miocárdica irresponsivas duas semanas após o tratamento convencional. O transplante cardíaco representa a opção reservada para pacientes que não respondem ao tratamento clínico.

PROGNÓSTICO

A recuperação clínica consiste na melhora da sintomatologia e suspensão da medicação para o tratamento da ICC.¹⁰ A recuperação da função ventricular é definida como: (1) FEVE de pelo menos 50% ou a sua elevação acima de 20% da medida prévia; e (2) fração de encurtamento de pelo menos 30%. O prognóstico relaciona-se ao grau de disfunção de VE quando a doença se manifestou. Apesar de a maioria das pacientes apresentar melhora nos dois primeiros meses, isso pode levar de seis meses a um ano.

Alguns fatores tem sido considerados de pior prognóstico, como idade avançada (acima de 35 anos), multiparidade, gestações múltiplas, etnia negra, início tardio (mais de duas semanas) da sintomatologia após o parto, trombos intracardíacos, defeitos de condução, persistência de disfunção ventricular seis meses após o parto, condições mórbidas coexistentes e atraso no início do tratamento.¹⁰ A regressão da disfunção ventricular ocorre em 50% das pacientes, enquanto 25% evoluem para a morte dentro de três meses, devido a ICC, arritmias ou tromboembolismo. O restante permanece com miocardiopatia dilatada (MCPD). Não existe consenso a cerca de recomendações ou risco de futuras gravidezes nessas pacientes.¹⁹

CONCLUSÃO

A MCPP é doença rara, de etiologia desconhecida, frequentemente não diagnosticada precocemente

pelo fato de suas variadas manifestações clínicas serem atribuídas às alterações fisiológicas da gravidez e do período pós-parto. O diagnóstico deve ser feito em mulheres previamente saudáveis, sendo essencial que seja demonstrada evidência ecocardiográfica de disfunção sistólica de VE. O tratamento segue os mesmos princípios da abordagem de outras formas de IC causadas por disfunção sistólica de VE, entretanto, na escolha terapêutica deve ser considerado o efeito dos medicamentos sobre o bem-estar fetal e sua segurança na lactação.

REFERÊNCIAS

1. Abboud J, Murad Y, Chen-Scarabelli C, Saravolatz L, Scarabelli TM. Peripartum cardiomyopathy: a comprehensive review. *Int J Cardiol.* 2007;118:295-303.
2. Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation.* 1971;44:964-8.
3. Pearson GD, Veille JC, Rahimtola S, Hsia J, Oakley CM, *et al.* Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) Workshop recommendations and review. *JAMA.* 2000;283:1183-8.
4. Molioli M, Menada MV, Bentivoglio G, Ferrero S. Peripartum cardiomyopathy. *Arch Gynecol Obstet.* 2009 Aug 5. [Epub ahead of print]
5. Elkayam U, Padmini P, Tummala PP, Rao K, Akhter MW, Karaalp IS, *et al.* Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2001;344:1567-7.
6. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet.* 2006;19;368(9536):687-93.
7. Anuário Estatístico de Saúde do Brasil. Mortalidade. Brazilian Public Health Care System Statistics Annual Report — 2001. Mortalities Statistics; 2001. [Cited 2006 Jan. 12] Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/anuario2001/morta_mortal.cfm.
8. Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, Tang ASL, Lemery R, Green MS, *et al.* Frequency of Peripartum Cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006;97:1765-8.
9. Ro A, Frishman WH. Peripartum Cardiomyopathy. *Cardiol Rev.* 2006;14:35-42.
10. Bhakta P, Biswas BK, Banerjee B. Peripartum Cardiomyopathy: review of the literature. *Yonsei Med J.* 2007;48(5):731-47.
11. Bultmann BD, Klingel K, Nabauer M, Wallwiener D, Kandolf R. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:363-5.
12. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, Candy G, Puren A, Sarelil P. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/Apo-1. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:701-5.

13. Sliwa K, Förster O, Libhaber E, Fett JD, Sundstrom JB, Hilfiker-Kleiner D, et al.. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J*. 2006;27: 441-6.
 14. Van Hoesven KH, Kitsis RN, Katz SD, Factor SM. Peripartum versus idiopathic dilated cardiomyopathy in young women-a comparison of clinical, pathologic and prognostic features. *Int J Cardiol*. 1993; 40:57-65.
 15. Midei MG, DeMent SH, Feldman AM, Hutchins GM, Baughman KL. Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. *Circulation*. 1990; 81:922-8.
 16. Coulson CC, Thorp JM Jr, Mayer DC, Cefalo RC. Central hemodynamic effects of recombinant human relaxin in the isolated, perfused rat heart model. *Obstet Gynecol*. 1996; 87:610-12.
 17. Murali S, Baldisseri MR. Peripartum cardiomyopathy. *Crit Care Med*. 2005 Oct;33(10 Suppl):S340-6.
 18. Ramaraj R, Sorrel VL. Peripartum cardiomyopathy: Causes, diagnosis, and treatment *Cleveland Clin J Med*. 2009 May; 76(5):289-96.
 19. Moreira CC, Zanati SG, Medeiros VTB, Guimarães C, Simões EF, Matsubara BB. Clinical Characteristics Associated with Unfavorable Outcomes in Peripartum Myocardopathy. *Arq Brasil Cardiol*. 2005; 84(2):141-6.
-