

Cardiomiopatia Periparto

Peripartum Cardiomyopathy

Walkiria Samuel Ávila¹ e Regina Coeli Marques de Carvalho²

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo,¹ São Paulo, SP – Brasil

Hospital Geral de Fortaleza Secretária da Saúde do Estado do Ceará (SESA),² Fortaleza, CE – Brasil

Resumo

Cardiomiopatia periparto (CMPP) é uma doença pouco frequente e potencialmente fatal que se manifesta por insuficiência cardíaca, sem outra causa determinante, com fração de ejeção reduzida relacionada ao ciclo gravídico-puerperal. É uma doença global com diversidade na manifestação clínica e no prognóstico. Pré-eclampsia, idade materna avançada, gemelaridade e a ascendência africana são fatores de riscos reconhecidos. Os testes genéticos constataam que até 20% das mulheres com CMPP têm uma variante identificável de cardiomiopatia. A etiopatogenia, não esclarecida, sugere que dentre outros mecanismos a CMPP é caracterizada pela disfunção endotelial, provocada por agentes antiangiogênicos da placenta, e de produtos da degradação da prolactina.

A manifestação da CMPP não é diferente da clínica da insuficiência cardíaca de outras cardiomiopatias, desde sintomas leves ao choque cardiogênico. As taxas de mortalidade em pacientes com CMPP apresentam uma ampla variação, entre 7% a 50%, e estão relacionadas ao choque cardiogênico, ao tromboembolismo e às arritmias complexas. A progressão da doença pode ser rápida, para um quadro de IC grave, com indicação de assistência circulatória mecânica ou transplante cardíaco.

A terapêutica durante a gestação distingue-se pelos efeitos adversos do uso dos fármacos à gravidez. Contudo, a seleção criteriosa de betabloqueadores, diuréticos e vasodilatadores tem alcançado sucesso terapêutico materno-fetal. O tratamento obedece às diretrizes convencionais preconizadas afora da gravidez, não obstante o uso da bromocriptina (alcalóide do ergot) e a cabergolina, (agonista do receptor D2 da dopamina), demonstram resultados favoráveis para recuperação ventricular em pacientes com ICFer <35% quando adicionados à terapêutica otimizada da insuficiência cardíaca.

Introdução

Cardiomiopatia periparto (CMPP) é uma doença pouco frequente e potencialmente fatal que se manifesta por

insuficiência cardíaca (IC) com fração de ejeção reduzida (ICFer), relacionada ao ciclo gravídico-puerperal, quando nenhuma outra causa de IC tenha sido identificada. Até o presente, não se dispõe de nenhum marcador específico para a CMPP, por isso o seu diagnóstico que é feito por exclusão, é bastante desafiador, pela similaridade dos sintomas comuns do final de gravidez e puerpério aos sintomas de IC. Sliwa et al.¹ propuseram um diagrama (Figura 1) que destaca as particularidades da CMPP que serão discutidos neste artigo.

Definição

A definição atualizada estabelece que CMPP é a cardiomiopatia que se manifesta com ICFer $\leq$ 45% (em alguns casos pode ser considerada em FEVE entre 45% e 50%) próximo ao termo da gestação e nos meses subsequentes ao parto, na ausência de uma causa determinante de IC.²

Epidemiologia

A ambiguidade no diagnóstico e a variabilidade nos padrões de notificação são fatores limitadores na determinação da epidemiologia da CMPP.³ Na Nigéria, por exemplo, a incidência estimada é de 1 dentre 102 partos, enquanto no Japão é de 1 em 15.000 partos. Nos EUA a incidência estimada da CMPP é 1 em 938 partos; o registro das pacientes internadas mostrou que faixa etária materna entre 36 a 54 anos foi mais que o dobro quando comparada com a faixa entre 15 a 35 anos e a prevalência na raça negra foi três vezes maior.⁴ Dentre os fatores de riscos da CMPP destacaram-se idade materna avançada, raça afro-americana, distúrbios hipertensivos da gravidez e gestações múltiplas. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão arterial (36,2%), anemia carencial (23,6%), obesidade (17,6%), tabagismo (17,2%), doença pulmonar crônica (11,8%), diabetes mellitus (6,3%) e abuso de drogas ilícitas (3,9%).⁵

Os registros globais de coortes de CMPP como o IPAC (*Investigations of Pregnancy Associated Cardiomyopathy*)⁶ e EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (ESC) Study Group on PPCM⁷ tiveram resultados concordantes sobre a prevalência e o prognóstico adverso da CMPP na raça negra. Disparidades na incidência e prognóstico da CMPP nos afrodescendentes são explicadas por características multifatoriais incluindo mecanismos fisiopatológicos, substrato genético e as condições socioeconômicas.^{8,9}

Fatores de riscos

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de CMPP são distúrbios hipertensivos da gravidez, idade materna avançada, gestações multifetais, multiparidade, a fertilização

Palavras-chave

Insuficiência Cardíaca; Gravidez; Mortalidade materna; Cardiomiopatia.

Correspondência: Walkiria Samuel Ávila •

Rua Martiniano de Carvalho 864 Cj 1107. CEP 01321-000, Bela Vista, SP – Brasil

Email walkiria@incor.usp.br

Artigo recebido em 05/04/2023, revisado em 14/04/2023,

aceito em 14/04/2023

DOI: <https://doi.org/10.36660/abchf.20230020>

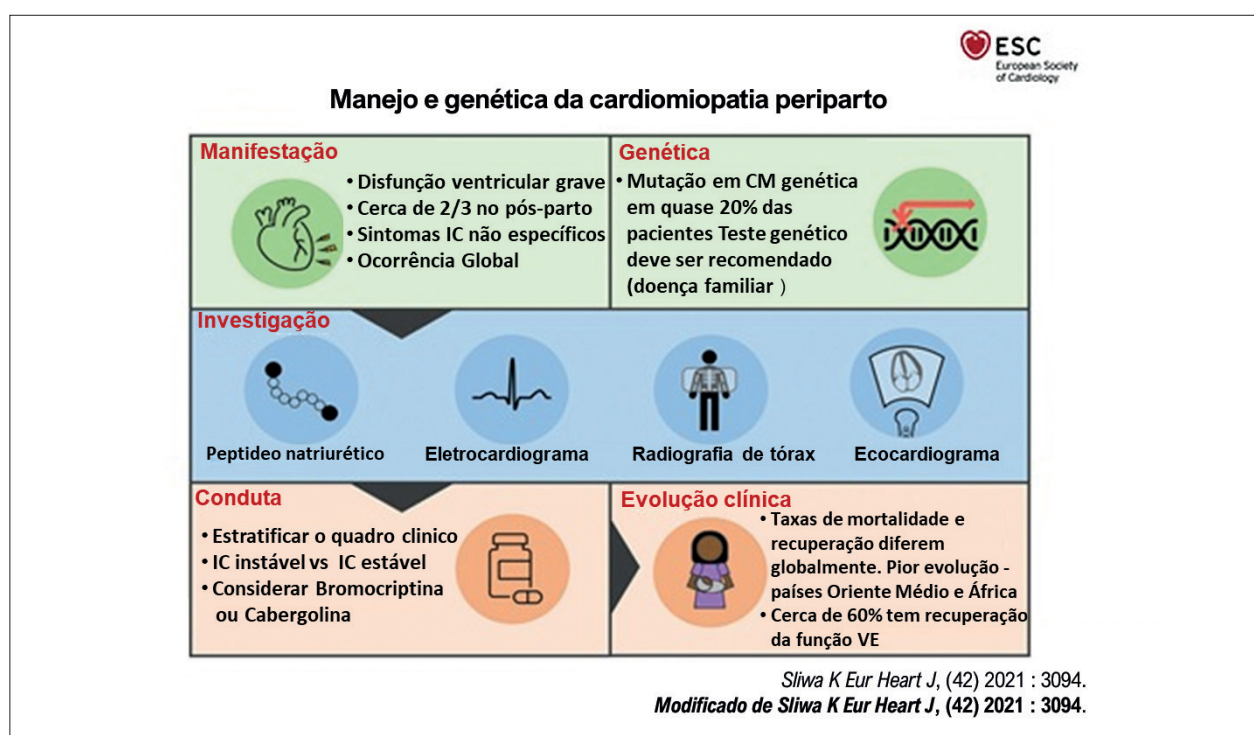


Figura 1 – Destaques da Cardiomiopatia (CM) Periparto; IC: insuficiência cardíaca.

in vitro, e a ascendência africana.^{7,9} A notória associação entre pré-eclâmpsia (PE) e CMPP sugere um mecanismo fisiopatológico em comum. A meta-análise de Bello et al.¹⁰ demonstrou que a prevalência de PE em mulheres com CMPP foi de 22%, ou seja, quatro vezes maior quando comparada com a estimativa da média global de 5%. No registro da ESC, a prevalência de distúrbios hipertensivos em pacientes com CMPP foi de 39% e a frequência da PE nesses casos foi 25%. O estudo comparativo de três grupos de mulheres: (i) sem hipertensão (CMPP-sem HA), (ii) com hipertensão mas sem PE (CMPP-HA) e (iii) com PE (CMPP-PE) mostrou que o grupo CMPP-PE apresentou maior gravidade clínica tanto da PE como da IC, incluindo edema agudo dos pulmões. O estudo também mostrou que a manifestação da doença predominou durante o parto e ao longo dos primeiros 10 dias após o parto. Não obstante, no grupo CMPP-PE, a função do VE foi menos comprometida e teve maior chance de recuperação.¹¹

Aspectos genéticos

A medicina de precisão tem reforçado o importante papel da genética na fisiopatologia das cardiomiopatias, e mostram que até 20% das mulheres com CMPP têm uma variante identificável na doença.¹² Embora a CMPP seja uma entidade clínica distinta, as observações de sobreposição com a cardiomiopatia dilatada (CMD) familiar indicam que um subgrupo de pacientes apresenta o espectro clínico e genético da CMD.¹³ O teste genético aplicado para cardiomiopatias, principalmente nos casos de familiares próximos, deve ser oferecido para pacientes com CMPP, para se presumir o prognóstico da doença e de rastreamento familiar. Mulheres

com história familiar de cardiomiopatia, podem manifestar sintomas da disfunção miocárdica, em decorrência da sobrecarga cardiocirculatória e hormonal, no final da gravidez ou após o parto. Nesse sentido, é pressuposto um modelo chamado de “acerto múltiplo”, no qual o acúmulo de fatores de risco (genéticos, ambientais e outros), impulsionados pelo estresse da gravidez, manifestam a CMPP.¹

O estudo de Goli et al.¹⁴ forneceu o primeiro panorama genético e fenotípico das cardiomiopatias e demonstrou que a predisposição à IC é um fator de risco crucial para a CMPP. Tal fato indica que terapêuticas genéticas específicas para CMD também possam ser aplicadas para CMPP. Recentemente, identificou-se uma alta proporção de variantes patogênicas no gene titina (TTN), mais frequentemente o truncamento de variantes da titina (TTNtv), como essência na patogênese da CMPP também reconhecidas na CMD. Admite-se que cerca de 15% a 20% das pacientes com CMD compartilham os mesmos tipos de variantes truncadas com a CMPP.¹⁵

O surgimento de plataformas de sequenciamento de próxima geração (*next-generation sequencing/NGS*) confirmaram que variantes truncadas em TTN foram o substrato genético predominante em coortes de pacientes com CMPP. Outras variantes truncadas mais raras (ou seja, *nonsense*, *frameshift* ou local de *splicing*) no gene do sarcômero TTN e em genes *FKTN*, *RBM20*, *LMNA* e *DSP* foram encontradas na CMPP e em familiares com CMD. O gene *PTHLH rs258415* pode comprometer a função cardíaca e predispor à CMPP, assim como o polimorfismo *GNB3 c.825C>T*, especificamente o alelo homozigoto TT, associado à pior prognóstico e com maior prevalência na etnia africana.¹⁶

A pequena proteína de choque térmico 20 (HSP20), *heat shock proteins* (HSPs), também conhecida como HSPB6, corresponde a uma classe de “chaperonas” moleculares que desempenham um papel de proteção contra o estresse celular e manutenção das proteases celulares. As demandas contráteis e metabólicas do coração exigem o controle da qualidade da proteína e as HSPs desempenham papel importante cardioprotetor na regulação da resposta cardíaca ao estresse, como ocorre no período gestacional. Investigações genéticas recentes envolvem as HSPs na patogênese da CMPP, e variantes da *HSPB6* parecem induzir a forma letal da doença com mortalidade de quase 100%.¹⁷

Etiopatogenia

A etiopatogenia da CMPP, ainda não esclarecida, parece abranger mecanismos inflamatórios, autoimune e viral, deficiências dietéticas de selênio ou ingestão excessiva de sal, e hereditariedade.^{2,18} A inflamação e reações autoimunes parecem ter potencial na indução e evolução da CMPP. Nesse contexto, níveis elevados de citocinas circulantes, incluindo interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF α), proteína C-reativa (PCR) e interferon gama (INF- γ) tem correlação com a gravidade da IC em pacientes com CMPP.¹⁹

Pesquisas recentes sugerem que a CMPP seja uma doença caracterizada por disfunção endotelial provocada por agentes antiangiogênicos originários da placenta, e por produtos da degradação da prolactina (PRL) que possuem dupla função biológica, a primeira como hormônio, e a segunda como modulador do sistema imunológico. Em estudos experimentais, camundongos fêmeas com deleção específica do gene STAT3, restrita à cardiomiócitos, desenvolveram a CMPP. A ausência de STAT3 levou ao aumento de espécies reativas de oxigênio que, por meio de mecanismos ainda pouco conhecidos, induzem à secreção inapropriada de

peptidases pelos miócitos, principalmente a catepsina D, capaz de clivar a PRL em um fragmento 16kDa.²⁰

A 16kDa-PRL é um inibidor da angiogênese que causa apoptose das células endoteliais e induz a expressão do microRNA (miR)-146a que, ao ser captado pelos cardiomiócitos,²¹ induz danos vasculares e IC. Esse processo complexo ocorre por alterações na sinalização e no metabolismo do receptor tirosina quinase 4 (ErbB4 ou HER4).²² O nível circulante de microRNA146a é dramaticamente elevado nos casos de CMPP e a molécula pode servir tanto de biomarcador da doença como um potencial alvo terapêutico.^{23,24}

A inibição da secreção da PRL por agonistas dos receptores de dopamina D2 (D2R), seja a bromocriptina ou a cabergolina, tem apresentado bons resultados na recuperação da função miocárdica nas pacientes com CMPP.²⁵⁻²⁹ O agonista D2R seletivo cabergolina parece ter dupla vantagem em relação à bromocriptina pela maior afinidade para a D2R resultando em maior inibição da PRL e efeito prolongado, de 14 a 21 dias, a partir do uso inicial³⁰ (Figura 2).

Prognóstico e diagnóstico

O prognóstico da doença depende da recuperação da função ventricular, que está relacionada, além dos fatores genéticos, étnicos e ambientais, ao diagnóstico precoce e ao tratamento imediato e otimizado da IC. Variáveis presumíveis de recuperação (ou não) da função ventricular têm sido estudadas, destacando-se, entre elas, raça negra, idade mais avançada, e medidas ecocardiográficas e de peptídeo natriurético na manifestação aguda da doença (Tabela 1).³¹ As taxas de mortalidade em pacientes com CMPP apresentam uma ampla variação, entre 7% a 50%, e estão relacionadas a choque cardiogênico, tromboembolismo e arritmias.^{2,3}

A manifestação clínica da CMPP não é diferente da ICFe em outras cardiomiopatias, que pode variar desde

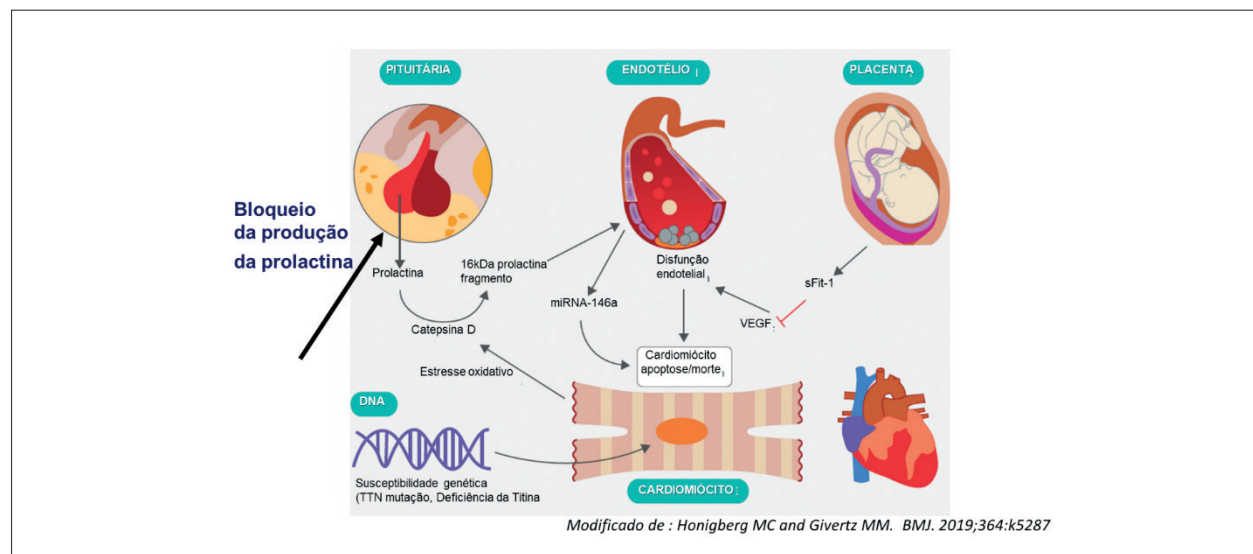


Figura 2 – Mecanismos da etiopatogenia da cardiomiopatia periparto. Papel da bromocriptina /cabergolina; sFlt-1: tirosina quinase-1 semelhante a FMS solúvel; VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular.

Tabela 1 – Análises dos preditores de persistência da disfunção sistólica do ventrículo esquerdo na cardiomiopatia periparto

Variável	Análise univariada			Análise multivariada		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
FEVE < 34%	5	2,34-10,68	<0,001	3,17	1,38-7,30	0,007
FE < 16%	3,31	1,61-6,80	0,001	0,57	0,15-2,09	0,396
DDVE > 64mm	3,82	1,86-7,85	<0,001	1,394	0,586-3,316	0,452
BNP > 1860 pg/mL	4,74	2,11-10,63	<0,001	2,87	1,18-6,99	0,020
PCR > 21 pg/mL	1,88	0,86-4,08	0,113	0,792	0,326-1,927	0,608

IC: intervalo de confiança; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FE: fração de encurtamento; DDVE: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo; BNP: peptídeo natriurético tipo B; PCR: proteína C reativa; Li et al.¹

sintomas leves ao choque cardiogênico, o qual ocorre em menos que 5% das pacientes. A progressão da doença pode ser rápida, para um quadro de IC grave, com indicação de assistência circulatória mecânica ou transplante cardíaco. Os casos mais graves requerem tratamento intensivo em unidades de terapia intensiva (UTI), lembrando que a associação com PE indica maior gravidade, e uma alta frequência de reinternação em condições clínicas críticas no pós-parto. O diagnóstico diferencial de outras cardiomiopatias que se manifestam com IC durante a gravidez está apresentado na Figura 3.³²

Exames complementares

O diagnóstico de CMPP deve seguir as etapas clássicas de anamnese, história pessoal e familiar, caracterização

do quadro clínico de IC, quantificação dos peptídeos natriuréticos – peptídeo natriurético tipo B (BNP), pró-hormônio N-terminal (NT-proBNP) – e ecocardiograma transtorácico (Figura 4).³³

O eletrocardiograma (ECG) geralmente é anormal com registros de taquicardia sinusal, alteração de repolarização ventricular, prolongamento do intervalo QT e sobrecarga do ventrículo esquerdo. O programa EURObservational mostrou que taquicardia sinusal, hipertrofia de ventrículo esquerdo, complexo QRS com duração acima de 120 ms e bloqueio do ramo esquerdo foram variáveis mais frequentes em pacientes com FEVE < 35% (59,0% vs. 43,8% - p = 0,005).^{34,35} A radiografia de tórax revela aumento da área cardíaca global e/ou derrame pleural e infiltração pulmonar difusa.

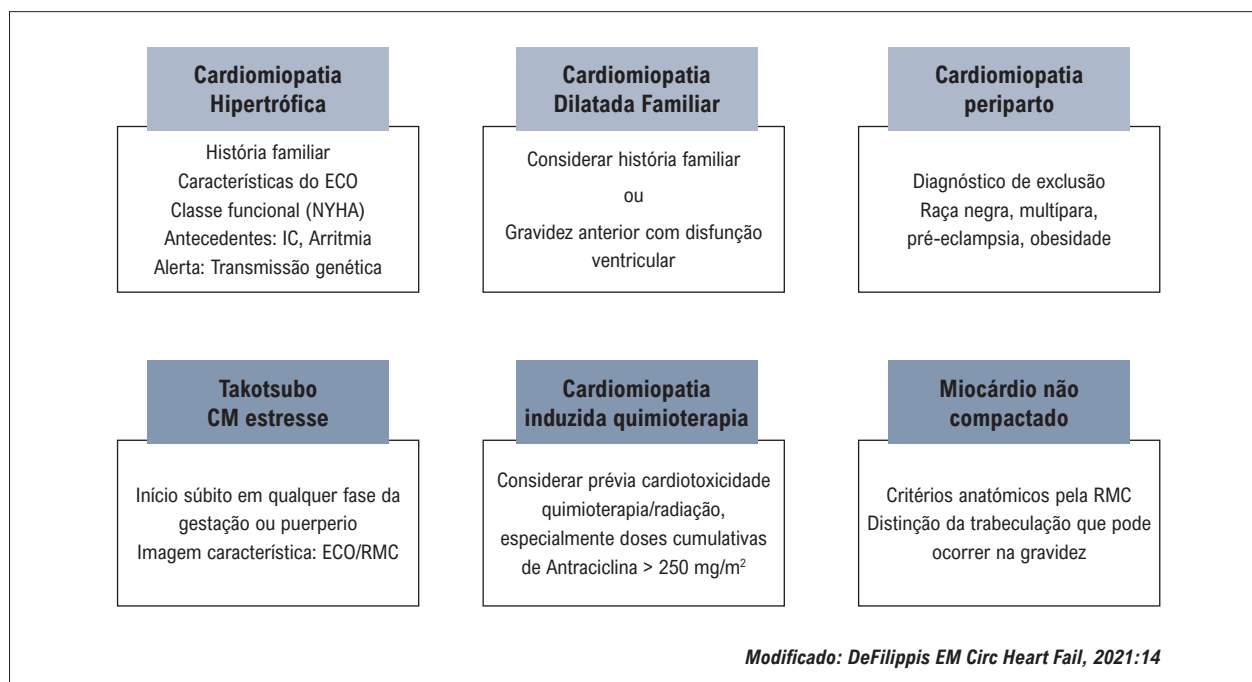


Figura 3 – Diagnóstico Diferencial das Cardiomiopatias. ECO: ecocardiograma; IC: insuficiência cardíaca; RMC: ressonância magnética cardíaca.

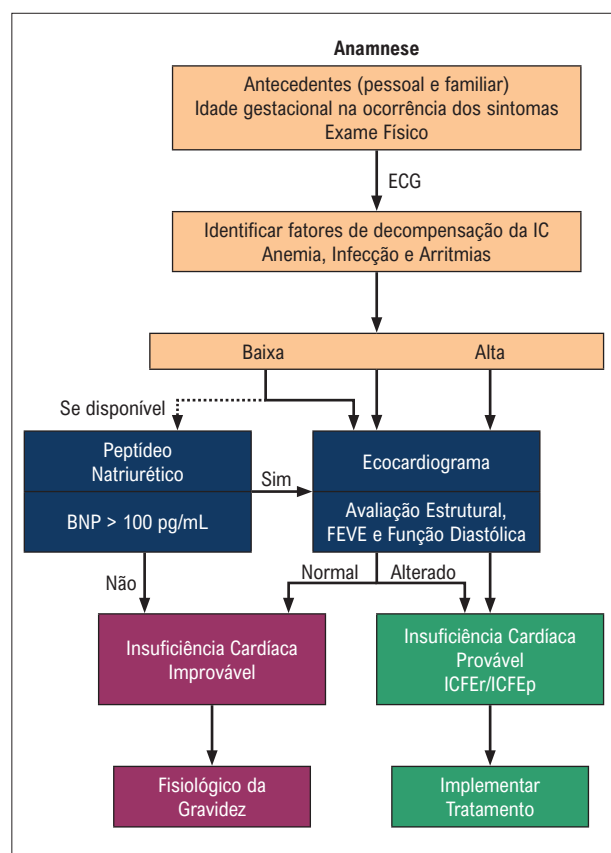


Figura 4 – Etapas diagnósticas na cardiomiopatia periparto. ECG: eletrocardiograma; IC: insuficiência cardíaca; BNP: peptídeo natriurético tipo B; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ICFEr: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida; ICFEp: insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada. Adaptado de Ávila et al.³³

O ecodopplercardiograma transtorácico é o exame de imagem mais utilizado para o diagnóstico de CMPP por não ser invasivo e ser de fácil realização. O exame confirma o diagnóstico da doença pela disfunção sistólica com FEVE < 45%, ou FEVE entre 45% a 50% nas pacientes com IC de causa indeterminada. Embora a disfunção sistólica do ventrículo esquerdo seja o critério para o diagnóstico da CMPP, há hipóteses que a FEVE pode estar preservada em alguns estágios evolutivos da doença.³⁶ O estudo das medidas ecocardiográficas de “strain” longitudinal global (GLS) e de “strain” circunferencial global (GCS), demonstrou que valores iniciais de 10,6% e de 10,1% do GLS e GCS, respectivamente, foram associados a desfechos desfavoráveis, como morte, transplante cardíaco, implante de dispositivo de assistência ventricular, e persistência da disfunção do ventrículo esquerdo ao longo de 12 meses após o parto.³⁷ Vale lembrar que ecocardiograma tridimensional pode fornecer informações adicionais na identificação de trombos intracavitários em câmaras cardíacas.

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é superior à ecocardiografia para a detecção de trombo intracavitário especialmente no caso de trombo mural ou de menores dimensões. A identificação de realce tardio na RMC tem

um grande valor prognóstico por quantificar a presença e a magnitude^{38,39} e da fibrose miocárdica, fundamental para o prognóstico da CMPP. No que diz respeito aos demais exames de imagens, destaca-se o valor da tomografia de tórax no diagnóstico diferencial do tromboembolismo pulmonar, frequente no puerpério.

Atualmente não existe marcador específico da CMPP. Contudo, os peptídeos natriuréticos são um excelente recurso laboratorial para auxiliar o diagnóstico da IC da CMPP. Ainda, eles são preditivos para a sobrevida livre de eventos e recuperação da FEVE, sendo úteis no prognóstico e na estratificação de risco dessas pacientes. Os níveis de NT-proBNP são proporcionalmente maiores com a gravidade da IC na CMPP e considerados os fatores preditivos mais importantes de óbito e reinternação em um ano após o parto.^{40,41}

Tratamento da IC na CMPP durante a gravidez

Durante a gestação, a terapêutica da IC na CMPP difere da ICFEr nas cardiomiopatias não isquêmicas, pelos possíveis efeitos adversos obstétricos e ao conceito. Na Tabela 2, apresentamos as principais características dos fármacos no tratamento da IC durante a gestação e lactação.^{42,43} Os betabloqueadores β 1-selectivos, bisoprolol e metoprolol, não interferem na atividade uterina. O succinato de metoprolol tem vantagem em relação ao tartarato porque as doses dos comprimidos são fracionadas (25mg, 50mg e 100mg), e o carvedilol, embora muito utilizado, não foi adequadamente estudado durante a gravidez. Os diuréticos devem ser usados para a IC e prescritos com muita cautela pelo risco de diminuir a perfusão placentária.

Tratamento da IC da CMPP no puerpério

O tratamento da ICFEr após o parto obedece às diretrizes convencionais preconizadas fora da gravidez. Não obstante, um diferencial importante é o uso dos agonistas dopaminérgicos, como a bromocriptina (alcalóide do ergot) e a cabergolina (agonista do receptor D2 da dopamina) que demonstram resultados favoráveis para recuperação ventricular em pacientes com ICFE < 35% quando são incluídos à terapêutica otimizada da IC.²⁵⁻²⁹ As doses e o tempo de uso da bromocriptina e da cabergolina devem ser de acordo com a gravidade do quadro clínico e dos valores da FEVE (Tabela 3).^{29,43} Os grupos de estudo em CMPP sugerem a inclusão da sigla BOARD (bromocriptina, terapia oral da IC, anticoagulação, agentes vasodilatadores e diuréticos)⁴⁴ nas recomendações para o tratamento da IC aguda da CMPP a fim de padronizar o tratamento e obter resultados robustos e evidência de melhor prognóstico da doença.⁴⁵

A heparina de baixo peso molecular, em doses profiláticas, deve ser indicada nos casos de disfunção sistólica importante, tratados ou não com agonistas dopaminérgicos. A conjunção de FEVE reduzida, atividade pró-trombótica do final da gestação e puerpério, e o uso da bromocriptina/cabergolina proporciona um risco muito elevado de tromboembolismo, considerado uma das principais causas de morte da CMPP. Vale lembrar que no Brasil, a cabergolina tem registro e aprovação pela ANVISA, e foi considerada na *revisão periódica dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde* e incluída no Sistema Único de Saúde (SUS) em outubro de 2020.

Tabela 2 – Tratamento farmacológico da insuficiência cardíaca na gestação e lactação – cardiomiopatia periparto

Fármaco	Uso durante a gestação	Efeitos adversos possíveis	Uso durante a lactação
Diuréticos de alça (Furosemida)	Permitido	Hipovolemia e hipotensão materna; hipoperfusão uterina	Permitido (em excesso pode reduzir a quantidade de leite)
Betabloqueadores (β_1 seletivo), Bisoprolol, Cerdilol, Metoprolol	Permitido	Bradycardia e/ou hipoglicemia fetal (dose dependente)	Permitido
IECAS e BRAS	Não permitido	Agensia renal, oligoamnion, malformação perdas fetais	Permitido (captopril, enalapril)
Antagonistas dos mineralocorticoides	Não permitido	Feminilização do feto masculino	Permitido
Sacubitril-valsartan	Não permitido	Semelhante aos IECAS e BRAS	Desconhecido
Hidralazina/nitratos	Permitido	Hipoperfusão útero-placentária	Permitido
Ivabradina	Não permitido	Desconhecido	Desconhecido
Digoxina	Permitido	Baixo peso do recém-nascido	Permitido
Heparina (HNF e HBPM)	Permitido	Não atravessa a barreira placentária	Permitido
Varfarina	Evitar – risco teratogênico	Embriopatia por varfarina (deformidades esqueléticas hemorragia intracraniana, aborto espontâneo, perdas fetais)	Permitido
DOACs (rivaroxabana, apixabana, edoxabana, dabigatran)	Não permitido	Dados limitados; possível malformação, restrição de crescimento intrauterino)	Desconhecido

IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina, BRAS: bloqueadores de receptores da angiotensina; HNF: heparina não-fracionada; HBPM: heparina de baixo peso molecular; DOACs: anticoagulantes orais diretos. Ávila et al.³³ e Halpern et al.⁴²

Tabela 3 – Esquema da bromocriptina e da cabergolina no tratamento da insuficiência cardíaca aguda da cardiomiopatia periparto

FEVE $\geq$ 25%, Sem choque cardiogênico, Sem tratamento em UTI	➔	Bromocriptina 2,5 mg/dia ➔ 7 dias Ou Cabergolina 1 mg	No mínimo anticoagulação profilática
FEVE < 25%, e/ou disfunção de VD e/ou choque cardiogênico, e/ou UTI	➔	Bromocriptina 2,5 mg / 2x dia ➔ 14 dias Seguido de 2,5 mg/dia ➔ 42 dias Ou Cabergolina 1mg/semana ➔ 2 semanas Seguido de 0,5mg/semana ➔ 6 semanas	No mínimo anticoagulação profilática
Tratamento em UTI, choque cardiogênico com ventilação invasiva e/ou SCM	➔	Bromocriptina 2,5mg / 2x dia, progressiva até 10-20 mg dia Ou Cabergolina 1mg/semana até 4,5/semana ➔ Até supressão da prolactina	No mínimo anticoagulação profilática

Koenig T. et al. Card Fail Rev. 2018; 46. Pfeffer TJ. ESC Heart Fail. 2023; 465. FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; SCM: suporte circulatório mecânico; UTI: unidade de terapia intensiva.

Em síntese, o seguimento de pacientes em tratamento otimizado da IC por CMPP deve considerar: 1) ecodopplercardiograma seriado semestral, 2) perante sinais de recuperação do ventrículo esquerdo, suspensão dos diuréticos e manutenção da terapêutica otimizada da IC com betabloqueador, Inibidor da Enzima Conversora

de Angiotensina (IECA), Bloqueador de Receptor da Angiotensina (BRA), e espironolactona nos seis meses seguintes; 3) suspensão da espironolactona entre seis e 12 meses de tratamento e manutenção do betabloqueador, IECA/BRA; 4) redução gradual até a suspensão do IECA/BRA após 12 meses e manutenção do betabloqueador

nos seis meses seguintes; 5) considerar a suspensão do betabloqueador além dos 18 meses de tratamento com documentação da recuperação ventricular pelo ecocardiograma transtorácico e RMC.

Tratamento da IC aguda na CMPP

A assistência respiratória e o dispositivo assistência ventricular devem ser empregados tão logo o diagnóstico de choque cardiogênico seja confirmado e considerar o parto cesárea de emergência. O objetivo é restaurar as condições hemodinâmicas o mais rápido possível para evitar danos irreversíveis materno-fetais. As gestantes devem ser monitoradas em UTI e atendidas de acordo com protocolo proposto pela ESC^{46,47} como mostra a Figura 5.

Destacam-se as seguintes recomendações essenciais: 1) manutenção da uma saturação arterial de oxigênio $\geq 95\%$; quando necessário, ventilação não invasiva com pressão expiratória final positiva de 5-7,5 cmH₂O; 2) uso de diurético intravenoso na congestão pulmonar; 3) uso da nitroglicerina intravenosa em doses a partir de 10-20 até 200 μg / min quando a pressão sistólica > 110 mmHg; 4) emprego dos agentes inotrópicos (dobutamina e levosimendana) diante de baixo débito cardíaco (hipoperfusão, vasoconstrição, acidose, insuficiência renal, disfunção hepática e comprometimento do sensorio) e congestão pulmonar persistente apesar

da administração de vasodilatadores e/ou diuréticos. Os dispositivos de assistência circulatória mecânica devem ser considerados precocemente como terapêutica de resgate de pacientes que permanecem com instabilidade hemodinâmica e, em muitos casos são indicados como suportes na transição para o implante de dispositivo de assistência ventricular esquerda (HeartMate) ou transplante cardíaco.⁴⁸

Conduta obstétrica na CMPP

De modo geral, a escolha do tipo de parto na CMPP é de indicação obstétrica. Não obstante, o parto cesárea deva ser considerado em casos graves, instáveis ou choque cardiogênico. A via vaginal é a preferível nos casos não complicados e que demonstram estabilidade clínica e sem comprometimento fetal. A maioria dos anestesistas preferem a anestesia geral em razão das variações importantes de pré e pós-carga consequentes aos tipos de bloqueios (raqui, peridural ou combinada).³⁸

A contracepção em mulheres com CMPP recuperadas ou não da função ventricular deve ser eficaz, de boa aceitação e isenta de riscos tromboembólicos. Nesse cenário, a prescrição dos contraceptivos deve ser fundamentada nos critérios de elegibilidade da Organização Mundial da Saúde, que considera os progestágenos isolados como os mais indicados para pacientes com CMPP como mostra a Tabela 4.

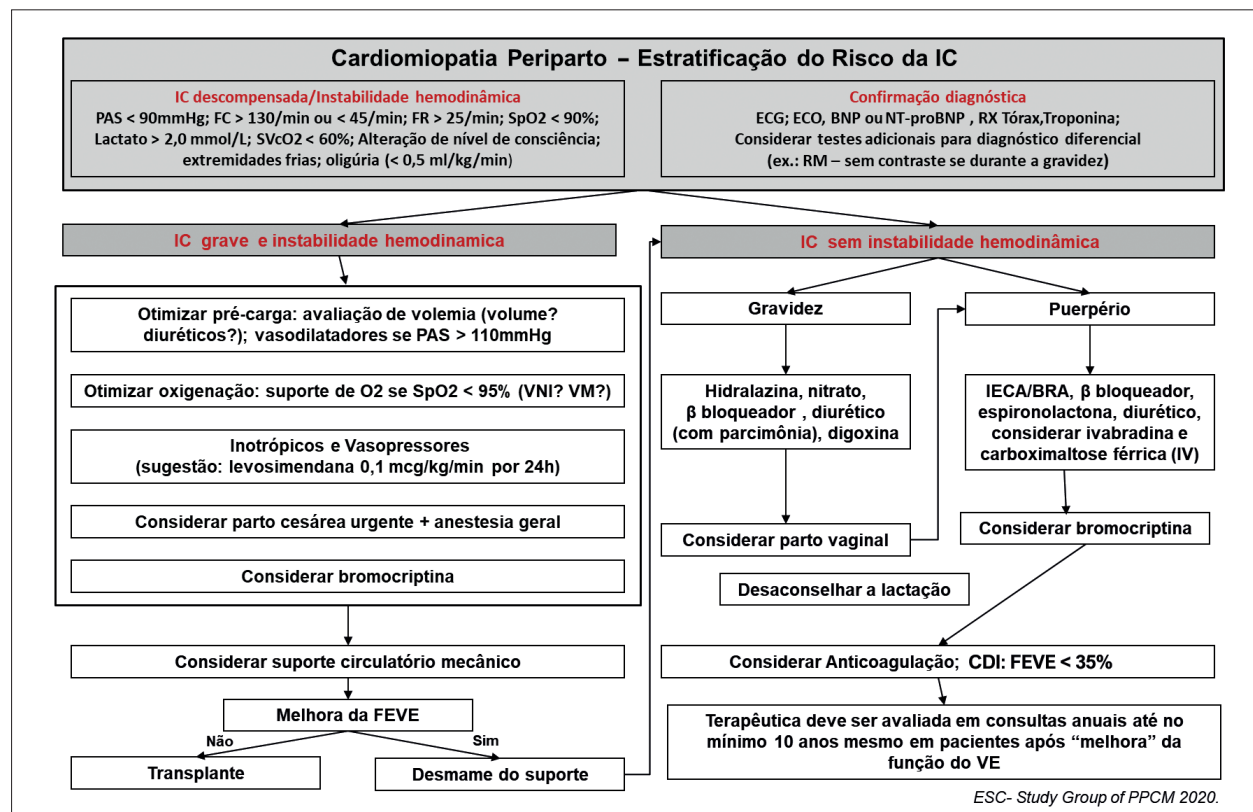


Figura 5 – Cardiomiopatia Periparto – Estratificação do Risco da IC. PAS: pressão arterial sistólica; FC: frequência cardíaca; SpO2: saturação de oxigênio; SvCO2: saturação venosa central de oxigênio; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; VM: ventilação mecânica; CDI: cardiodesfibrilador implantável; ECG: eletrocardiografia; ECO: ecocardiografia; BNP: peptídeo natriurético tipo B; NT-proBNP; RM: ressonância magnética; IV: intravenoso; IC: insuficiência cardíaca; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador de receptor da angiotensina.

Tabela 4 – Alternativas para anticoncepção na cardiomiopatia periparto

Progestágenos isolados Eficácia – falha < 1% Critérios de elegibilidade OMS – Categoria 1 e 2 Doença cardiovascular
Pílula (POPs) Desogestrel 75 µg – Cerazette® ou Acetato de noretindrona ,35 mg- Micronor® Indicadas durante a lactação
Injetável trimestral Acetato de medroxiprogesterona- 150 mg - Depoprovera® Contracep®
Transplante transdérmico Implanon® - Etonorgestrel 68 mg – 3 anos
Endoceptivo – sistema de liberação intra-uterino de levonorgestrel (SIU-LNG) Mirena® (LNg-OLNg 52 mg/20mcg), ou Kyllena® (19,5 mg) – 5 anos

OMS: Organização Mundial da Saúde. Ávila et al.³³

Gestação subsequente em pacientes com história de CMPP

O esclarecimento sobre as associações genótipo-fenótipo e de possíveis alterações epigenéticas implica na conduta no aconselhamento genético; contudo, estudos são necessários para entender a influência das variantes identificadas no contexto da CMPP. Admite-se que a função ventricular esquerda seja o fator determinante da evolução e prognóstico para “nova” gestação em mulheres com história de CMPP.⁴⁹⁻⁵¹ A Figura 6 apresenta uma proposta resumida do aconselhamento reprodutivo no planejamento familiar de mulheres com CMPP e a estratificação de risco para uma “nova” gravidez.

Considerações finais

A CMPP é uma doença pouco comum, mas com peculiaridades intrigantes. Pontos que devem ser considerados essenciais são o diagnóstico imediato da doença, o tratamento otimizado tão logo quanto possível e o seguimento rigoroso a longo prazo na tentativa da preservação e recuperação cardíaca de uma mulher jovem, outrora saudável.

Contribuição dos Autores

Concepção e desenho da pesquisa; Obtenção de dados; Análise e interpretação dos dados; Redação do manuscrito; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Ávila WS, Carvalho RCM.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

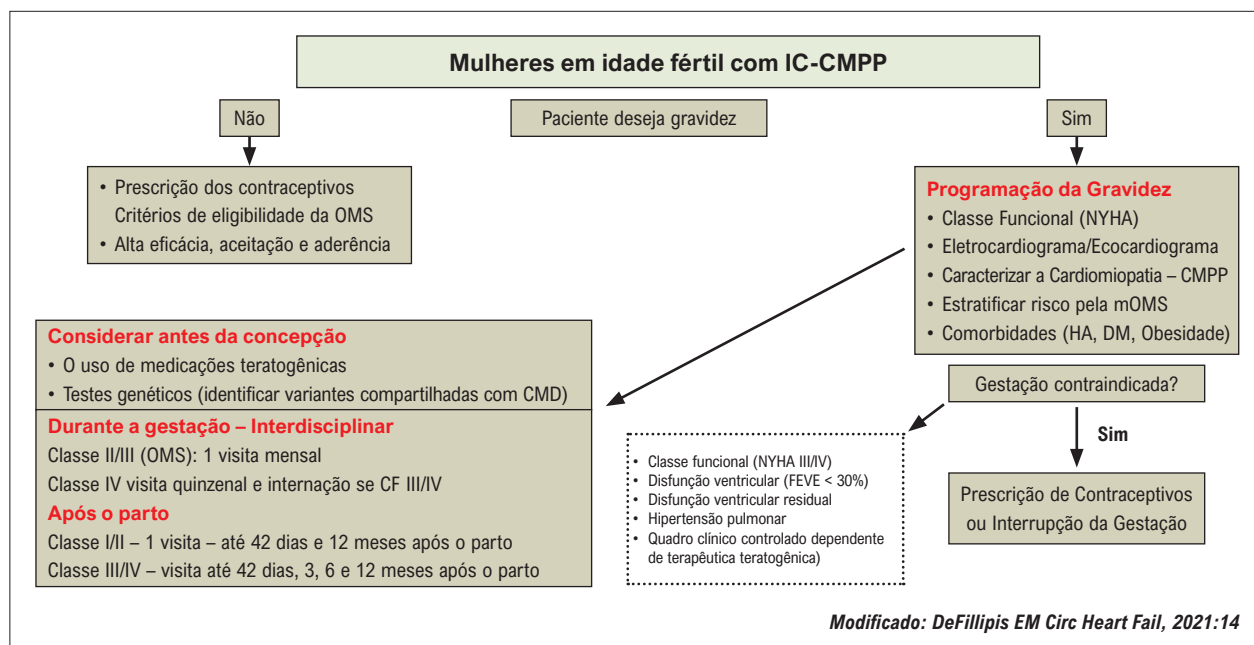
O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.



Modificado: DeFillippis EM Circ Heart Fail, 2021:14

Figura 6 – Planejamento Familiar - Avaliação dos Riscos - Gravidez e Contracepção. OMS: Organização Mundial da Saúde; HA: hipertensão arterial; DM: diabetes gestacional; CMD: cardiomiopatia; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; CMPP: Cardiomiopatia periparto; IC: insuficiência cardíaca. DeFillippis et al.³²

Referências

1. Sliwa K, Bauersachs J, Arany Z, Spracklen TF, Hilfiker-Kleiner D. Peripartum Cardiomyopathy: From Genetics to Management. *Eur Heart J*. 2021;42(32):3094-102. doi: 10.1093/eurheartj/ehab458.
2. Sliwa K, Petrie MC, van der Meer P, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Jackson AM, et al. Clinical Presentation, Management, and 6-Month Outcomes in Women with Peripartum Cardiomyopathy: An ESC EORP Registry. *Eur Heart J*. 2020;41(39):3787-97. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa455.
3. Isogai T, Kamiya CA. Worldwide Incidence of Peripartum Cardiomyopathy and Overall Maternal Mortality. *Int Heart J*. 2019;60(3):503-11. doi: 10.1536/ihj.18-729.
4. Afana M, Brinjikji W, Kao D, Jackson E, Maddox TM, Childers D, et al. Characteristics and In-Hospital Outcomes of Peripartum Cardiomyopathy Diagnosed During Delivery in the United States from the Nationwide Inpatient Sample (NIS) Database. *J Card Fail*. 2016;22(7):512-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.02.008.
5. Ijaz SH, Jamal S, Minhas AMK, Sheikh AB, Nazir S, Khan MS, et al. Trends in Characteristics and Outcomes of Peripartum Cardiomyopathy Hospitalizations in the United States Between 2004 and 2018. *Am J Cardiol*. 2022;168:142-50. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.12.034.
6. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, Damp J, Hsieh E, Ewald G, et al. Clinical Outcomes for Peripartum Cardiomyopathy in North America: Results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(8):905-14. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1309.
7. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Maggioni AP, Laroche C, et al. Clinical Characteristics of Patients from the Worldwide Registry on Peripartum Cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(9):1131-41. doi: 10.1002/ejhf.780.
8. Sinkey RG, Rajapreyar IN, Szychowski JM, Armour EK, Walker Z, Cribbs MG, et al. Racial Disparities in Peripartum Cardiomyopathy: Eighteen Years of Observations. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(10):1891-8. doi: 10.1080/14767058.2020.1773784.
9. Olanipekun T, Abe T, Efoe V, Egbuche O, Mather P, Echols M, et al. Racial and Ethnic Disparities in the Trends and Outcomes of Cardiogenic Shock Complicating Peripartum Cardiomyopathy. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2220937. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.20937.
10. Bello N, Rendon ISH, Arany Z. The relationship between Pre-Eclampsia and Peripartum Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(18):1715-23. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.717.
11. Jackson AM, Petrie MC, Frogoudaki A, Laroche C, Gustafsson F, Ibrahim B, et al. Hypertensive Disorders in Women with Peripartum Cardiomyopathy: Insights from the ESC EORP PPCM Registry. *Eur J Heart Fail*. 2021 Dec;23(12):2058-69. doi: 10.1002/ejhf.2264.
12. Kamiya CA, Yoshimatsu J, Ikeda T. Peripartum Cardiomyopathy from a Genetic Perspective. *Circ J*. 2016;80(8):1684-8. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0342.
13. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, Souza T, Cappola TP, et al. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *N Engl J Med*. 2016;374(3):233-41. doi: 10.1056/NEJMoa1505517.
14. Goli R, Li J, Brandimarto J, Levine LD, Riis V, McAfee Q, et al. Genetic and Phenotypic Landscape of Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;143(19):1852-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052395.
15. van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, Hilfiker-Kleiner D, Bollen IA, Sliwa K, et al. Titin Gene Mutations are Common in Families with Both Peripartum Cardiomyopathy and Dilated Cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2014;35(32):2165-73. doi: 10.1093/eurheartj/ehu050.
16. Spracklen TF, Chakafana G, Schwartz PJ, Kotta MC, Shaboodien G, Ntusi NAB, et al. Genetics of Peripartum Cardiomyopathy: Current Knowledge, Future Directions and Clinical Implications. *Genes*. 2021;12(1):103. doi: 10.3390/genes12010103.
17. Pfeffer TJ, Auber B, Pabst B, Agca KC, Berliner D, König T, et al. Prevalence of HSPB6 Gene Variants in Peripartum Cardiomyopathy: Data from the German PPCM registry. *Int J Cardiol*. 2023;379:96-99. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.03.028.
18. Bauersachs J, König T, van der Meer P, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, Mbakwem A, et al. Pathophysiology, Diagnosis and Management of Peripartum Cardiomyopathy: A Position Statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(7):827-43. doi: 10.1002/ejhf.1493.
19. Bültmann BD, Klingel K, Näbauer M, Wallwiener D, Kandolf R. High Prevalence of Viral Genomes and Inflammation in Peripartum Cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(2):363-5. doi: 10.1016/j.ajog.2005.01.022.
20. Bello NA, Arany Z. Molecular Mechanisms of Peripartum Cardiomyopathy: A Vascular/Hormonal Hypothesis. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(6):499-504. doi: 10.1016/j.tcm.2015.01.004.
21. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, et al. A Cathepsin D-Cleaved 16 kDa form of Prolactin Mediates Postpartum Cardiomyopathy. *Cell*. 2007;128(3):589-600. doi: 10.1016/j.cell.2006.12.036.
22. Feyen E, Ricke-Hoch M, van Fraeyenhove J, Vermeulen Z, Scherr M, Dugaucquier L, et al. ERBB4 and Multiple MicroRNAs That Target ERBB4 Participate in Pregnancy-Related Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail*. 2021;14(7):e006898. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006898.
23. Ricke-Hoch M, Pfeffer TJ, Hilfiker-Kleiner D. Peripartum Cardiomyopathy: Basic Mechanisms and Hope for New Therapies. *Cardiovasc Res*. 2020;116(3):520-31. doi: 10.1093/cvr/cvz252.
24. Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Nguyen NQ, Scherr M, et al. MicroRNA-146a is a Therapeutic Target and Biomarker for Peripartum Cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2013;123(5):2143-54. doi: 10.1172/JCI64365.
25. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, et al. Bromocriptine for the Treatment of Peripartum Cardiomyopathy: A Multicentre Randomized Study. *Eur Heart J*. 2017;38(35):2671-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehx355.
26. Haghikia A, Schwab J, Vogel-Claussen J, Berliner D, Pfeffer T, König T, et al. Bromocriptine Treatment in Patients with Peripartum Cardiomyopathy and Right Ventricular Dysfunction. *Clin Res Cardiol*. 2019;108(3):290-7. doi: 10.1007/s00392-018-1355-7.
27. Melo MA, Carvalho JS, Feitosa FE, Araujo E Jr, Peixoto AB, Carvalho FHC, et al. Peripartum Cardiomyopathy Treatment with Dopamine Agonist and Subsequent Pregnancy with a Satisfactory Outcome. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2016;38(6):308-13. doi: 10.1055/s-0036-1584567.
28. Caruso G, Scopelliti A, Scaramuzzino S, Perrone G, Galoppi P, Palaia I, et al. Cabergoline as an Adjuvant to Standard Heart Failure Treatment in Peripartum Cardiomyopathy: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Womens Health*. 2020;29:e00277. doi: 10.1016/j.crw.2020.e00277.
29. Pfeffer TJ, Mueller JH, Haebel L, Erschow S, Yalman KC, Talbot SR, et al. Cabergoline Treatment Promotes Myocardial Recovery in Peripartum Cardiomyopathy. *ESC Heart Fail*. 2023;10(1):465-77. doi: 10.1002/ehf2.14210.
30. Yang Y, Boucoiran I, Tulloch KJ, Poliquin V. Is Cabergoline Safe and Effective for Postpartum Lactation Inhibition? A Systematic Review. *Int J Womens Health*. 2020;12:159-70. doi: 10.2147/IJWH.S232693.
31. Li W, Li H, Long Y. Clinical Characteristics and Long-term Predictors of Persistent Left Ventricular Systolic Dysfunction in Peripartum

- Cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2016;32(3):362-8. doi: 10.1016/j.cjca.2015.07.733.
32. DeFilippis EM, Haythe JH, Walsh MN, Kittleson MM. Intersection of Heart Failure and Pregnancy: Beyond Peripartum Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2021;14(5):e008223. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008223.
 33. Avila WS, Alexandre ERG, Castro ML, Lucena AJG, Marques-Santos C, Freire CMV, et al. Brazilian Cardiology Society Statement for Management of Pregnancy and Family Planning in Women with Heart Disease - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114(5):849-942. doi: 10.36660/abc.20200406.
 34. Mbakwem AC, Bauersachs J, Viljoen C, Hoevelmann J, van der Meer P, Petrie MC, et al. Electrocardiographic Features and their Echocardiographic Correlates in Peripartum Cardiomyopathy: Results from the ESC EORP PPCM Registry. *ESC Heart Fail.* 2021;8(2):879-89. doi: 10.1002/ehf2.13172.
 35. Tibazarwa K, Lee G, Mayosi B, Carrington M, Stewart S, Sliwa K. The 12-lead ECG in Peripartum Cardiomyopathy. *Cardiovasc J Afr.* 2012;23(6):322-9. doi: 10.5830/CVJA-2012-006.
 36. Aoyama D, Hamatani Y, Kamiya C, Ohta-Ogo K, Amaki M, Kawakami S, et al. Peripartum Serial Echocardiographic Findings in a Patient with Life-threatening Peripartum Cardiomyopathy. *Intern Med.* 2018;57(21):3105-9. doi: 10.2169/internalmedicine.0748-17.
 37. Sugahara M, Kagiya N, Hasselberg NE, Blauwet LA, Briller J, Cooper L, et al. Global Left Ventricular Strain at Presentation Is Associated with Subsequent Recovery in Patients with Peripartum Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(12):1565-73. doi: 10.1016/j.echo.2019.07.018.
 38. Ricci F, De Innocentiis C, Verrengia E, Cieriello L, Mantini C, Pietrangeli C, et al. The Role of Multimodality Cardiovascular Imaging in Peripartum Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:4. doi: 10.3389/fcvm.2020.00004.
 39. Schelbert EB, Elkayam U, Cooper LT, Givertz MM, Alexis JD, Briller J, et al. Myocardial Damage Detected by Late Gadolinium Enhancement Cardiac Magnetic Resonance Is Uncommon in Peripartum Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(4):e005472. doi: 10.1161/JAHA.117.005472.
 40. Imran TF, Mohebbi D, Lopez D, Goli RR, DeFilippis EM, Truong S, et al. NT-proBNP and Predictors of Event Free Survival and Left Ventricular Systolic Function Recovery in Peripartum Cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2022;357:48-54. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.03.052.
 41. Hosseinpour A, Hosseinpour H, Kheshti F, Abdollahifard S, Attar A. Prognostic Value of Various Markers in Recovery from Peripartum Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ESC Heart Fail.* 2022;9(5):3483-95. doi: 10.1002/ehf2.14085.
 42. Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM. Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(4):457-76. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.075.
 43. Koenig T, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D. Bromocriptine for the Treatment of Peripartum Cardiomyopathy. *Card Fail Rev.* 2018;4(1):46-9. doi: 10.15420/cfr.2018:2:2.
 44. Arrigo M, Blet A, Mebazaa A. Bromocriptine for the Treatment of Peripartum Cardiomyopathy: Welcome on BOARD. *Eur Heart J.* 2017;38(35):2680-2. doi: 10.1093/eurheartj/ehx428.
 45. Hoevelmann J, Engel ME, Muller E, Hohlfield A, Böhm M, Sliwa K, et al. A Global Perspective on the Management and Outcomes of Peripartum Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(9):1719-36. doi: 10.1002/ehf2.2603.
 46. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C, Coats AJ, Crespo-Leiro MG, et al. Current Management of Patients with Severe Acute Peripartum Cardiomyopathy: Practical Guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1096-105. doi: 10.1002/ehf2.586.
 47. Marcondes-Braga FG, Moura LAZ, Issa VS, Vieira JL, Rohde LE, Simões MV, et al. Emerging Topics Update of the Brazilian Heart Failure Guideline - 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(6):1174-212. doi: 10.36660/abc.20210367.
 48. Sieweke JT, Pfeffer TJ, Berliner D, König T, Hallbaum M, Napp LC, et al. Cardiogenic Shock Complicating Peripartum Cardiomyopathy: Importance of Early Left Ventricular Unloading and Bromocriptine Therapy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020;9(2):173-82. doi: 10.1177/2048872618777876.
 49. Hosseinpour A, Hosseinpour H, Kheshti F, Abdollahifard S, Attar A. Prognostic Value of Various Markers in Recovery from Peripartum Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ESC Heart Fail.* 2022;9(5):3483-95. doi: 10.1002/ehf2.14085.
 50. Avila WS, Carvalho ME, Tschaen CK, Rossi EG, Grinberg M, Mady C, et al. Pregnancy and Peripartum Cardiomyopathy. A Comparative and Prospective Study. *Arq Bras Cardiol.* 2002;79(5):484-93. doi: 10.1590/s0066-782x2002001400006.
 51. Hilfiker-Kleiner D, Haghighi A, Masuko D, Nonhoff J, Held D, Libhaber E, et al. Outcome of Subsequent Pregnancies in Patients with a History of Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1723-8. doi: 10.1002/ehf2.808.

