

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**Rastreamento de disfunção ventricular assintomática em puérperas:
padrão ecocardiográfico evolutivo e comparativo
a casos de miocardiopatia periparto**

Daniela Vettori

Orientadora: Nadine Clausell

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, 2008

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**Rastreamento de disfunção ventricular assintomática em puérperas:
padrão ecocardiográfico evolutivo e comparativo
a casos de miocardiopatia periparto**

Daniela Vettori

Orientadora: Nadine Clausell

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, 2008

V592r Vettori, Daniela

Rastreamento de disfunção ventricular assintomática em puérperas : padrão ecocardiográfico evolutivo e comparativo a casos de miocardiopatia periparto / Daniela Vettori ; orient. Nadine Clausell. – 2008.

76 f. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2008.

1. Disfunção ventricular esquerda 2. Cardiomiopatias 3. Período pós-parto 4. Estudos transversais I. Clausell, Nadine II. Título.

NLM: WQ 500

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que de alguma forma colaboraram para a realização desta dissertação e em especial:

- À Dra Nadine Clausell, exemplo de competência profissional e integridade;
- Ao Dr Luis Eduardo Rohde, pela idéia original deste trabalho e preciosismo admirável;
- Aos meus pais pela presença constante apesar da distância;
- À Paola Vettori, pelo companheirismo;
- À Dra Edimárlei Gonsalez Valério, pelo afeto e cumplicidade;
- Ao Dr Henrique Sarubbi Fillmann pela amizade sempre presente;
- Ao Dr. Sérgio Martins-Costa e ao Dr. José Geraldo Lopes Ramos pela viabilização desta pesquisa junto ao Serviço de Ginecologia e Obstetrícia;
- Aos acadêmicos do Ambulatório de Insuficiência Cardíaca do HCPA, essenciais para a realização desta pesquisa;
- À Daniela Benzano pela paciência nas análises dos dados.

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

| | |
|---------------|---|
| ARV | Antiretrovirais |
| DD | Diâmetro diastólico |
| DS | Diâmetro sistólico |
| EFS | Encurtamento fractional sistólico |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FC | Frequência cardíaca |
| FE | Fração de ejeção |
| HAS | Hipertensão arterial sistêmica |
| ICC | Insuficiência cardíaca congestiva |
| IG | Idade gestacional |
| MDI | Miocardiopatia dilatada idiopática |
| NYHA | New York Heart Association |
| SC | Superfície corporal |
| SPSS | Statistical Package for the Social Sciences |
| TNF- α | Fator de necrose tumoral-alfa |
| VE | Ventrículo esquerdo |
| vs | versus |

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas da população estudada

Tabela 2. Variáveis do rastreamento ecocardiográfico realizado pelo obstetra

Tabela 3. Comparação ecocardiográfica entre controles, rastreamentos positivos para disfunção ventricular assintomática e miocardiopatia periparto

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Comparação do diâmetro diastólico final médio do ventrículo esquerdo das pacientes com rastreamento positivo vs. miocardiopatia periparto ao longo do tempo

Figura 2. Comparação da fração de ejeção média das pacientes com rastreamento positivo vs. miocardiopatia periparto ao longo tempo

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1. Resumo | 7 |
| 2. Abstract | 8 |
| 3. Introdução | 9 |
| 4. Revisão da literatura | 11 |
| 4.1 Alterações cardiovasculares fisiológicas na gestação e puerpério | 11 |
| 4.2 Miocardiopatia periparto | 13 |
| 4.2.1 Definição | 13 |
| 4.2.2 Incidência | 14 |
| 4.2.3 Fatores de risco | 14 |
| 4.2.4 Etiologia | 15 |
| 4.2.4.1 Infecciosa | 16 |
| 4.2.4.2 Imunológica | 17 |
| 4.2.4.3 Apoptose | 18 |
| 4.2.4.4 Nutrição | 19 |
| 4.2.4.5 Droga-induzida | 19 |
| 4.2.4.6 Familiar | 19 |
| 4.2.5 Diagnóstico | 20 |
| 4.2.6 Prognóstico | 21 |
| 4.3 Disfunção ventricular assintomática | 24 |
| 5. Objetivos | 26 |
| 5.1 Objetivo geral | 26 |
| 5.2 Objetivos específicos | 26 |
| Referências | 27 |
| Artigo Original – em inglês | 35 |
| Artigo Original – em português | 53 |
| Anexos | 72 |
| Termo de consentimento | 72 |
| Questionário clínico | 74 |

1. RESUMO

Objetivos: Determinar a prevalência de disfunção sistólica assintomática do ventrículo esquerdo no puerpério e comparar sua evolução com os casos de miocardiopatia periparto ocorridos no mesmo período.

Pacientes e Métodos: Estudo transversal entre setembro de 2002 e abril de 2005, para determinar a prevalência de disfunção ventricular assintomática no puerpério imediato e a incidência de miocardiopatia periparto no mesmo período, e entre novembro de 2007 e janeiro de 2008 para verificar a evolução clínica e ecocardiográfica destas pacientes. Os parâmetros ecocardiográficos das puérperas com disfunção ventricular assintomática também foram comparados com os de puérperas normais. Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo foi definida como diâmetro diastólico final $\geq 5,6$ cm e/ou fração de ejeção $< 53,0\%$ + encurtamento fracional sistólico $< 25\%$.

Resultados: Foram rastreadas 1182 puérperas, sendo detectados 10 casos (0,85%) de disfunção ventricular assintomática, cujas características clínicas, como raça, superfície corporal, paridade, gemelaridade e uso de tocolíticos, não foram diferentes quando comparadas com 18 controles rastreados sem disfunção. A incidência de miocardiopatia periparto no período foi de 6 casos em 10866 partos (1/1811 partos de nascidos vivos). Após uma média de 4,0 anos (2,9-5,2 anos), 7 dos 10 casos de disfunção assintomática e 5 dos 6 casos de miocardiopatia clínica realizaram nova ecocardiografia, verificando-se significativo aumento da fração de ejeção e do encurtamento fracional médios nos dois grupos, sendo que a parcela de recuperação da função foi semelhante nos grupos (p interação $> 0,05$).

Conclusões: Ocorre disfunção ventricular no puerpério sem os achados clínicos de insuficiência cardíaca cujos parâmetros ecocardiográficos evoluem de maneira semelhante aqueles de pacientes com miocardiopatia periparto ao longo do tempo.

Palavras-chave: Disfunção sistólica assintomática do ventrículo esquerdo; miocardiopatia periparto; puerpério.

2. ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in puerperium and to compare its progression with that of cases of peripartum cardiomyopathy that occurred in the same study period.

Patients and Methods: Cross-sectional study conducted from September 2002 to April 2005 to determine the prevalence of asymptomatic ventricular dysfunction in early puerperium and the incidence of peripartum myocardial pathology, and from November 2007 to January 2008 to obtain clinical and echocardiographic follow-up data of the study patients. Echocardiographic parameters of puerperal women with asymptomatic ventricular dysfunction were also compared with those of normal puerperal women. The parameters to define left ventricular systolic dysfunction were end-diastolic diameter ≥ 5.6 cm and/or ejection fraction $< 53.0\%$, and systolic fractional shortening $< 25\%$.

Results: A total of 1182 puerperal women were screened, and 10 cases (0.85%) of asymptomatic ventricular dysfunction were detected. Clinical characteristics, such as ethnicity, body surface, parity, multiple gestations, and tocolytic therapy, were not different from those of the 18 normal women used as controls. The incidence of peripartum cardiomyopathy was 6 cases out of 10866 deliveries (1/1811 live births). After a mean of 4.0 years (2.9-5.2 years), 7 of the 10 patients with asymptomatic dysfunction and 5 of the 6 with clinical cardiomyopathy underwent follow-up echocardiography. A significant increase was found in mean ejection fraction and fractional shortening in the two groups, and function recovery rates were similar in the two groups ($p > 0.05$).

Conclusions: Ventricular dysfunction may occur in the puerperium without clinical signs of heart failure, and the long-term progression of echocardiographic parameters is similar to that found in cases of peripartum cardiomyopathy.

Keywords: Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction; peripartum cardiomyopathy; puerperium.

3. INTRODUÇÃO

As alterações fisiológicas adaptativas que surgem no organismo materno durante o ciclo gravídico-puerperal possuem características peculiares, cuja finalidade é propiciar o bem-estar materno-fetal. O sistema cardiovascular apresenta ajustes em consequência da sobrecarga hemodinâmica determinada pelo aumento da volemia sanguínea, queda da resistência vascular sistêmica e alterações hormonais do período.

Miocardiopatia periparto é a presença de insuficiência cardíaca congestiva que surge no último mês de gestação ou até cinco meses após o parto, sem outras causas aparentes.^{1,2}

É uma doença rara, cuja incidência, estimada em 1:1300-1:15000 nascidos vivos,²⁻⁴ não é precisa, provavelmente devido às variações geográficas e aos diferentes critérios diagnósticos adotados. Além disso, a incidência provavelmente é subestimada, pois seus sinais e sintomas são inespecíficos, podendo ser confundidos com alterações fisiológicas da gestação (como dispnéia, fadiga e edema de membros inferiores).

Como a ecocardiografia não era disponível na época da descrição original da miocardiopatia periparto,¹ as seguintes medidas ecocardiográficas específicas de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo foram propostas como critérios diagnósticos adicionais pelo consenso realizado em abril de 1997:² fração de ejeção < 45%, ou encurtamento fracional < 30% no modo-M, ou ambos, e dimensão diastólica final > 2,7 cm/m².^{5,6,7}

A etiologia da miocardiopatia periparto permanece desconhecida. Os principais fatores de risco citados na literatura incluem: multiparidade, mulheres afro-americanas, idade materna avançada, gestações múltiplas e hipertensão arterial sistêmica.^{1,3,8-12} E as hipóteses etiológicas mais prováveis implicam: miocardite, alteração da resposta imune durante a gestação, resposta errática às alterações hemodinâmicas da gestação, tocólise prolongada, miocardiopatia periparto familiar e citocinas ativadas pelo estresse.¹³⁻²¹

Assim, ainda não está claro se a miocardiopatia periparto representa uma entidade clínica distinta, ou se pode, de fato, refletir um distúrbio cardíaco previamente não diagnosticado e desmascarado pelo estresse hemodinâmico da gestação, ou, ainda, se a gestação pode predispor mulheres à miocardiopatia adquirida como resultado de mecanismos ainda não identificados.

Apesar da baixa frequência, a miocardiopatia periparto possui morbidade e mortalidade elevadas (25-90%).^{8,9,22} Aproximadamente 20% das mulheres com a

miocardiopatia periparto ou morre ou sobrevive somente devido a transplantes cardíacos, a maioria recupera parcialmente ou completamente a função ventricular.¹³

O prognóstico da miocardiopatia periparto está relacionado à normalização da função ventricular. Pacientes com disfunção ventricular severa têm menor probabilidade de recuperação da função cardíaca normal.^{6,7} Aproximadamente 50% dos pacientes com miocardiopatia periparto retorna à função ventricular de base dentro de 6 meses pós-parto.^{1,23} Entretanto, alguns estudos evidenciam que a fase de recuperação continua além dos primeiros 6-12 meses.^{24,25}

Lampert *et al*²⁶ encontraram que mesmo mulheres que tiveram recuperação da miocardiopatia periparto, com tamanho e função do ventrículo esquerdo normais no repouso, podem ter reserva contrátil diminuída quando colocadas sob estresse hemodinâmico.

Atualmente, não há consenso sobre as recomendações para uma nova gestação após miocardiopatia periparto. A persistência da disfunção ventricular impõe elevado risco de complicações e morte materna;^{1,8,27,28} por outro lado, a recuperação da função ventricular não assegura o bom prognóstico da futura gestação,^{2,8,11} além de haver hipóteses sobre a recorrência da doença.^{29,30} Por outro lado, observações de um estudo realizado no Haiti sugerem que uma forma latente de miocardiopatia periparto sem sintomas clínicos possa existir.³¹

Neste espectro amplo de incertezas cercando o conhecimento da miocardiopatia periparto, um questionamento que vem sendo levantado é se existiria um estágio pré-clínico da miocardiopatia periparto que pudesse ser rastreado, e talvez tratado, na tentativa de evitar a sua evolução.

Com esse intuito, os autores investigam a prevalência da disfunção ventricular assintomática, sem causa aparente, no puerpério imediato e comparam sua evolução com os casos de miocardiopatia periparto ocorridos no mesmo período.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES FISIOLÓGICAS NA GESTAÇÃO E PUERPÉRIO

As doenças cardiovasculares são consideradas, universalmente, como a maior causa de mortalidade materna não-obstétrica na gravidez e no puerpério. A incidência de cardiopatia na gravidez no Brasil é de 4,2%, número oito vezes maior se comparado a números de outros países.³² Além da morbimortalidade materna, a doença cardíaca influencia de forma significativa o resultado fetal.³³ As principais cardiopatias presentes na gestação são as doenças valvares, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), as cardiopatias congênitas, a doença de Chagas e as miocardiopatias. Também é importante considerar que a gestação e o puerpério são acompanhados de importantes mudanças no sistema cardiocirculatório que podem levar à deterioração do quadro clínico de mulheres com cardiopatias prévias.

As principais alterações envolvendo a fisiologia cardiovascular durante e após a gestação são as seguintes:

Volume sanguíneo

Aumenta a partir da sexta semana até o termo, mas de forma mais acentuada até a metade da gravidez. A expansão volumétrica máxima é, em média, 50% (20-100%). Um incremento maior é descrito em gestações múltiplas e em múltiparas.³³

Débito cardíaco, volume de ejeção e frequência cardíaca

Débito cardíaco aumenta em torno de 50%, principalmente da quinta à vigésima quarta semana de gestação. Este incremento ocorre, no início da gestação, devido ao maior volume de ejeção e, no terceiro trimestre, devido à frequência cardíaca acelerada com volume de ejeção mantido ou mesmo diminuído, resultante da compressão da veia cava. A frequência cardíaca aumenta de 10-20 batimentos/min no terceiro trimestre.³⁴

Pressão arterial e resistência vascular periférica

A pressão arterial sistêmica cai durante o primeiro trimestre, alcança um nadir no meio da gestação, e retorna a níveis pré-gravídicos próximo do termo. A queda da pressão arterial justifica-se por um declínio na resistência vascular sistêmica.³⁴

Alterações hemodinâmicas pós-parto

Um aumento temporário no retorno venoso pode ocorrer imediatamente após o nascimento devido ao alívio da compressão caval e à transferência do sangue da contração uterina para a circulação sistêmica (autotransusão). Essa alteração pode aumentar substancialmente a pressão de enchimento ventricular, o volume de ejeção e o débito cardíaco, podendo levar à deterioração clínica em casos de disfunção ventricular prévia.³⁵

A frequência e o débito cardíacos retornam aos níveis prévios ao trabalho de parto em uma hora após o nascimento, e a pressão arterial média e o volume de ejeção em 24 horas após o nascimento. A adaptação hemodinâmica da gestação persiste pós-parto e retorna gradualmente a valores pré-gravídicos em 12 a 24 semanas após o parto.³⁴

Rubler, Pradoh Kumar, Pinto,³⁶ Katz, Karliner, Resnik,³⁷ Laird-meter *et al*,³⁸ avaliando gestantes normais pela ecocardiografia unidimensional, demonstraram aumento da massa da parede do ventrículo esquerdo (VE) a partir da 12ª semana. Segundo os autores, o processo de hipertrofia excêntrica no período gestacional seria um mecanismo compensador da dilatação ventricular induzida pela sobrecarga volumétrica, visando diminuir a tensão da parede miocárdica e preservar o desempenho contrátil do coração.

Lopes *et al*,³⁹ avaliando os aspectos ultra-estruturais do miocárdio de ratas prenhas, demonstraram aumento progressivo na concentração mitocondrial, redução de sua matriz e conseqüente aglutinação de suas cristas no decurso da prenhez. Os autores concluíram que os achados constituem o substrato ultra-estrutural do aumento do metabolismo oxidativo aeróbio da fibra cardíaca no período.

Geva *et al*,⁴⁰ examinando os efeitos da sobrecarga hemodinâmica sobre o estado contrátil do VE pelo uso de índices de contralidade carga-ajustados em 34 mulheres durante a gestação e no pós-parto, verificou um aumento de volume ventricular esquerdo de 10,5%, paralelo à alteração no volume de ejeção. Estresse sistólico final, um índice de pós-carga, diminuiu 28,8% devido à diminuição na pressão sistólica final e aumento na razão espessura/diâmetro do VE. Apesar do aumento na pré-carga e diminuição na pós-carga, índices de fase de ejeção não alteraram durante ou após a gestação. Embora permanecendo dentro da taxa normal, a velocidade do encurtamento circunferencial da fibra pós-carga ajustado, um índice de contratilidade que é relativamente insensível à pré-carga, diminuiu transitoriamente durante a gestação, retornando a valores não-gestacionais no pós-parto. Então, o aumento na carga hemodinâmica que caracteriza a gestação normal está associado com preservação da função global de bomba. A diminuição transitória no estado contrátil

pode representar uma fase de adaptação dos elementos do miocárdio às rápidas alterações nas condições de sobrecarga observadas durante o primeiro trimestre da gestação.

4.2 MIOCARDIOPATIA PERIPARTO

4.2.1 Definição

A ocorrência de degeneração miocárdica no período pós-parto foi inicialmente relatada por Ritchie (1850),⁴¹ Virchow e Porack (1880).^{42,43} No entanto, a síndrome só foi reconhecida como entidade clínica distinta em 1937, quando Gouley *et al*,⁴⁴ analisando características clínicas e de autópsias de gestantes com insuficiência cardíaca severa, caracterizaram esta entidade como uma miocardiopatia dilatada, com áreas focais de necrose e fibrose severas, achados estes não encontrados após um infarto do miocárdio. Estes autores propuseram que tal insuficiência cardíaca fosse relacionada à gestação e ao puerpério direta ou indiretamente.

Em 1938, Hull e Hidden⁴⁵ descreveram 80 pacientes com esta condição em New Orleans. Em 1971, Demakis *et al*¹ descreveram a história natural de 27 pacientes com miocardiopatia associada à gestação, em Chicago. Estes investigadores definiram a condição como miocardiopatia periparto e estabeleceram seus critérios diagnósticos: 1) desenvolvimento de insuficiência cardíaca no último mês de gestação ou dentro dos cinco meses após o parto, 2) ausência de uma causa demonstrável para insuficiência cardíaca, 3) ausência de doença cardíaca demonstrável antes do último mês de gestação.

Em abril de 1997, o National Heart, Lung and Blood Institute, em conjunto com Office of Rare Disease of the National Institutes of Health, realizou uma revisão multidisciplinar de miocardiopatia periparto,² confirmando os critérios diagnósticos de Demakis¹ e estabelecendo um critério adicional: 4) disfunção sistólica do VE documentada por critério ecocardiográfico clássico: fração de ejeção (FE) < 45%, ou encurtamento fractional (EFS) < 30% no modo-M, ou ambos, e diâmetro diastólico final > 2,7 cm/m².^{5,6,7}

O critério clássico estabelecido por Demakis *et al*¹ limita o diagnóstico de miocardiopatia periparto ao último mês de gestação e aos primeiros cinco meses após o nascimento. Entretanto, algumas publicações posteriores descrevem mulheres com miocardiopatia de ocorrência mais precoce na gestação.⁴⁶⁻⁴⁸ Em 2005, Elkayam *et al*⁴⁸ demonstraram que a apresentação e o desfecho da miocardiopatia associada à gestação

diagnosticada antes do último mês gestacional são similares aos da miocardiopatia periparto tradicional, sugerindo que estas duas condições possam representar espectros contínuos da mesma doença.

4.2.2 Incidência

Dados consistentes sobre a incidência da miocardiopatia periparto não são disponíveis porque existem muito poucos registros de base populacional e porque não existem dados comparando a incidência da condição com mulheres não-gestantes pareadas por idade.

Em estudos individuais, a incidência de miocardiopatia periparto varia de 1/1300 a 1/15000 gestações.^{3,49} Esta amplitude provavelmente reflete uma superestimação do distúrbio nos primeiros estudos, que contavam apenas com o critério clínico para o diagnóstico.

Os dados mais recentes estimam uma incidência de 1/2289⁴ a 1/4000² nascidos vivos, ou 1000-1300 mulheres por ano nos EUA (EUA),² com uma predileção geográfica para as regiões do sul do país.⁹ Miocardiopatia periparto é muito rara na Europa.⁵⁰ No Haiti e África do Sul, foram relatados 1 caso/299 nascidos vivos,²⁵ e 1 caso/1000 nascidos vivos¹⁰ respectivamente. Finalmente, a tribo Hausa do norte da Nigéria tem a incidência mais alta conhecida no mundo (1:100), sendo que aproximadamente 13% das admissões femininas têm essa condição.⁵¹ A doença é menos comum entre outros grupos étnicos na Nigéria.

A variação entre países permanece desconhecida. Não seria surpreendente que fatores genéticos e ambientais diversos possam desempenhar papéis importantes nas diferentes áreas. Entretanto, práticas culturais em algumas áreas, tal como na tribo Hausa, podem precipitar insuficiência cardíaca associada à gestação que nem sempre se ajusta ao critério diagnóstico da miocardiopatia periparto.

4.2.3 Fatores de risco

Embora não delineados claramente, os fatores de risco associados com miocardiopatia periparto incluem: idade avançada (acima de 30 anos), multiparidade, gestação gemelar, uso de tocolítico, pré-eclâmpsia, HAS, raça negra e obesidade.^{1-3,8-10,52}

Alguns trabalhos também implicam nutrição pobre, falta de cuidado pré-natal e de amamentação,⁴ mas estudos mais recentes não proporcionam evidências conclusivas.^{12,53}

Localização geográfica também pode influenciar, segundo alguns estudos indicando maior incidência nas regiões tropicais (calor e umidade aumentados).^{10,12}

Não é claro se raça é um fator de risco independente; a maior incidência de hipertensão gestacional em pacientes da raça negra pode influenciar estes achados.¹ A associação com raça também pode ser confundida pela frequência aumentada de miocardiopatia periparto em mulheres de status socioeconômico mais baixo.¹

Embora se acredite que a miocardiopatia periparto seja mais prevalente nos extremos da idade fértil, e em mulheres mais velhas de alta paridade,^{9,10} é importante notar que 24-37% dos casos podem ocorrer em pacientes primigestas jovens.^{1,20,10,24,48}

As maiores séries de casos prospectivamente identificados, do Haiti²⁵ e África do Sul,²⁴ não mostraram um papel desproporcionado para idade, multiparidade e uso prolongado de agentes tocolíticos no desenvolvimento da miocardiopatia periparto.

Elkayam *et al*⁴⁸ mostraram que miocardiopatia periparto nos EUA não é limitada a mulheres negras e, segundo este estudo, não há uma forte associação entre multiparidade e miocardiopatia periparto pois aproximadamente 40% dos casos ocorreram em associação com a primeira gestação e mais de 50% com as duas primeiras gestações.

Até que fatores de risco possam ser delineados seguramente, é difícil desenvolver recomendações para rastreamento de populações de alto-risco.

4.2.4 Etiologia

A causa e a patogênese da miocardiopatia periparto permanecem desconhecidas. Infelizmente, exceto por raras descrições de casos, não há dados patológicos *post-mortem* significativos de pacientes com miocardiopatia periparto disponíveis na literatura.

Segundo o consenso de 1997, miocardiopatia periparto é uma entidade distinta, e não uma miocardiopatia subjacente, clinicamente silente, desmascarada pelo estresse hemodinâmico da gestação,² uma vez que a incidência descrita é maior que a incidência de miocardiopatia dilatada idiopática (MDI).⁵⁴ Nos casos com desfechos desfavoráveis, a MDI tem um curso lentamente progressivo, enquanto a miocardiopatia periparto resulta em rápida deterioração clínica e morte.^{38,53,55}

Por outro lado, as alterações cardiovasculares fisiológicas da gestação contribuem para a insuficiência cardíaca periparto em pacientes com MDI.⁵⁶ Se a miocardiopatia periparto fosse uma forma de MDI, seria esperado que a mesma ocorresse durante o final do segundo

trimestre, coincidente com a sobrecarga hemodinâmica máxima da gestação; entretanto, a miocardiopatia periparto geralmente ocorre tarde na gestação ou no pós-parto.

As principais hipóteses etiológicas correntes são: 1) infecciosa, 2) imunológica, 3) nutricional, 4) droga-induzida, 5) familiar. Há mais evidência para suportar miocardite ou processo auto-imune como causa da miocardiopatia periparto do que outras etiologias propostas.

4.2.4.1 Infecciosa

A relação entre gestação e miocardite é bem estabelecida, mas os resultados de biópsias endomiocárdicas diferem marcadamente entre os estudos (8,8-76%).^{15,47,53,57} Entretanto, significância estatística não foi alcançada em qualquer destes estudos devido a tamanhos amostrais insuficientes. Midei *et al*⁵⁷ encontraram a mais alta incidência de miocardite na miocardiopatia periparto (76%): este grupo incluiu biópsias endomiocárdicas de pacientes com sintomas de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) na época da apresentação e incluiu pacientes com histologia limítrofe para miocardite bem como aqueles com miocardite ativa. Uma revisão retrospectiva mais recente dos espécimes de biópsias endomiocárdicas por Rizeq *et al*,⁴⁷ em pacientes com critérios clínicos para o diagnóstico de miocardiopatia periparto, encontrou uma baixa incidência de miocardite (8,8%). Essa incidência foi comparável àquela encontrada na população-controle pareada por idade e sexo evoluindo para transplante por MDI (9,1%). A razão para a discrepância entre os estudos não é clara. O tempo da biópsia em relação ao início dos sintomas pode ser um fator significativo.^{47,57} Outros fatores incluem as dificuldades inerentes em estabelecer o diagnóstico de miocardite por biópsia endomiocárdica,⁵⁸ a variabilidade na inclusão de pacientes com miocardite limítrofe com aqueles com miocardite histológica como definido pelo critério histológico Dallas, a variabilidade geográfica potencial das populações de pacientes afetados e as altas taxas de falso-negativos resultantes da natureza focal dos infiltrados inflamatórios.¹³

Evidências experimentais demonstram maior suscetibilidade a infecções virais (coxsackievirus e echovirus) e maior concentração viral no miocárdio de ratas prenhas quando comparadas a ratas não-prenhas.⁵⁹ Também há um estudo sugerindo uma associação de miocardiopatia periparto com infecção por chlamydia pneumonia.⁶⁰

Estudos imunológicos em mulheres demonstram atividade celular supressora aumentada durante a gestação,⁶¹ que poderia aumentar a suscetibilidade a infecções virais.^{62,63} Bultmann *et al*⁶⁴ identificaram material genômico viral em biópsia endomiocárdica de pacientes com miocardiopatia periparto; entretanto, a mesma incidência e tipos de positividade viral foram notados em controles. Os achados de Kuhl *et al*⁶⁵ em pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática são mais convincentes: presença de genoma viral na biópsia endomiocárdica, incluindo enterovirus (coxsackievirus), parvovirus B19, adenovirus e herpevirus; e melhora clínica da função sistólica do VE associada com a remoção viral. Assim, biópsia endomiocárdica poderia tornar-se importante na miocardiopatia periparto e na miocardiopatia inexplicada, especialmente em pacientes que não melhoram com tratamento convencional nas primeiras semanas após o diagnóstico.^{66,67}

4.2.4.2 Imunológica

A gestação constitui-se em ambiente único de estresse hemodinâmico, hormônios vasoativos e microquimerismo fetal.⁶⁸ Achados da África do Sul^{20,24} e Haiti^{69,70} suportam a hipótese de ativação imune na patogênese da miocardiopatia periparto. Sliwa *et al*^{20,24} identificaram concentrações plasmáticas aumentadas de fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), proteína-C reativa e Fas/Apo-1 (marcador plasmático de apoptose), em uma grande população de pacientes logo após o diagnóstico de miocardiopatia periparto. Concentrações basais de proteína-C reativa correlacionaram-se positivamente com os diâmetros sistólico e diastólico-final do VE na apresentação, e inversamente com a FE do VE. Fas/Apo-1 foi significativamente maior em pacientes com miocardiopatia periparto que em controles saudáveis, e foi preditor de mortalidade. Concentrações de proteína-C reativa podem variar substancialmente entre diferentes grupos étnicos, e 40% desta variação parece ser geneticamente determinada.⁷¹

Alguns autores sugerem que a miocardiopatia periparto resulta do desenvolvimento de anticorpos que são formados durante o parto: a rápida degeneração do útero causa fragmentação do tropocolágeno, que subsequentemente resulta na liberação de actina, miosina e outros metabólitos. Anticorpos formados contra actina podem ter reação cruzada com o miocárdio e resultar em miocardiopatia.⁷² No entanto, esta teoria não explica a miocardiopatia periparto que se apresenta antes do parto.

Ainda, estudos prévios descrevem quimerismo das células da linhagem hematopoiética do feto para a mãe durante a gestação.² Ansari *et al*⁶⁹ demonstraram, em um pequeno número de pacientes, que a quantidade de DNA cromossômico masculino no plasma materno é significativamente maior em pacientes com miocardiopatia periparto que em controles sem a patologia, em gestantes a termo e na primeira semana pós-parto. Baixas concentrações dessa proteína estranha poderiam contribuir para tolerância do feto durante a gestação e níveis aumentados poderiam teoricamente levar ao início da doença auto-imune, incluindo miocardite auto-imune.

Muitos estudos sugerem que miocardiopatia periparto é uma doença auto-imune facultativa, gestação-associada, que se desenvolve somente no contexto de ambientes genéticos e imunes alterados.^{68,69} Diferentemente de outras doenças auto-imunes, a miocardiopatia periparto é relativamente aguda e órgão-específica. Entretanto, a progressão para doença cardíaca pode depender ultimamente da resposta fisiológica materna para alterar o estresse hemodinâmico da gestação. Warraich *et al*⁷⁰ avaliaram as imunoglobulinas (classe G e subclasses G1, G2 e G3) contra miosina cardíaca em 47 pacientes com miocardiopatia periparto da África do Sul, Moçambique e Haiti. Diferentemente da supra-regulação seletiva das imunoglobulinas da subclasse G3 na MDI, os perfis de imunoglobulina foram similares nas três regiões e estavam marcadamente e não-seletivamente presentes na miocardiopatia periparto.

4.2.4.3 Apoptose

Miócitos cardíacos sofrem apoptose em vários modelos animais de insuficiência cardíaca,^{73,74} e baixas taxas de apoptose também são detectadas em diversas formas de doença cardíaca em humanos,^{75,76} mas a relevância da apoptose para o desenvolvimento e progressão da insuficiência cardíaca ainda está sob julgamento.⁷⁷

Uma alta incidência de mortalidade pós-parto em ratas com STAT 3 (transdutor de sinal e ativador da transcrição tecido-cardíaco-específico 3) foi descrita. As ratas mutantes apresentam-se com sintomas de insuficiência cardíaca, função cardíaca reduzida e apoptose. Dados deste estudo sugerem que a via STAT3 é necessária para proteção do coração contra estresse pós-parto, e que a clivagem da prolactina está envolvida de maneira crucial na patogênese da miocardiopatia periparto.⁷⁸

Ratos transgênicos com superexpressão cardíaco-específica da subunidade- α da Gq, G α q, exibem hipertrofia cardíaca de base e disfunção contrátil.⁷⁹ Quando submetidos à sobrecarga hemodinâmica, esses ratos são particularmente suscetíveis à insuficiência cardíaca.⁸⁰ Em adição, 30-50% das fêmeas desenvolvem insuficiência cardíaca letal no período periparto, acompanhada por apoptose de miócitos cardíacos.⁷⁴

Dados de outro modelo experimental de miocardiopatia periparto sugerem que a inibição farmacológica da apoptose, por um inibidor da caspase (IDN 1965), pode oferecer novas estratégias terapêuticas. A inibição da caspase resultou em redução de 89% na apoptose dos miócitos cardíacos, sendo então o mecanismo mais comum para o salvamento da miocardiopatia periparto G α q.⁸⁰ Adicionalmente, o achado de Fas/Apo-1 aumentado em mulheres com miocardiopatia periparto também proporciona evidência para um papel da apoptose.²⁰

4.2.4.4 Nutrição

A alta prevalência de miocardiopatia periparto na Nigéria se deve a práticas culturais no período pós-parto - nos primeiros 40 dias, as puérperas deitam em camas de lama aquecidas e ingerem *kanwa*, uma forma de sal do lago, o que pode levar à sobrecarga de volume e aumento da incidência de miocardiopatia periparto.⁸²

Alguns estudos encontraram baixos níveis de selênio em pacientes com miocardiopatia periparto, o que poderia aumentar a suscetibilidade a dano por infecção viral ou hipertensão; entretanto, não há evidência de que seja causa ou fator de risco para miocardiopatia periparto.⁸³

4.2.4.5 Droga-induzida

Alguns estudos associam miocardiopatia periparto com uso prolongado de terbutalina (4 de 15 mulheres).⁵² Beta-agonistas podem simplesmente desmascarar doença cardíaca subclínica e não necessariamente induzir miocardiopatia periparto.⁸⁴

4.2.4.6 Familiar

Há algumas descrições de miocardiopatia periparto familiar, sugerindo a possibilidade de alguns destes casos serem na verdade miocardiopatia dilatada familiar desmascarada pela gestação.^{18,19}

Embora várias causas para miocardiopatia periparto tenham sido propostas, nenhuma está claramente identificada. É possível que a etiologia seja multifatorial, e que a pesquisa por uma causa seja dificultada pela raridade dessa condição em países desenvolvidos, pela falta de adesão a critérios diagnósticos e pela heterogeneidade das populações estudadas.

4.2.5 Diagnóstico

O desafio em reconhecer a miocardiopatia periparto resulta das similaridades entre os sintomas do final de gestação normal (tontura, dispnéia, fadiga e edema de membros inferiores) e do início da insuficiência cardíaca congestiva. Não há critério clínico específico para diferenciá-los.

Assim, o diagnóstico de miocardiopatia periparto conta com um alto índice de suspeição em conjunto com o momento de ocorrência dos sintomas em relação à gestação e a identificação ecocardiográfica de nova disfunção sistólica do VE (FE < 45%, EFS < 30%, ou ambos, e diâmetro diastólico final > 2,7 cm/m² área superfície corporal).²

A apresentação clínica de pacientes com miocardiopatia periparto é similar àquela de pacientes com miocardiopatia dilatada de outras etiologias; ou seja, não há padrão clínico que a diferencie de outras manifestações clínicas de disfunção ventricular. A miocardiopatia periparto permanece um diagnóstico de exclusão, distinguido por rápido início, ocorrência no período periparto e melhora significativa em até 50% das mulheres acometidas.^{1,53} Técnicas ecocardiográficas atuais permitem diagnósticos mais acurados pela exclusão de doenças que mimetizam os sintomas e sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva sistólica, tais como hipertensão acelerada, infarto agudo do miocárdio, disfunção diastólica, infecção sistêmica, trombo-embolismo pulmonar ou complicações próprias da gestação tardia (por exemplo, pré-eclâmpsia ou embolia de líquido amniótico).^{5,6}

O eletrocardiograma geralmente demonstra ritmo sinusal normal ou taquicardia sinusal, mas arritmias também podem estar presentes. Hipertrofia do VE, ondas T invertidas, alterações não-específicas de ondas Q e do segmento ST também têm sido descritas.⁸⁵

Desde o seu reconhecimento por Gouley *et al.*,⁴⁴ em 1937, até os dias atuais, a miocardiopatia periparto ainda é considerada uma miocardiopatia de causa desconhecida e, a despeito dos avanços no tratamento da insuficiência cardíaca, uma condição associada com mortalidade significativa. As taxas de mortalidade variam de 9% a 56%, e a maioria das mortes ocorre dentro dos primeiros três meses pós-parto;¹ as principais causas de mortalidade incluem: insuficiência cardíaca refratária, arritmias ou eventos embólicos.

Observações de um estudo realizado no Haiti sugerem que uma forma latente de miocardiopatia periparto sem sintomas clínicos possa existir. Vinte e cinco puérperas saudáveis, sem sinais e sintomas cardiovasculares foram rastreadas por ecocardiografia, sendo que 4 (16%) apresentaram disfunção ventricular esquerda que subsequentemente melhorou ou piorou.³¹ No entanto, no Haiti a incidência de miocardiopatia periparto (1:300 nascidos vivos²⁵) é 10x a ocorrência nos EUA,⁴ e o prognóstico é pior (maior mortalidade e menor taxa de retorno à função ventricular normal) que nos EUA.³¹

4.2.6 Prognóstico

A literatura ainda carece de dados para analisar a história natural da miocardiopatia periparto. Os primeiros estudos foram realizados antes do desenvolvimento da ecocardiografia e, assim, muitas pacientes podem ter sido acometidas por outras doenças cardíacas.

Demakis *et al*¹ descreveram a evolução de pacientes com miocardiopatia periparto observados entre 1947 e 1967. Com o tratamento medicamentoso disponível na época, 52% de 27 pacientes tiveram resolução da cardiomegalia e nenhum paciente morreu de insuficiência cardíaca. Entretanto, dos 13 pacientes que persistiram com cardiomegalia, 85% morreram de insuficiência cardíaca, com uma sobrevivência média de 4,7 anos. Se a miocardiopatia congestiva persistia após 6 meses, comumente era irreversível e associada com pior sobrevida.

O'Connell *et al*⁵³ corroboram estes resultados ao relatar que 50% de 14 pacientes com miocardiopatia periparto tiveram melhora dramática nas primeiras 6 semanas após o diagnóstico e 43% (6 pacientes) morreram.

Nos anos 80, Midei *et al.*,⁵⁷ em estudo com 18 pacientes com miocardiopatia periparto, demonstraram melhor prognóstico (mortalidade de 7%) para a patologia, mesmo levando-se em consideração que 2 pacientes receberam transplante cardíaco e 10 pacientes utilizaram terapia imunossupressiva (estas mostraram um incremento de 17-28% no encurtamento fracional).

Sliwa *et al.*,²⁰ em estudo com 29 pacientes recebendo tratamento medicamentoso para insuficiência cardíaca (digoxina, diuréticos, enalapril, anticoagulante se trombo no VE, carvedilol após a resolução da insuficiência cardíaca franca), encontraram melhora clínica semelhante à de Demakis (52%); 34% dos pacientes mostraram melhora extraordinária na função ventricular esquerda, que foi atribuída ao tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e carvedilol. Neste estudo, a fração de ejeção no momento do diagnóstico foi o preditor mais forte de melhora e a taxa de mortalidade foi 32% em 6 meses.

Em contrapartida, Witlin *et al.*⁷ encontraram um prognóstico mais pobre em 28 pacientes estudados de 1986 a 1994: 93% tiveram miocardiopatia persistente ou progressiva (5 morreram e 3 receberam transplante). Em relação aos estudos prévios, que mostraram prognóstico favorável, os autores acreditam que talvez esses trabalhos tivessem uma porcentagem maior de mulheres com doença leve inicialmente, ou que tivessem pacientes com diagnóstico incorreto, pois o mesmo foi baseado apenas em achados clínicos e radiográficos (Demakis *et al.*¹).

Chapa *et al.*,⁶ de 1988 a 2001, descreveram que 41% de 32 pacientes com miocardiopatia periparto recuperaram a função ventricular e 59% persistiram com disfunção. EFS < 20% e VE diastólico final \geq 6,0 cm na época do diagnóstico foram associados com risco 3x maior de disfunção ventricular persistente, mostrando que a ecocardiografia é ferramenta diagnóstica e prognóstica importante na miocardiopatia periparto.

Comparando sobreviventes com não-sobreviventes de miocardiopatia periparto, segundo O'Connell *et al.*,⁵³ as primeiras têm uma fração de ejeção significativamente maior (22,8% vs 10,6%) e um diâmetro diastólico final do VE significativamente menor (5,8 vs 6,9 cm) na época do diagnóstico, não havendo diferença na pressão arterial pulmonar, na pressão de cunha capilar pulmonar e no índice cardíaco. No entanto, em estudo no Haiti, Fett *et al.*²⁵ não encontraram diferença significativa entre os dois grupos quanto à FE (25% vs 22%), o diâmetro diastólico final (5,8% vs 6,2%) e o EFS (15% vs 16%) na época do diagnóstico.

Embora a miocardiopatia periparto compartilhe muitas características com outras formas de miocardiopatia não-isquêmica, uma distinção importante é que mulheres com

miocardiopatia periparto têm uma taxa mais alta de recuperação espontânea da função ventricular. No entanto, em estudo prospectivo da África do Sul com 100 pacientes, Sliwa *et al*²⁴ encontraram que 15% morreram e somente 23% recuperaram a função ventricular esquerda normal após 6 meses de tratamento, a despeito do tratamento com inibidores da enzima de conversão da angiotensina e β bloqueadores. Fett *et al*,²⁵ em estudo de seguimento a mais longo prazo em pacientes haitianas, encontraram que após 5 anos a taxa de mortalidade foi 15%, e 31,5 % de 92 pacientes normalizaram a função ventricular. Melhora continuada foi observada no segundo e terceiro anos após o diagnóstico, evidenciando que a fase de recuperação não é limitada aos primeiros 6-12 meses.

Acredita-se que os avanços na terapêutica (farmacológica e cirúrgica) da insuficiência cardíaca nas últimas décadas têm melhorado o prognóstico, mesmo em pacientes que permanecem com miocardiopatia dilatada.^{86,87}

Corroborando esta expectativa, Felker *et al*,¹⁵ em seguimento clínico durante 8,6 anos de 42 mulheres com miocardiopatia periparto, mostraram que as 75% que recuperaram a função ventricular não apresentaram nenhuma limitação da capacidade funcional e tiveram boa qualidade de vida.

Entretanto, é oportuno destacar o estudo de Lampert *et al*²⁶ demonstrando que mesmo mulheres com recuperação da miocardiopatia periparto, com tamanho e função do VE normais no repouso, podem ter reserva contrátil diminuída quando colocadas sob estresse hemodinâmico.

Segundo Dorbala *et al*,⁸⁸ a presença de reserva contrátil inotrópica durante ecocardiografia de estresse com dobutamina, em pacientes com miocardiopatia periparto, correlaciona-se com recuperação subsequente da função do VE e confere um prognóstico benigno. A diversidade da evolução da miocardiopatia periparto determina incertezas nas recomendações quanto a futuras gestações.

Vários autores concordam com a boa evolução de gestações subsequentes nas mulheres com miocardiopatia periparto que recuperaram a função ventricular.^{1,23,27,29} No entanto, tais pacientes não ficam isentas de risco aumentado de recorrência da patologia.^{2,7,56} Por outro lado, as gestações futuras não são bem toleradas nas pacientes que não se recuperaram da miocardiopatia, e a função ventricular esquerda deve ser o principal parâmetro para o aconselhamento sobre uma nova gravidez.^{1,7,28}

Em estudo retrospectivo, Elkayam *et al*²⁹ demonstraram que, em mulheres que tiveram miocardiopatia periparto, a gestação subsequente foi associada com diminuição significativa

da função ventricular esquerda resultando em deterioração clínica e até mesmo morte. Sintomas de insuficiência cardíaca ocorreram em 21% das pacientes que iniciaram a gestação subsequente com função sistólica normal e em 44% das que iniciaram a gestação subsequente com disfunção sistólica do VE. Todas as mortes (7% de 44 pacientes) ocorreram neste último grupo. E a recuperação da função sistólica do VE ocorreu mais frequentemente nas mulheres que tinham fração de ejeção > 30% no diagnóstico original da miocardiopatia periparto.

Da mesma maneira, Sliwa *et al*²⁸ demonstraram que, em 5 de 6 pacientes, ocorreu deterioração da função ventricular esquerda no pós-parto de gestação subsequente, acompanhada por aumento das concentrações plasmáticas de fator de necrose tumoral- α (TNF- α).

Em um estudo de 15 pacientes haitianas identificadas prospectivamente com uma gestação subsequente após miocardiopatia periparto, Fett *et al*⁸⁹ identificaram que 7 pacientes toleraram a nova gestação sem piora da insuficiência cardíaca e 8 tiveram recaída. Deste último grupo, somente 1 retornou à função sistólica normal do VE durante dois anos de seguimento após a gestação subsequente. O seguimento no longo prazo permitiu identificar tanto recuperação como deterioração tardias, novamente enfatizando que a recuperação da função cardíaca não é limitada aos primeiros 6-12 meses após o diagnóstico ou recaída.

4.3 DISFUNÇÃO VENTRICULAR ASSINTOMÁTICA

Insuficiência cardíaca congestiva é um distúrbio progressivo que frequentemente inicia com disfunção sistólica do VE e culmina com sintomas de sobrecarga líquida e pobre perfusão de órgãos-alvo.^{90,91} Nos estágios precoces da disfunção sistólica do VE os indivíduos são tipicamente assintomáticos, em parte devido aos mecanismos compensatórios envolvendo o sistema nervoso autonômico, neurohormônios e alterações na estrutura e função cardíacas.⁹¹

Em estudo com 4257 participantes (1860 homens) do *Framingham Study*, com ecocardiografia de rotina, a prevalência de disfunção sistólica do VE assintomática (FE \leq 50% visualmente estimada, sem história de ICC) foi 6,0% em homens e 0,8% em mulheres. A maioria destes indivíduos tinha somente prejuízo sistólico leve (FE 40-50%). A disfunção sistólica assintomática do VE foi associada com um risco elevado de progressão para ICC e morte, independentemente dos fatores de risco cardiovasculares de base, mas foi influenciada pelo grau de disfunção sistólica.⁹²

Mulheres têm baixa prevalência (0,2%-1,1%) de disfunção sistólica assintomática do VE segundo estudos baseados-na-comunidade.⁹³⁻⁹⁵ Quando características clínicas são consideradas, a prevalência é mais alta entre indivíduos com doença coronariana conhecida, com taxa de 4,8%-8,5%.⁹³⁻⁹⁵ Ainda segundo estes estudos, a disfunção sistólica assintomática do VE associa-se com mortalidade cardiovascular aumentada,⁹⁵ mortalidade de todas as causas^{94,95} e eventos cardiovasculares não-fatais, tal como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.^{95,96} No entanto, estes dados foram baseados em pequenos números de eventos, pois o número total de pessoas com disfunção sistólica assintomática do VE encontrado na comunidade também foi pequeno (variando de 20-136).⁹⁴⁻⁹⁶

Finalmente, nas bases de dados consultadas, não há dados disponíveis explorando o desenvolvimento de disfunção ventricular associada ao puerpério, sua incidência e ainda suas potenciais implicações clínicas em seguimento temporal pós-parto.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Através de ecocardiograma, analisar o perfil funcional e estrutural do ventrículo esquerdo dentro de até 72 h após o parto de puérperas sem história prévia compatível com cardiopatia.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar a prevalência de disfunção sistólica assintomática e dilatação do ventrículo esquerdo sem causa aparente, em puérperas de um hospital universitário terciário.
2. Identificar a prevalência de disfunção sistólica clínica do ventrículo esquerdo (miocardiopatia periparto), no mesmo período.
3. Comparar a evolução clínica e ecocardiográfica das pacientes com quadro clínico de miocardiopatia periparto àquelas com achados periparto restritos aos parâmetros ecocardiográficos.

BIBLIOGRAFIA

1. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; 44: 1053-61.
2. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, 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.
3. Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GD, et al. Peripartum heart failure: idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events? *Obstet Gynecol* 1986; 67: 157-67.
4. Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1765-8.
5. Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 311-6.
6. Chapa JB, Heiberger HB, Weinert L, DeCara J, Lang RM, Hibbard JU. Prognostic value of echocardiography in peripartum cardiomyopathy. *Obstet and Gynecol* 2005; 105: 1303-8.
7. Witlin AG, Mabie WC, Sibai BM. Peripartum cardiomyopathy: a longitudinal echocardiographic study. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 117: 1129-32.
8. Witlin AG, Mabie WC, Sibai BM. Peripartum cardiomyopathy: an ominous diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 182-8.
9. Homans DC. Peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1985; 312: 1432-6.
10. Desai D, Moodley J, Naidoo D. Peripartum cardiomyopathy: experience at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa and a review of the literature. *Trop Doct* 1995; 25: 118-23.
11. Lang RM, Lampert MB, Poppas A, Hameed A, Elkayam U. Perinatal cardiomyopathy. In: Elkayam U, Gleicher N, Eds. *Cardiac Problems in Pregnancy*. 3rd ed. New York, NY: Wiley-Liss; 1998: 87-100.
12. Veille JC. Peripartum cardiomyopathies: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 805-18.
13. Abboud J, Murad Y, Chen-Scarabelli C, Saravolatz L, Scarabelli TM. Peripartum cardiomyopathy: A comprehensive review. *Int J Cardiol* 2007; 118: 295-303.

14. Wynne J, Braunwald E. The cardiomyopathies and myocarditides. In: Braunwald E, Ed. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1997: 1404.
15. Felker GM, Jaeger CJ, Klodas E, et al. Myocarditis and long-term survival in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 2000; 140: 785-91.
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: 610-612.
17. Kothari SS. Aetiopathogenesis of peripartum cardiomyopathy: prolactin-selenium interaction? *Int J Cardiol* 1977; 60: 111-114.
18. Massad LS, Reiss CK, Mutch DG, Hasket EJ. Family peripartum cardiomyopathy after molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 886-888.
19. Pearl W. Familial occurrence of peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995; 129: 421-422.
20. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, Candy G, Puren A, Sareli 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.
21. Ro A, Frishman W. Peripartum cardiomyopathy. *Cardiol Rev* 2006; 14: 35-42.
22. Lampert MB, Lang RM. Peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 1995; 130: 860-870.
23. Sutton MS, Cole P, Plappert M, Saltzman D, Goldhaber S. Effects of subsequent pregnancy on left ventricular function in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 1991; 121: 1776-1778.
24. Sliwa K, Förster O, Libhaber E, et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 441-6.
25. Fett JD, Christie LG, Carraway RD, Murphy JG. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Proceed* 2005; 80: 1602-6.
26. Lampert MB, Weinert BS, Hibbard J, Korcarz C, Lindheimer M, Lang RM. Contractile reserve in patients with peripartum cardiomyopathy and recovered left ventricular function. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 189-95.

27. Avila WS, de Carvalho MEC, Tschaen CK, et al. Pregnancy and peripartum cardiomyopathy. A comparative and prospective study. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79: 484-8.
28. Sliwa K, Forster O, Zhanje F, Candy G, Kachope J, Essop R. Subsequent pregnancy in patients with peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1441-3.
29. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1567-71.
30. Ceci O, Berardesca C, Caradonna F, Corsano P, Guglielmi R, Nappi L. Recurrent peripartum cardiomyopathy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76: 29-30.
31. Fett JD, Christie LG, Carraway RD, Sundstrom JB, Ansari AA, Murphy JG. Unrecognized peripartum cardiomyopathy in Haitian women. *Int J Gynecol Obstet* 2005; 90: 161-6.
32. Zakowski MI. Eletrocardiographic changes during cesarean section is cause for concern? *Anesth Analg* 1993; 76: 162-7.
33. Hameed AB. Valvular disease in pregnancy: effects on maternal and fetal outcome. *Circulation* 1999; 100: 1-148.
34. Elkayam U, Gleicher N. Hemodynamic and cardiac function during normal pregnancy and the puerperium. In: Elkayam U, Gleicher N, Eds. *Cardiac Problems in Pregnancy*. 3rd ed. New York, NY: Wiley-Liss; 1998: 3-20.
35. Lee W. Maternal hemodynamic effects of uterine contractions by M-mode and pulsed-Doppler echocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 974-7.
36. Rubler S, Pradoh Kumar MD, Pinto ER. Cardiac size and performance during pregnancy estimated with echocardiography. *Clin Obstet Gynecol* 1977; 40: 534-9.
37. Katz R, Karliner JS, Resnik R. Effects of natural volume overload state (pregnancy) on left ventricular performance in normal human subjects. *Circulation* 1978; 58: 434-41.
38. Laird-Meeter K, Van De Ley G, Bom TH, Wladimiroff JW, Roelandt J. Cardiocirculatory adjustments during pregnancy: an echocardiographic study. *Clin Cardiol* 1979; 2: 328-32.
39. Lopes AC, Sasso WS, Pacheco IP, Mora OA, Simões MJ. Aspectos ultra-estruturais das mitocôndrias da fibra muscular cardíaca de ratas albinas durante a prenhez. *Cienc Cult* 1983; 35: 69-74.

40. Geva T, Mauer MB, Striker L, Kirshon B, Pivarnik JM. Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling. *Am Heart J* 1997; 133: 53-9.
41. Ritchie C. Clinical contribution to the patho-diagnosis and treatment of certain chronic diseases of the heart. *Edinburgh Med J* 1850; 2: 2.
42. Virchow R. *Sitzing der berliner geburtshilflisher, citado por Porak. De l'influence réciproque de la grossesse et des maladies du Coeur*, thesis, Paris, 1880.
43. Porak C. *De l'influence réciproque de la grossesse et des maladies du Coeur*, thesis, Paris, 1880.
44. Gouley BA, McMillan TM, Bellet S. Idiopathic myocardial degeneration associated with pregnancy and especially the puerperium. *Am J Med Sci* 1937; 19: 185-99.
45. Hull E, Hidden E. Postpartal heart failure. *South Med J* 1938; 31: 265-70.
46. Forssell G, Laska J, Olofsson C, Olsson M, Mogensen L. Peripartum cardiomyopathy: three cases. *J Intern Med* 1994; 235: 493-6.
47. Rizeq MN, Rickenbacher PR, Fowler MB, Billingham ME. Incidence of myocarditis in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994; 74: 474-7.
48. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005; 111: 2050-5.
49. Cetta F, Michels VV. The natural history and spectrum of idiopathic dilated cardiomyopathy, including HIV and peripartum cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 1995; 10: 332-8.
50. Ferriere M, Sacrez A, Bouhour JB, et al. La myocardiopathie du peripartum: aspects actuels. Etude multicentrique: 11 observations. *Arch Mal Coeur* 1990; 83: 1563-9.
51. Davidson NM, Perry EHO. Peripartum cardiac failure. *Q J Med* 1978; 47: 431-61.
52. Lampert MB, Hibbard J, Weinert L, et al. Peripartum heart failure associated with prolonged tocolytic therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 493-5.
53. O'Connell JB, Costanzo-Nordin MR, Subramanian R, et al. Peripartum cardiomyopathy: Clinical, hemodynamic, histologic and prognostic characteristics. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 52-6.
54. Maniolo TA, Baughman KL, Rodeheffer R, et al. Prevalence and etiology of idiopathic cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop). *Am J Cardiol* 1992; 69: 1458-66.

55. van Hoeven 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.
56. Heider AL, Kuller JA, Strauss RA, Wells SR. Peripartum cardiomyopathy: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 526-31.
57. Midei MG, DeMent SH, Feldman AM, Hutchins GM, Baughman KL. Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 81: 922-8.
58. Chow LH, Radio SH, Sears TD, McManus BM. Insensitivity of right ventricular endomyocardial biopsy in the diagnosis of myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 915-20.
59. Farber PA, Glasgow LA. Viral myocarditis during pregnancy: encephalomyocarditis virus infection in mice. *Am Heart J* 1970; 80: 96-102.
60. Bachmaier K, Neu N, de la Maza LM, Pal S, Hessel A, Penninger JM. Chlamydia infections and heart disease linked through antigenic mimicry. *Science* 1999; 283: 1335-9.
61. Kovithavongs T, Dossetor JB. Suppressor cells in human pregnancy. *Transplant Proc* 1978; 10: 911-3.
62. Thong YH, Steele RW, Vincent MM, Hensen SA, Bellanti JA. Impaired in vitro cell-mediated immunity to rubella virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1973; 289: 604-6.
63. D’Cruz IA, Balani SG, Iyer LS. Infectious hepatitis and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1968; 31: 449-55.
64. 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.
65. Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005; 112: 1965-70.
66. Ardehali H, Kasper EK, Baughman KL. Diagnostic approach to the patient with cardiomyopathy: whom to biopsy. *Am Heart J* 2005; 149: 7-12.
67. Zimmermann O, Kochs M, Zwaka TP, et al. Myocardial biopsy based classification and treatment in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2005; 104: 92-100.

68. Sundstrom JB, Fett JD, Carraway RD, et al. Is peripartum cardiomyopathy an organ-specific autoimmune disease? *Autoimmun Rev* 2002; 1: 73-7.
69. Ansari AA, Fett JD, Carraway RD, Mayne AE, Onlamoon M, Sundstrom JB. Autoimmune mechanisms as the basis for human peripartum cardiomyopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23: 289-312.
70. Warraich RS, Fett JD, Damasceno A, et al. Impact of pregnancy related heart failure on humoral immunity: clinical relevance of G3-subclass immunoglobulins in peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J* 2005; 150: 263-9.
71. Albert M, Glynn R, Buring J, Ridker PM. C-reactive protein levels among women of various ethnic groups living in the United States (from the women health study). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1238-42.
72. Knobel B, Melamud E, Kishon Y. Peripartum cardiomyopathy. *Isr J Med Sci* 1984; 20: 1984.
73. Liu Y, Cigola E, Cheng W, et al. Myocyte nuclear mitotic division and programmed myocyte cell death characterize the cardiac myopathy induced by rapid ventricular pacing in dogs. *Lab Invest* 1995; 73: 771-87.
74. Adams JW, Sakata Y, Davis MG, et al. Enhanced Gαq signaling: a common pathway mediates cardiac hypertrophy and apoptotic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10140-5.
75. Narula J, Haider N, Virmani R, et al. Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1182-9.
76. Olivetti G, Abbi R, Quaini F, et al. Apoptosis in the failing human heart. *N Engl J Med* 1997; 336: 1131-41.
77. Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Myocyte death, growth, and regeneration in cardiac hypertrophy and failure. *Circ Res* 2003; 92: 139-50.
78. Podewski E, Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Drexler H. Stat 3 protects female hearts from postpartum cardiomyopathy in the mouse: the potential role of prolactin (abstract 2178), European Society of Cardiology Meeting 2004, Munich.
79. D'Angelo DD, Sakata Y, Lorenz JN, et al. Transgenic Gαq overexpression induces cardiac contractile failure in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 8121-6.
80. Sakata Y, Hoit BD, Liggett SB, Walsh RA, Dorn II GW. Decompensation of pressure-overload hypertrophy in Gq-overexpressing mice. *Circulation* 1998; 97: 1488-95.

81. Hayakawa Y, Chandra M, Wenfeng M, et al. Inhibition of cardiac myocyte apoptosis improves cardiac function and abolishes mortality in peripartum cardiomyopathy of Gαq transgenic mice. *Circulation* 2003; 108: 1037-42.
82. Ford L, Abdullahi A, Anjorin FI, et al. The outcome of peripartum cardiac failure in Zaria, Nigeria. *QJM* 1998; 91: 93-103.
83. Fett JD, Ansari AA, Sundstrom JB, et al. Peripartum cardiomyopathy: a selenium disconnection and an autoimmune connection. *Int J Cardiol* 2002; 86: 311-6.
84. Ray P, Murphy GJ, Shutt LE. Recognition and management of maternal cardiac disease in pregnancy. *Br J Anaesth* 2004; 93: 428-39.
85. Brown CS, Bertolet BD. Peripartum cardiomyopathy: a comprehensive review. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 409-14.
86. Carvalho AG, Almeida D, Cohen M, et al. Successful pregnancy, delivery and puerperium in a heart transplant patient with previous peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1992; 13: 1589-91.
87. The SOLVD Investigators. SOLVD treatment study. *Am J Cardiol* 1990; 66: 315-22.
88. Dorbala S, Brozena S, Zeb S, et al. Risk stratification of women with peripartum cardiomyopathy at initial presentation: a dobutamine stress echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 45-8.
89. Fett JD, Christie LG, Murphy JG. Brief Communication: outcomes of subsequent pregnancy after peripartum cardiomyopathy: a case series from Haiti. *Ann Intern Med* 2006; 145: 30-4.
90. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72.
91. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: a combinatorial approach. *Circulation* 1999; 100: 999-1008.
92. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003; 108: 977-82.
93. Davies M, Hobbs F, Davis R, et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 2001; 358: 439-44.
94. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829-33.

95. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2002; 137: 631-9.
96. Lauer MS, Evans JC, Levy D. Prognostic implications of subclinical left ventricular dilatation and systolic dysfunction in men free of overt cardiovascular disease (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1992; 70: 1180-4.

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

**Screening of asymptomatic ventricular dysfunction in puerperal women:
echocardiographic pattern of progression and comparison with cases of myocardopathy**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Graduate Program in Medical Sciences
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

ABSTRACT

Objective: To determine the prevalence of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in puerperium and to compare its progression with that of cases of peripartum cardiomyopathy that occurred in the same study period.

Patients and Methods: Cross-sectional study conducted from September 2002 to April 2005 to determine the prevalence of asymptomatic ventricular dysfunction in early puerperium and the incidence of peripartum cardiomyopathy, and from November 2007 to January 2008 to obtain clinical and echocardiographic follow-up data of the study patients. Echocardiographic parameters of puerperal women with asymptomatic ventricular dysfunction were also compared with those of normal puerperal women. The parameters to define left ventricular systolic dysfunction were end-diastolic diameter ≥ 5.6 cm and/or ejection fraction $< 53.0\%$, or systolic fractional shortening $< 25\%$.

Results: A total of 1182 puerperal women were screened, and 10 cases (0.85%) of asymptomatic ventricular dysfunction were detected. Clinical characteristics, such as ethnicity, body surface, parity, multiple gestations, and tocolytic therapy, were not different from those of the 18 screened women without dysfunction used as controls. The incidence of peripartum cardiomyopathy was 6 cases out of 10866 deliveries (1/1811 live births). After a mean of 4.0 years (2.9-5.2 years), 7 of the 10 patients with asymptomatic dysfunction and 5 of the 6 with clinical cardiomyopathy underwent follow-up echocardiography. A significant increase was found in mean ejection fraction and fractional shortening in the two groups, and function recovery rates were similar in the two groups ($p > 0.05$).

Conclusions: Ventricular dysfunction may occur in the puerperium without clinical signs of heart failure, and the long-term progression of echocardiographic parameters is similar to that found in cases of peripartum cardiomyopathy.

Keywords: Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction; peripartum cardiomyopathy; puerperium.

INTRODUCTION

Peripartum cardiomyopathy is a rare form of heart failure which may occur in the end of gestation or after delivery.^{1,2} Its incidence ranges from 1/3000 to 1/15000 gestations.^{1,2,3,4} Its etiology is unknown, but infectious, autoimmune and genetic factors may be associated with its occurrence.^{5,6,7} In addition to conventional diagnostic criteria of peripartum cardiomyopathy,^{1,2} specific echocardiographic parameters of ventricular systolic dysfunction are used for its definition.⁸

Echocardiography is an important diagnostic and prognostic tool. O'Connell *et al*⁹ reported that patients with peripartum cardiomyopathy who survived had better echocardiographic ventricular function parameters at the time of diagnosis than those that died. Two other studies showed that severe cardiac dysfunction at the time of diagnosis carried a higher risk of persistent disease at follow-up.^{10,11} Also, it is considered that approximately 50% of the cases recover ventricular function within 6 months postpartum,^{1,9,13} though progressive recovery after 6 to 12 months have also been described.¹²

A study conducted in Haiti reported on a silent form of peripartum cardiomyopathy without clinical symptoms.¹⁴ However, it remains undetermined which structural and functional ventricular characteristics of puerperal women may indicate cardiac damage when no clinical signs of peripartum cardiomyopathy are found. Therefore, it is also unknown how peripartum findings, which may indicate some degree of ventricular dysfunction, may progress along time.

This study was conducted to determine the prevalence of asymptomatic systolic dysfunction and left ventricular dilatation without any apparent cause in puerperal women in a tertiary university hospital, and to compare clinical and echocardiographic follow-up data with those found in cases of peripartum cardiomyopathy in the same time period.

PATIENTS AND METHODS

Study sample

This cross-sectional study was conducted from September 2002 to April 2005 to determine the prevalence of asymptomatic ventricular dysfunction in puerperal women. The sample was selected according to the following criterion: the first four women to deliver babies on each day, starting at 8 am from Monday to Friday. At 48-72 hours postpartum, these selected patients underwent a brief echocardiographic screened for left ventricular dysfunction. All screened women also answered a clinical questionnaire about epidemiologic data, such as age, ethnicity, parity, previous diseases, use of medication, family medical history, and symptoms, and underwent a cardiac-focused physical examination. Data from medical charts were also reviewed: gestational age, type of delivery, multiple gestations, tocolytic therapy, and obstetric pathologies.

This study was approved by the Committee on Research and Ethics of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. All patients included in the study signed a free informed consent term.

Examinations

After the screening echocardiogram was performed at the Obstetric Hospitalization Center, the patients that met the predefined criteria of ventricular dysfunction underwent a complete echocardiogram, now performed by an experienced echocardiographer. For each patient with positive screening results, two close puerperal women with negative screening results were selected to undergo a control echocardiogram.

All echocardiograms performed at the Cardiology Service during the study period (September 2002 to April 2005) and all medical records were reviewed to identify the cases of peripartum cardiomyopathy that met the diagnostic clinical and echocardiographic criteria for this condition, according to the consensus established in 2000.² From November 2007 to December 2008, all the patients with positive screening results and with peripartum cardiomyopathy detected during the initial stage of the study were invited to undergo a follow-up clinical examination and complete echocardiographic study.

Screening echocardiogram

The screening echocardiograms were performed by an obstetrician using an Aloka 730 (Tokyo, Japan) system at the Obstetric Hospitalization Center. The obstetrician was trained during three months prior to study initiation to acquire parasternal images by a specialist. Two-dimensional evaluations were used to assess ventricular contractility and to select the best cardiac image for the measurement of ventricular dimensions in M-mode. The parameters that defined left ventricular systolic dysfunction were (1) increased left ventricular diameter (end-diastolic diameter \geq 5.6 cm) and/or (2) evidence of left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction $<$ 53.0% or systolic fractional shortening $<$ 25%). Fractional shortening was calculated as: [(left ventricular end-diastolic diameter – left ventricular end-systolic diameter) \div (left ventricular end-diastolic diameter)] x 100. Ejection fraction was calculated according to the Teicholz method using one-dimensional M-mode images perpendicular to left ventricle, below the plane of the mitral valve on the left parasternal view. The end-diastolic and end-systolic diameters of left ventricle were adjusted to body surface. The echocardiographic criteria used in this study to define ventricular dysfunction are well known and have been partially validated in a population study in Porto Alegre.¹⁵ Screening exclusion criteria were: gestational age $<$ 24 weeks; and preexistent cardiac disease.

Complete echocardiogram

A specialized echocardiographer performed the examination of all patients with positive screening results for ventricular dysfunction up to 72 hours postpartum to confirm systolic dysfunction and to exclude other cardiac diseases. All the control puerperal women also underwent complete echocardiograms. All echocardiograms were performed by the same operator following the guidelines of the American Society of Echocardiography.¹⁶

Statistical analysis

Data were entered into an Excel database and analyzed using the SPSS software. Measures of central tendency were described as means and standard deviations for symmetrically distributed data, and medians for asymmetrical data. To compare clinical characteristics between groups, the chi-square test was used for categorical variables and ANOVA for continuous variables, followed by the Tukey test for multiple comparisons. The Student *t* test for independent samples and repeated-measures ANOVA were used to compare echocardiographic data between groups. The level of significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Asymptomatic ventricular dysfunction screening

During the study, there were 10866 deliveries at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and 1182 puerperal women (10.9%) underwent echocardiographic screening performed by an obstetrician at 48-72 hours postpartum. Their mean age was 26 ± 7 years and their gestational age was 39 ± 3 weeks. Eleven patients were excluded: 3 due to preexistent cardiopathy; 3 because of gestational age < 24 weeks; 2 because of refusal to participate in the study; and 3 due to comorbidities that did not allow them to move to the place where the echocardiography equipment was installed.

Of these 1182 puerperal women, 10 had positive screening results for ventricular dysfunction (8 because of ejection fraction $< 53\%$ or systolic fractional shortening $< 25\%$, and the remained 2 because of end-diastolic diameter ≥ 5.6 cm), with no other explanation for cardiac changes, which resulted in a prevalence of 0.85%. The group of patients with asymptomatic dysfunction was composed of young women (only one patient > 30 years), apparently healthy (except 2 patients who had a history of hypertension), most of them white (60%), low parity (60% parity 1 or 2), not on tocolytic therapy, and only one multiple gestation. Of the 2 patients with hypertension, only one took medication during gestation. Three patients had preeclampsia, 2 of whom had a history of hypertension. The only patient in the group with positive screening results who had a history of asthma and use of salbutamol, did not use this medication during gestation. The other clinical characteristics of this group, as well as the characteristics of the puerperal women in the control group and those who had peripartum cardiomyopathy, are shown in Table 1.

Table 1 - Clinical characteristics of the study population

| | Negative screening n = 1154 | Controls n=18 | Positive screening n=10 | Clinical cases n = 6 | p |
|----------------------|-----------------------------------|------------------|-------------------------------|----------------------------|--------|
| Age (years) | 25.6 ± 6.40 | 27.1 ± 7.8 | 25.0 ± 4.5 | 26.5 ± 7.1 | 0.76 |
| • > 30 years | 289 (25%) | 6 (33.3%) | 1 (10%) | 2 (33.3%) | 0.56 |
| Ethnicity | | | | | |
| • White | 711 (61.6%) | 13 (72.2%) | 6 (60.0%) | 3 (50.0%) | 0.70 |
| • Black | 362 (31.4%) | 5 (27.8%) | 4 (40.0%) | 3 (50.0%) | |
| • Other | 81 (7.0 %) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | |
| Body surface | 1.77 ± 0.2 | 1.72 ± 0.2 | 1.74 ± 0.1 | 1.82 ± 0.1 | 0.51 |
| Parity (n° children) | 2.5 ± 1.6 | 2.6 ± 1.5 | 2.2 ± 1.2 | 2.2 ± 1.0 | 0.91 |
| • One | 406 (35.2%) | 4 (22.2%) | 4 (40.0%) | 1 (16.7%) | 0.33 |
| • Two | 292 (25.3%) | 6 (33.3%) | 2 (20.0%) | 4 (66.7%) | |
| • Multiple | 457 (39.5%) | 8 (44.4%) | 4 (40.0%) | 1 (16.7%) | |
| GA (weeks) | 38.7 ± 2.4 | 38. ± 1.4 | 38.5 ± 2.3 | 35.2± 3.3 | 0.003 |
| Medications | 132 (11.4%) | 2 (11.1%) | 3 (30.0%) | 2 (33.3%) | 0.11 |
| • Methyldopa | 8 (0.7%) | 1 (5.6%) | 0 (10.0%) | 2 (33.3%) | <0.001 |
| • Salbutamol | 29 (2.5%) | 0 (0.0%) | 1 (10.0%) | 0 (0.0%) | 0.41 |
| • ARV drugs | 8 (0.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0.97 |
| Smoking | 428 (37.1%) | 4 (22.2%) | 6 (60.0%) | 2 (33.3%) | 0.26 |
| Dyspnea | 465 (40.3%) | 9 (50.0%) | 7 (50.0%) | 6 (100.0) [†] | <0.001 |
| Alcohol | 30 (2.6 %) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0.82 |
| Hypertension | 71 (6.2 %) | 2(11.1%) | 2 (20.0%) | 2 (33.3%) [†] | 0.012 |
| Preeclampsia | 41 (3.6 %) | 1 (5.6%) | 3 (30.0%) [†] | 3 (50.0%) [†] | <0.001 |
| Multiple gestation | 68 (6.0 %) | 0 (0.0%) | 1 (10.0%) | 1 (16.7%) | 0.45 |
| Tocolytic therapy | 21 (1.8 %) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0.89 |

Data are expressed as mean ± SD

GA - gestational age; ARV – antiretroviral

: value is significant compared with negative screening, controls and positive screening

[†]: value is significant compared with negative screening

Table 2 compares the echocardiographic variables between the 10 patients with positive screening results for left ventricular systolic dysfunction and the 18 control patients in the examination performed by the obstetrician.

Table 2 – Variables of echocardiographic screening performed by obstetrician

| | Controls n = 18 | Positive screening n = 10 | P |
|--------------------------------|--------------------|---------------------------------|---------|
| HR (beat/min) | 77,8 ± 9,1 | 77,6 ± 7,1 | 0,958 |
| LVEDD (cm) | 4,8 ± 0,3 | 5,3 ± 0,7 | 0,046 |
| LVESD (cm) | 3,0 ± 0,3 | 3,9 ± 0,6 | = 0,001 |
| Fractional shortening (%) | 36,1 ± 2,8 | 25,3 ± 5,4 | < 0,001 |
| Ejection Fraction (%) | 0,74 ± 0,03 | 0,56 ± 0,08 | < 0,001 |
| IV septum (cm) | 0,9 ± 0,1 | 1,0 ± 0,1 | 0,010 |
| Posterior wall (cm) | 0,8 ± 0,1 | 1,0 ± 0,2 | 0,024 |
| LVEDD/ BS (cm/m ²) | 2,7 ± 0,2 | 3,1 ± 0,3 | = 0,001 |
| LVESD/ BS (cm/m ²) | 1,7 ± 0,1 | 2,3 ± 0,1 | < 0,001 |

Data are expressed as mean ± SD

HR – heart rate; LVEDD – left ventricular end-diastolic diameter; LVESD – left ventricular end-systolic diameter; IV – Interventricular; BS – body surface area

Peripartum cardiomyopathy

There were 10866 deliveries during the study, and 6 patients were identified as new cases of peripartum cardiomyopathy (0.06% or 1 case for 1811 live births). In the peripartum cardiomyopathy group, 2 patients had a history of hypertension and used methyldopa during gestation; 3 other patients had preeclampsia (2 mild and 1 severe). The diagnosis of peripartum cardiomyopathy was made before delivery for 2 patients and in the puerperium for 4 patients.

Analysis of complete echocardiogram

Ventricular dysfunction was confirmed on the complete echocardiograms performed by a specialist for all patients that had positive screening results. The comparison of echocardiographic findings obtained by the screening obstetrician and by the echocardiographer did not reveal any statistic differences in ventricular end-diastolic diameter ($5.3 \pm 0,7$ vs. $5.3 \pm 0,8$ cm; $p= 0,72$), ejection fraction ($0.56 \pm 0,09$ vs. $0.51 \pm 0,06$; $p= 0,14$) or systolic fractional shortening ($25.3 \pm 5,4$ vs. $24.3 \pm 3,6$; $p= 0,52$).

Table 3 shows that the 3 groups (control, positive screening results for ventricular dysfunction, and peripartum cardiomyopathy) had significantly different ventricular function findings. Those with positive screening results had confirmation of ventricular dysfunction when compared with patients in the control group, but the severity of their condition was less pronounced than that found in the group of clinical cases. Data shown on Table 3 were obtained by the echocardiography specialist.

Table 3 - Echocardiographic findings of patients in the control group, with positive screening results for asymptomatic ventricular dysfunction, and with peripartum cardiomyopathy cases.

| | Controls (n= 18) | Positive screening (n=10) | Clinical cases (n= 6) | P |
|--------------------------------|------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------|
| LVEDD (cm) | 4.8 ± 0.3 | 5.3 ± 0.8 [‡] | 6.2 ± 0.5 [†] | <0.001 |
| LVESD (cm) | 3.1 ± 0.3 | 4.0 ± 0.6 [‡] | 5.4 ± 0.7 [†] | <0.001 |
| Fractional shortening (%) | 34.2 ± 2.7 | 24.3 ± 3.6 [‡] | 14.3 ± 5.2 [†] | <0.001 |
| Ejection fraction (%) | 0.69 ± 0.05 | 0.51 ± 0.06 [‡] | 0.36 ± 0.11 [†] | <0.001 |
| IV septum (cm) | 0.9 ± 0.1 [◆] | 1.0 ± 0.1 | 1.1 ± 0.1 | <0.001 |
| Posterior wall (cm) | 0.9 ± 0.1 | 1.0 ± 0.2 | 1.0 ± 0.2 | 0.035 |
| LVEDD/ BS (cm/m ²) | 2.7 ± 0.2 | 3.1 ± 0.3 [‡] | 3.4 ± 0.3 [†] | <0.001 |
| LVESD/ BS (cm/m ²) | 1.8 ± 0.1 | 2.3 ± 0.3 [‡] | 2.9 ± 0.4 [†] | <0.001 |
| Left atrium (cm) | 3.3 ± 0.4 [◆] | 3.9 ± 0.5 | 4.3 ± 0.6 | <0.001 |

Data are expressed as mean ± SD

LVEDD – left ventricular end-diastolic diameter; LVESD – left ventricular end-systolic diameter;

IV – Interventricular; BS – body surface area

[†]: indicates significantly difference compared with positive screening and controls

[‡]: indicates significantly difference compared with clinical cases and controls

[◆]: indicates significantly difference compared with positive screening and clinical cases

: ANOVA revealed a significant p value in the comparison of the 3 groups, but the Tukey test for multiple comparisons did not detect any differences between control and clinical cases.

Follow-up of patients with ventricular dysfunction or peripartum cardiomyopathy

Of the 10 patients with positive screening results for asymptomatic ventricular dysfunction, 7 underwent follow-up echocardiographic examination after a mean of 54.7 months (2.9-5.2 years); of the 6 patients with peripartum cardiomyopathy, 5 underwent follow-up examination after a mean of 52.4 months (3.4-4.5 years).

Follow-up echocardiograms revealed that, of the 7 patients with asymptomatic dysfunction, 4 (57%) recovered normal ventricular function, but 3 (43%) still had ventricular dysfunction. Of the 5 patients with peripartum cardiomyopathy, 2 (40%) had a normal ventricular function, 2 (40%) still had severe ventricular dysfunction (end-diastolic diameter > 6.0 cm, ejection fraction < 40% and systolic fractional shortening < 20%), and 1 (20%) recovered but her left ventricle remained enlarged. (Figures 1 and 2)

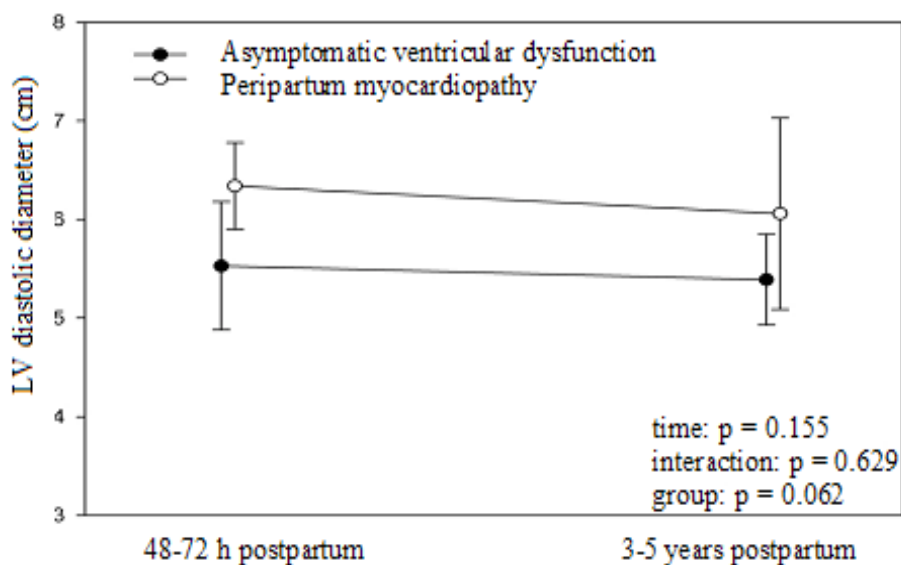


Figure 1 - Comparison of mean left ventricular end-diastolic diameter of patients with positive screening results vs. patients with peripartum cardiomyopathy at follow-up

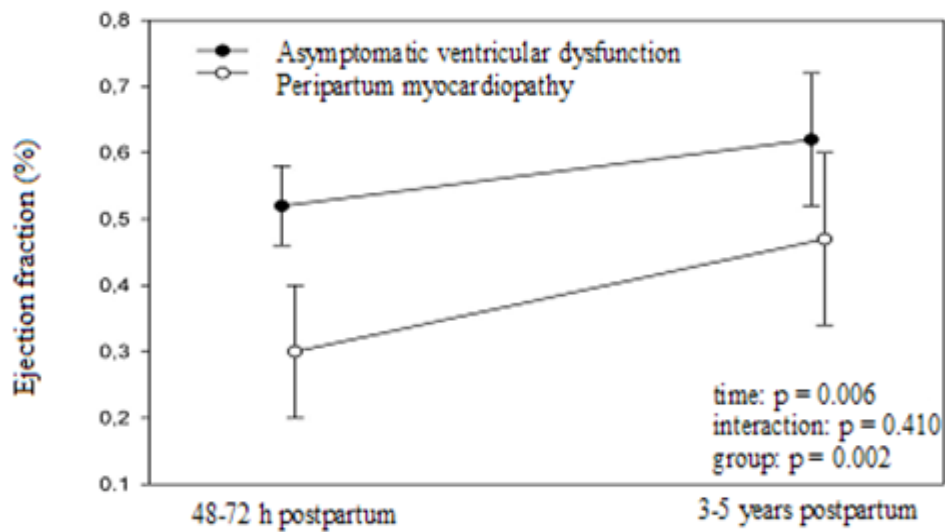


Figure 2 - Comparison of mean ejection fraction of patients with positive screening results vs. patients with peripartum cardiomyopathy at follow-up

The analysis of the NYHA functional classification at the time of follow-up echocardiograms showed that, of the 7 patients with asymptomatic ventricular dysfunction in puerperium, 3 (43%) were functional class II, and the other 4 (57%), class I. Three (43%) patients had been using medication for heart failure since screening, and none had signs of congestion. Of the 5 patients with peripartum cardiomyopathy, 2 (40%) moved from class III to class II, 2 (40%) remained class II, and 1 moved from class II to class I. All patients continued using medication for heart failure, and 2 patients still had signs of congestion. One patient had a stroke and became hemiplegic. No deaths or need for heart transplantations were found at follow-up.

One of the patients with asymptomatic ventricular dysfunction became pregnant 2 years after screening and her condition evolved to peripartum cardiomyopathy with deterioration of clinical and echocardiographic findings.

DISCUSSION

The progression of peripartum cardiomyopathy was described in cohort studies that followed up patients with clear signs and symptoms of this condition.^{1,9-12,17-21} However, the occurrence of asymptomatic ventricular dysfunction associated with puerperium remains relatively understudied. In this study, echocardiography was used to prospectively screen over 1000 patients in up to 72 hours postpartum to collect data on their ventricular dimension and function. Findings were compared with those of a control group, who also underwent screening, and contemporary cases of patients with peripartum cardiomyopathy. Ten cases of asymptomatic ventricular dysfunction were found in the group of puerperal women that underwent screening, which indicates a prevalence of 0.85% (1 case for each 118 patients screened).

In a similar study, conducted in a Haitian community by Fett *et al*,¹⁴ 25 apparently healthy puerperal women were screened using echocardiography, and 6 patients (25%) had ventricular dysfunction according to the criteria for peripartum cardiomyopathy. Those authors used echocardiographic criteria that reflected greater cardiac involvement and found a proportion that was many times greater than the one found in our study, in which echocardiographic criteria used normalcy population measures.¹⁵ Such results indicate that the epidemiology of this condition in the Haitian region where their study was conducted was substantially different from that found in the rest of the world. Moreover, the interval between delivery and the first echocardiogram in their study was 1 to 180 days,¹⁴ which may explain the differences in a time progression from our study, in which screening was conducted within 72 hours postpartum. The Haitian results may reflect genetic or environmental peculiarities, which might explain a prevalence rate that was completely different from those found in studies of peripartum cardiomyopathy in other parts of the world.^{2,3,4,22} The high prevalence of asymptomatic ventricular dysfunction found in the study conducted by Fett¹⁴ is in agreement with the high incidence of clinical cardiomyopathy found in Haiti (1:299 live births),^{23,24} which is 10 times greater than the one found in the US (1:2289⁴ to 1:4000 live births²). In our study, a much larger number of puerperal women were examined, but we found an apparently low number of positive screening results, whereas the incidence of peripartum cardiomyopathy was 1:1811 live births. The relatively high incidence of peripartum cardiomyopathy in our hospital may be assigned, in part, to the fact that it is a reference center for tertiary healthcare.

Our study evaluated the progression of ventricular dysfunction both in patients with positive screening results for ventricular dysfunction and in those with peripartum cardiomyopathy. The profile of peripartum ventricular dysfunction progression is not well known because not enough large cross-sectional peripartum screening studies have been conducted. Of all women diagnosed with peripartum cardiomyopathy, about 20% die or survive only due to heart transplantation, and most recover either partially or completely.⁵ In our study, the echocardiograms obtained for 7 of the 10 patients with positive screening results for ventricular dysfunction and for patients diagnosed with peripartum cardiomyopathy showed that both groups behaved similarly, and echocardiographic parameters of ventricular function, particularly ejection fraction and systolic fractional shortening, improved in 50-60% of the patients. In the Haitian study, a follow-up echocardiogram was obtained for 4 of the 6 patients with initial positive screening results, and showed that cardiac function improved partially for 2 patients, was fully recovered for 1 patient, and deteriorated after a subsequent gestation for the other patient.¹⁴ Together, their findings and our data, particularly the fact that one of our patients with asymptomatic ventricular dysfunction also developed peripartum cardiomyopathy at the time of a subsequent gestation, support the concept that these two conditions may be, in fact, different phases of the same disease. Lampert *et al*²⁵ showed that even patients who recovered left ventricular function after a diagnosis of peripartum cardiomyopathy still showed a decrease in left ventricular contractility when subjected to stress tests with dobutamine.

The most frequent risk factors associated with the development of peripartum cardiomyopathy are still unclear, but age, black ethnicity, multiparity, hypertension, preeclampsia, multiple gestation and tocolytic therapy seem to be predisposing or predictive factors.^{1,3,11,26-28} In this study, such factors were also recorded, but their analysis did not reveal any pattern clearly associated with the clinical cases of peripartum cardiomyopathy or positive screening results, except for hypertension. The incidence of gestational hypertension in patients with asymptomatic dysfunction or peripartum cardiomyopathy was statistically greater than that found for all puerperal women, and also greater than the 7-10% rate of gestational hypertensive disorders reported for pregnant women in general in other studies.^{29,30} This finding confirms other studies with women with peripartum cardiomyopathy, which reported that 22% of the patients had preeclampsia,^{1,31} and 68% had chronic hypertension or preeclampsia.¹¹ This association may suggest hypertension as a possible cause of heart failure of patients with peripartum cardiomyopathy. However, cardiovascular

complications are not frequent in patients with hypertension resulting from the coarctation of the aorta during gestation.³² Moreover, studies with women that had preeclampsia showed that the myocardial contractility is preserved.³³⁻³⁶ Otherwise we found wall thickening, which may be associated with hypertension, in puerperal women with asymptomatic dysfunction and in those with peripartum cardiomyopathy.

One of the limitations of this study was the use of a convenience sample because only 10.9% of all women who delivered babies during the study were screened. Despite this limitation, this study is, to our knowledge, the largest to use echocardiographic screening in the early puerperium. Another limitation was the fact that we did not obtain follow-up echocardiograms for 100% of the cases, and results of disease progression might have been different if all cases had been followed up.

In conclusion, our study described the occurrence of asymptomatic ventricular dysfunction in previously healthy puerperal women. A predominant pattern of ventricular recovery was found, similar to the pattern observed for puerperal women that had a clinical diagnosis of peripartum cardiomyopathy. Our data suggest that the spectrum of heart damage in puerperium is broad. Strategies to detect it at the asymptomatic dysfunction stage may help to establish early treatment and to prevent ventricular dysfunction progression. These patients should also receive adequate counseling about future gestations.

REFERENCES

1. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; 44: 1053-61.
2. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, 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.
3. Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GD, Anderson PL, Lucas ML, Armstrong KF. Peripartum heart failure: idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events? *Obstet Gynecol* 1986; 67: 157-67.
4. Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1765-8.
5. Abboud J, Murad Y, Chen-Scarabelli C, Saravolatz L, Scarabelli TM. Peripartum cardiomyopathy: A comprehensive review. *Int J Cardiol* 2007; 118: 295-303.
6. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, Candy G, Puren A, Sareli 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.
7. Ro A, Frishman W. Peripartum cardiomyopathy. *Cardiol Rev* 2006; 14: 35-42.
8. Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 311-6.
9. O'Connell JB, Costanzo-Nordin MR, Subramanian R, et al. Peripartum cardiomyopathy: Clinical, hemodynamic, histologic and prognostic characteristics. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 52-6.
10. Chapa JB, Heiberger HB, Weinert L, DeCara J, Lang RM, Hibbard JU. Prognostic value of echocardiography in peripartum cardiomyopathy. *Obstet and Gynecol* 2005; 105: 1303-8.
11. Witlin AG, Mable WC, Sibai BM. Peripartum cardiomyopathy: an ominous diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 182-8.
12. Fett JD, Christie LG, Murphy JG. Brief Communication: outcomes of subsequent pregnancy after peripartum cardiomyopathy: a case series from Haiti. *Ann Intern Med* 2006; 145: 30-4.

13. Veille J, Zaccaro D. Peripartum cardiomyopathy: summary of international survey on peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 315-9.
14. Fett JD, Christie LG, Carraway RD, Sundstrom JB, Ansari AA, Murphy JG. Unrecognized peripartum cardiomyopathy in Haitian women. *Int J Gynecol Obstet* 2005; 90: 161-6.
15. Schwartzman PR, Fuchs FD, Mello AG, Coli M, Schwartzman M, Moreira LB. Valores normais de medidas ecocardiográficas. Um estudo de base populacional. *Arq Bras Cardiol* 2000; 75: 107-10.
16. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
17. Ford RF, Barton JR, O'Brien J, Hollingsworth PW. Demographics, management, and outcome of peripartum cardiomyopathy in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1036-8.
18. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1567-71.
19. Avila WS, de Carvalho MEC, Tschaen CK, et al. Pregnancy and peripartum cardiomyopathy. A comparative and prospective study. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79: 484-8.
20. Amos AM, Jaber WA, Russell SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J* 2006; 152: 509-13.
21. Sliwa K, Förster O, Libhaber E, et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 441-6.
22. Ferriere M, Sacrez A, Bouhour JB, et al. La myocardiopathie du peripartum: aspects actuels. Etude multicentrique: 11 observations. *Arch Mal Coeur* 1990; 83: 1563-9.
23. Fett JD, Carraway RD, Dowell DL, King ME, Pierre R. Peripartum cardiomyopathy in the Hospital Albert Schweitzer District of Haiti. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1005-10.

24. Fett JD, Christie LG, Carraway RD, Murphy JG. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Proceed* 2005; 80: 1602-6.
25. Lampert MB, Weinert BS, Hibbard J, Korcarz C, Lindheimer M, Lang RM. Contractile reserve in patients with peripartum cardiomyopathy and recovered left ventricular function. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 189-95.
26. Homans DC. Peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1985; 312: 1432-6.
27. Desai D, Moodley J, Naidoo D. Peripartum cardiomyopathy: experience at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa and a review of the literature. *Trop Doct* 1995; 25: 118-23.
28. Lampert MB, Hibbard J, Weinert L, et al. Peripartum heart failure associated with prolonged tocolytic therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 493-5.
29. Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: 269-81.
30. Chari RS, Frangieh AY, Sibai BM. Hypertension during pregnancy: diagnosis, pathophysiology and management. In: Elkayam U, Gleicher N, Eds. *Cardiac Problems in Pregnancy*. 3rd ed. New York, NY: Wiley-Liss; 1998: 257-73.
31. Lang RM, Lampert MB, Poppas A, Hameed A, Elkayam U. Perinatal cardiomyopathy. In: Elkayam U, Gleicher N, Eds. *Cardiac Problems in Pregnancy*. 3rd ed. New York, NY: Wiley-Liss; 1998: 87-100.
32. Beauchesne LM, Connelly HM, Ammash NM, Warnes CA. Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1728-33.
33. Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: 627-33.
34. Lang RM, Pridjian G, Feldman T, Neumann A, Lindheimer M, Borow KM. Left ventricular mechanics in preeclampsia. *Am Heart J* 1991; 121: 1768-75.
35. Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, et al. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. Role of arterial compliance and pulsatile arterial load. *Circulation* 1997; 95: 2407-15.
36. Hibbard JU, Shroff SG, Lang RM. Cardiovascular changes in preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004; 24: 580-7.

ARTIGO ORIGINAL EM PORTUGUÊS

**Rastreamento de disfunção ventricular assintomática em puérperas:
padrão ecocardiográfico evolutivo e comparativo
a casos de miocardiopatia periparto**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

RESUMO

Objetivos: Determinar a prevalência de disfunção sistólica assintomática do ventrículo esquerdo no puerpério e comparar sua evolução com os casos de miocardiopatia periparto ocorridos no mesmo período.

Pacientes e Métodos Estudo transversal, entre setembro de 2002 e abril de 2005, para determinar a prevalência de disfunção ventricular assintomática no puerpério imediato e a incidência de miocardiopatia periparto no mesmo período, e entre novembro de 2007 e janeiro de 2008 para verificar a evolução clínica e ecocardiográfica destas pacientes. Os parâmetros ecocardiográficos das puérperas com disfunção ventricular assintomática também foram comparados com os de puérperas normais. Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo foi definida como diâmetro diastólico final $\geq 5,6$ cm e/ou fração de ejeção $< 53,0\%$, ou encurtamento fracional sistólico $< 25\%$.

Resultados: Foram rastreadas 1182 puérperas, sendo detectados 10 casos (0,85%) de disfunção ventricular assintomática, cujas características clínicas, como raça, superfície corporal, paridade, gemelaridade e uso de tocolíticos, não foram diferentes quando comparadas com 18 controles rastreados sem disfunção. A incidência de miocardiopatia periparto no período foi de 6 casos em 10866 partos (1/1811 partos de nascidos vivos). Após uma média de 4,0 anos (2,9-5,2 anos), 7 dos 10 casos de disfunção assintomática e 5 dos 6 casos de miocardiopatia clínica realizaram nova ecocardiografia, verificando-se significativo aumento da fração de ejeção e do encurtamento fracional médios nos dois grupos, sendo que a parcela de recuperação da função foi semelhante nos grupos (p interação $> 0,05$).

Conclusões: Ocorre disfunção ventricular no puerpério sem os achados clínicos de insuficiência cardíaca cujos parâmetros ecocardiográficos evoluem de maneira semelhante aqueles de pacientes com miocardiopatia periparto ao longo do tempo.

Palavras-chave: Disfunção sistólica assintomática do ventrículo esquerdo; miocardiopatia periparto; puerpério.

INTRODUÇÃO

Miocardiopatia periparto é uma forma rara de insuficiência cardíaca que ocorre no final da gestação ou no período pós-parto.^{1,2} Sua incidência estimada varia de 1/3000 a 1/15000 gestações.^{1,2,3,4} A etiologia é desconhecida, mas acredita-se que fatores infecciosos, auto-ímmunes e genéticos possam estar relacionados.^{5,6,7} Parâmetros ecocardiográficos específicos de disfunção ventricular sistólica⁸ foram adicionados aos critérios diagnósticos tradicionais de miocardiopatia periparto para tornar sua definição mais objetiva.^{1,2}

Além de ser útil para o diagnóstico, a ecocardiografia também constitui importante ferramenta prognóstica. O'Connell *et al*⁹ descreveram que sobreviventes de miocardiopatia periparto apresentam melhor função ventricular ecocardiográfica na época do diagnóstico quando comparados com os não-sobreviventes. Outros dois estudos mostram que disfunção cardíaca severa presente no diagnóstico têm maior risco de se tornar persistente no seguimento.^{10,11} Aproximadamente 50% dos pacientes com miocardiopatia periparto retorna à função ventricular de base dentro de 6 meses pós-parto.^{1,9,13} Entretanto, há evidência de que a fase de recuperação continua além dos primeiros 6-12 meses.¹²

Além disso, um estudo realizado no Haiti demonstra que uma forma silente de miocardiopatia periparto sem sintomas clínicos pode existir.¹⁴ No entanto, até o momento, não há dados disponíveis sobre o comportamento estrutural e funcional ventricular em puérperas que possam eventualmente caracterizar algum dano ao coração, ainda que não acompanhado de quadro clínico sugestivo de miocardiopatia periparto. Por conseguinte, também permanece inexplorado o perfil evolutivo temporal decorrente de eventuais achados periparto que indiquem algum grau de disfunção ventricular.

Neste estudo, objetivou-se identificar a prevalência de disfunção sistólica assintomática e dilatação do ventrículo esquerdo sem causa aparente, em puérperas de um hospital universitário terciário e comparar a evolução clínica e ecocardiográfica destas pacientes com os casos de miocardiopatia periparto ocorridos no mesmo período.

PACIENTES E MÉTODOS

Amostra estudada

Entre setembro de 2002 e abril de 2005, foi realizado um estudo transversal para determinar a prevalência de disfunção ventricular assintomática no puerpério. A amostragem selecionou as puérperas dos primeiros quatro partos realizados todos os dias, a partir das 08:00 h, de segunda à sexta-feira. No período de 48-72 horas pós-parto, as pacientes selecionadas foram rastreadas para disfunção ventricular esquerda através de um exame sumário com ecocardiógrafo. Todas as puérperas submetidas ao rastreamento também responderam um questionário clínico incluindo dados epidemiológicos como idade, raça, paridade, patologias prévias, uso de medicações, história familiar e sintomas e foram submetidas a exame físico focado no sistema cardiovascular. Também foram revisados dados de prontuário sobre a idade gestacional, a via de parto, presença de gemelaridade, uso de terapia tocolítica e patologias obstétricas.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todas as pacientes incluídas no estudo assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Logística do estudo

Após a realização do ecocardiograma de rastreamento, no Centro de Internação Obstétrica por obstetra treinado, quando os casos indicavam a presença dos critérios pré-definidos de disfunção ventricular, a paciente era submetida a novo ecocardiograma, agora realizado por ecocardiografista experiente. Para cada caso positivo de rastreamento, duas próximas puérperas com rastreamento negativo eram selecionadas para realização de ecocardiograma controle.

Os registros de todas as ecocardiografias realizadas no Serviço de Cardiologia durante o período do estudo e os respectivos prontuários destas pacientes foram revisados para identificar os casos de miocardiopatia periparto ocorridos na mesma época (setembro de 2002 – abril de 2005) e que preencheram os critérios clínicos e ecocardiográficos diagnósticos da patologia, conforme estabelecidos pelo consenso realizado em 2000.² Entre novembro de 2007 e janeiro de 2008, todos os rastreamentos positivos e os casos de miocardiopatia periparto detectados durante o período do estudo foram convidados a realizar novo exame clínico e ecocardiográfico completo para fins de seguimento.

Ecocardiograma de rastreamento

Realizado por um médico obstetra, utilizando um aparelho Aloka 730 (Tóquio, Japão), nas dependências do Centro de Internação Obstrétrica. O obstetra recebeu treinamento específico, durante três meses antes do início do estudo, com especialista, para aquisição de imagens para-esternais. Através de avaliação bidimensional, foi verificada a contratilidade ventricular e selecionada a melhor imagem cardíaca para mensuração das dimensões ventriculares realizada em modo-M. Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo foi definida como (1) aumento do diâmetro ventricular esquerdo (dimensão diastólica final $\geq 5,6$ cm) e/ou (2) evidência de disfunção sistólica ventricular esquerda (fração de ejeção $< 53,0\%$ ou encurtamento fracional sistólico $< 25\%$). O encurtamento fracional foi calculado como: $[(\text{diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo} - \text{diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo}) \div (\text{diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo})] \times 100$. A fração de ejeção foi calculada pelo método de Teicholz, utilizando imagens unidimensionais de modo M, perpendiculares ao ventrículo esquerdo, abaixo do plano da válvula mitral, na projeção paraesternal esquerda. Os diâmetros do ventrículo esquerdo no final da sístole e da diástole foram corrigidos pela superfície corporal. Os critérios ecocardiográficos utilizados no presente estudo para caracterizar disfunção ventricular são amplamente difundidos e estão parcialmente validados em estudo de base populacional realizado na região de Porto Alegre.¹⁵ Foram considerados critérios de exclusão do rastreamento: idade gestacional < 24 semanas e doença cardíaca pré-existente.

Ecocardiograma completo

Realizado por ecocardiografista especialista, em todas as pacientes com rastreamento positivo para disfunção ventricular, ainda no período de 72 horas pós-parto, para confirmar ou não a disfunção sistólica e excluir outras patologias cardíacas. Todas as puérperas-controles também foram submetidas ao ecocardiograma completo. Os exames foram realizados por um único operador de acordo com as normas técnicas da *American Society of Echocardiography Guidelines*.¹⁶

Análise estatística

Os dados foram digitados no banco de dados do programa Excel, sendo analisados posteriormente pelo programa SPSS. Para descrever as medidas de tendência central foram utilizados a média e o desvio-padrão, para dados de distribuição simétrica, e a mediana, para

dados de distribuição assimétrica. Para comparação das características clínicas entre os grupos foram utilizados teste χ^2 , para variáveis categóricas, e ANOVA, para variáveis contínuas, seguido de Tukey, para as comparações múltiplas. Para comparação dos dados ecocardiográficos entre os grupos foram utilizados teste t de Student para amostras independentes, e análise de variância para medidas repetidas. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

RESULTADOS

Rastreamento de disfunção ventricular assintomática

Dos 10866 partos realizados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante o período do estudo, 1182 puérperas (10,9%), com idade média de 26 ± 7 anos e idade gestacional de 39 ± 3 semanas, foram submetidas a rastreamento ecocardiográfico com médico obstetra nas 48-72 h de internação pós-parto. Um total de 11 pacientes foram excluídas do rastreamento, sendo 3 por cardiopatia pré-existente, outras 3 por idade gestacional < 24 semanas, 2 por não aceitarem participar do estudo e 3 por co-morbidades que não permitiram seu deslocamento até o local do exame.

Destas 1182 puérperas, foram identificadas 10 pacientes com rastreamento positivo para disfunção ventricular (sendo que 8 pacientes tinham FE $< 53\%$ ou EFS $< 25\%$, e as outras 2 VE $\geq 5,6$ cm), sem nenhuma outra justificativa para tal alteração, provindo uma prevalência de 0,85%. Este grupo com disfunção assintomática era constituído por mulheres jovens (apenas 1 paciente > 30 anos), aparentemente saudáveis (exceto por 2 pacientes com história de hipertensão arterial sistêmica) (HAS), de raça predominantemente branca (60%), de baixa paridade (60% primíparas ou secundíparas), que não fizeram uso de tocolíticos, sendo apenas 1 paciente com gestação gemelar. Das 2 pacientes com história de HAS, apenas 1 usou medicação durante a gestação. Três pacientes desenvolveram pré-eclâmpsia (2 delas tinham história de HAS). A única paciente do rastreamento positivo com história de asma e uso de salbutamol, não o fez durante a gestação. As demais características clínicas deste grupo, bem como as características das puérperas-controles e dos casos de miocardiopatia periparto encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 – Características clínicas da população em estudo

| | Rastreamentos Negativos n=1154 | Controles n=18 | Rastreamentos Positivos n=10 | Casos clínicos n=6 | p |
|-------------------------------|--------------------------------------|-------------------|------------------------------------|--------------------------|--------|
| Idade (anos) | 25.6 ± 6.40 | 27.1 ± 7.8 | 25.0 ± 4.5 | 26.5 ± 7.1 | 0.76 |
| • > 30 anos | 289 (25%) | 6 (33.3%) | 1 (10%) | 2 (33.3%) | 0.56 |
| Raça | | | | | |
| • Brancos | 711 (61.6%) | 13 (72.2%) | 6 (60.0%) | 3 (50%) | 0.70 |
| • Negros | 362 (31.4%) | 5 (27.8%) | 4 (40%) | 3 (50%) | |
| • Outros | 81 (7.0 %) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | |
| Superfície corporal | 1.77 ± 0.2 | 1.72 ± 0.2 | 1.74 ± 0.1 | 1.82 ± 0.1 | 0.51 |
| Paridade (nº filhos) | 2.5 ± 1.6 | 2.6 ± 1.5 | 2.2 ± 1.2 | 2.2 ± 1.0 | 0.91 |
| • Primípara | 406 (35.2%) | 4 (22.2%) | 4 (40.0%) | 1 (16.7%) | 0.33 |
| • Secundípara | 292 (25.3%) | 6 (33.3%) | 2 (20.0%) | 4 (66.7%) | |
| • Multípara | 457 (39.5%) | 8 (44.4%) | 4 (40.0%) | 1 (16.7%) | |
| IG (sem) | 38.7 ± 2.4 | 38. ± 1.4 | 38.5 ± 2.3 | 35.2 ± 3.3 | 0.003 |
| Medicações mais utilizadas | 132 (11.4%) | 2 (11.1%) | 3 (30.0%) | 2 (33.3%) | 0.11 |
| • Metildopa | 8 (0.7%) | 1 (5.6%) | 0 (10.0%) | 2 (33.3%) | <0.001 |
| • Salbutamol | 29 (2.5%) | 0 (0.0%) | 1 (10.0%) | 0 (0.0%) | 0.41 |
| • ARV | 8 (0.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0(0.0%) | 0.97 |
| Dispnéia | 465 (40.3%) | 9 (50.0%) | 7 (50.0%) | 6(100.0) [†] | <0.001 |
| Tabagismo | 428 (37.1%) | 4 (22.2%) | 6 (60.0%) | 2 (33.3%) | 0.26 |
| Álcool | 30 (2.6%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0.0%) | 0.82 |
| HAS | 71 (6.2%) | 2 (11.1%) | 2 (20.0%) | 2(33.3%) [†] | 0.012 |
| Pré-eclâmpsia | 41 (3.6%) | 1 (5.6%) | 3 (30.0%) [†] | 3(50.0%) [†] | <0.001 |
| Gestação múltipla | 68 (6.0%) | 0 (0.0%) | 1 (10.0%) | 1 (16.7%) | 0.45 |
| Tocolíticos | 21 (1.8%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0.89 |

Dados expressos como média ± desvio-padrão

IG – idade gestacional; ARV – antiretrovirais; HAS – hipertensão arterial sistêmica

: diferença significativa quando comparado com rastreamentos negativos, controles e rastreamentos positivos

[†]: diferença significativa quando comparado com rastreamentos negativos

A Tabela 2 compara as variáveis ecocardiográficas entre as 10 pacientes com rastreamento positivo para disfunção sistólica do ventrículo esquerdo e os 18 controles no exame realizado pelo obstetra.

Tabela 2 - Variáveis do rastreamento ecocardiográfico realizado pelo obstetra

| | Controles (n=18) | Rastreamentos positivos (n=10) | p |
|---|---------------------|--------------------------------------|---------|
| Frequência cardíaca (bat/min) | 77,8 ± 9,1 | 77,6 ± 7,1 | 0,958 |
| DD final do VE (cm) | 4,8 ± 0,3 | 5,3 ± 0,7 | 0,046 |
| DS final do VE (cm) | 3,0 ± 0,3 | 3,9 ± 0,6 | = 0,001 |
| Encurtamento Fracional (%) | 36,1 ± 2,8 | 25,3 ± 5,4 | < 0,001 |
| Fração de ejeção (%) | 0,74 ± 0,03 | 0,56 ± 0,08 | < 0,001 |
| Septo interventricular (cm) | 0,9 ± 0,1 | 1,0 ± 0,1 | 0,010 |
| Parede posterior (cm) | 0,8 ± 0,1 | 1,0 ± 0,2 | 0,024 |
| DD final do VE /SC (cm/m ²) | 2,7 ± 0,2 | 3,1 ± 0,3 | = 0,001 |
| DS final do VE /SC (cm/m ²) | 1,7 ± 0,1 | 2,3 ± 0,1 | < 0,001 |

Dados expressos como média ± desvio-padrão

DD – diâmetro diastólico; VE – ventrículo esquerdo; DS – diâmetro sistólico;

SC – superfície corporal

Miocardiopatia periparto

Entre os 10866 partos ocorridos no período, 6 pacientes foram identificadas como novos casos de miocardiopatia periparto (0,06% ou 1 caso para 1811 partos de nascidos vivos). No grupo da miocardiopatia periparto, 2 pacientes tinham história de HAS e fizeram uso de metildopa durante a gestação e outras 3 tiveram pré-eclâmpsia (2 pré-eclâmpsia leve e 1 pré-eclâmpsia grave). O diagnóstico de miocardiopatia periparto foi realizado anteparto em 2 pacientes e no puerpério em 4 pacientes.

Análise do ecocardiograma completo

Todas as pacientes com rastreamento positivo tiveram confirmada a disfunção ventricular com a realização do ecocardiograma com especialista. A comparação dos parâmetros ecocardiográficos entre o obstetra rastreador e o ecocardiografista não mostrou diferença estatística para diâmetro ventricular diastólico final ($5.3 \pm 0,7$ vs. $5.3 \pm 0,8$ cm; $p=0,72$), fração de ejeção ($0.56 \pm 0,09$ vs. $0.51 \pm 0,06$; $p=0,14$) ou encurtamento fractional sistólico ($25.3 \pm 5,4$ vs. $24.3 \pm 3,6$; $p=0,52$).

A Tabela 3 demonstra que os três grupos (controles, rastreamentos positivos para disfunção ventricular e miocardiopatia periparto) apresentam parâmetros de função ventricular significativamente diferentes, ou seja, os rastreamentos positivos apresentam disfunção ventricular em comparação aos controles, mas de menor intensidade quando comparados com os casos clínicos. Os dados referidos na Tabela 3 foram obtidos pelo exame realizado pelo ecocardiografista.

Tabela 3 - Comparação ecocardiográfica entre controles, rastreamentos positivos para disfunção ventricular assintomática e miocardiopatia periparto

| | Controles n = 18 | Rastreamentos positivos n = 10 | Casos clínicos n = 6 | P |
|---|------------------------|--------------------------------------|----------------------------|--------|
| DD final do VE (cm) | 4,8 ± 0,3 | 5,3 ± 0,8 [‡] | 6,2 ± 0,5 [†] | <0,001 |
| DS final do VE (cm) | 3,1 ± 0,3 | 4,0 ± 0,6 [‡] | 5,4 ± 0,7 [†] | <0,001 |
| Encurtamento fracional (%) | 34,2 ± 2,7 | 24,3 ± 3,6 [‡] | 14,3 ± 5,2 [†] | <0,001 |
| Fração de ejeção (%) | 0,69 ± 0,05 | 0,51 ± 0,06 [‡] | 0,36 ± 0,11 [†] | <0,001 |
| Septo Interventricular (cm) | 0,9 ± 0,1 [♦] | 1,0 ± 0,1 | 1,1 ± 0,1 | <0,001 |
| Parede posterior (cm)* | 0,9 ± 0,1* | 1,0 ± 0,2 | 1,0 ± 0,2* | 0,035 |
| DD final do VE/ SC (cm/m ²) | 2,7 ± 0,2 | 3,1 ± 0,3 [‡] | 3,4 ± 0,3 [†] | <0,001 |
| DS final do VE/ SC (cm/m ²) | 1,8 ± 0,1 | 2,3 ± 0,3 [‡] | 2,9 ± 0,4 [†] | <0,001 |
| Átrio esquerdo (cm) | 3,3 ± 0,4 [♦] | 3,9 ± 0,5 | 4,3 ± 0,6 | <0,001 |

Dados expressos em média ± desvio-padrão

DD – diâmetro diastólico; VE – ventrículo esquerdo; DS – diâmetro sistólico; SC – superfície corporal

[†]: indica diferença significativa quando comparado com rastreamentos positivos e controles

[‡]: indica diferença significativa quando comparado com casos clínicos e controles

[♦]: indica diferença significativa quando comparado com rastreamentos positivos e casos clínicos

*: ANOVA mostra p significativo entre os três grupos, mas teste de comparações múltiplas de Tukey não detecta diferença entre controles e casos clínicos

Evolução das pacientes com disfunção ventricular e miocardiopatia periparto

Das 10 pacientes rastreadas com disfunção ventricular assintomática, 7 foram submetidas a nova ecocardiografia após 54,7 meses (2,9-5,2 anos); e das 6 pacientes com miocardiopatia periparto, 5 realizaram novo exame após um intervalo médio de 52,4 meses (3,4-4,5 anos).

O ecocardiograma de acompanhamento revelou que, das 7 pacientes com disfunção assintomática, 4 pacientes (57%) haviam normalizado todos os parâmetros de função ventricular e as outras 3 (43%) permaneciam com disfunção ventricular. Das 5 pacientes com miocardiopatia periparto, 2 (40%) normalizaram a função ventricular, 2 (40%) continuavam com disfunção ventricular grave (volume diastólico final > 6,0 cm, fração de ejeção < 40% e encurtamento fracional sistólico < 20%) e 1 (20%) recuperou a função mas permanecia com ventrículo esquerdo dilatado. (Figuras 1 e 2)

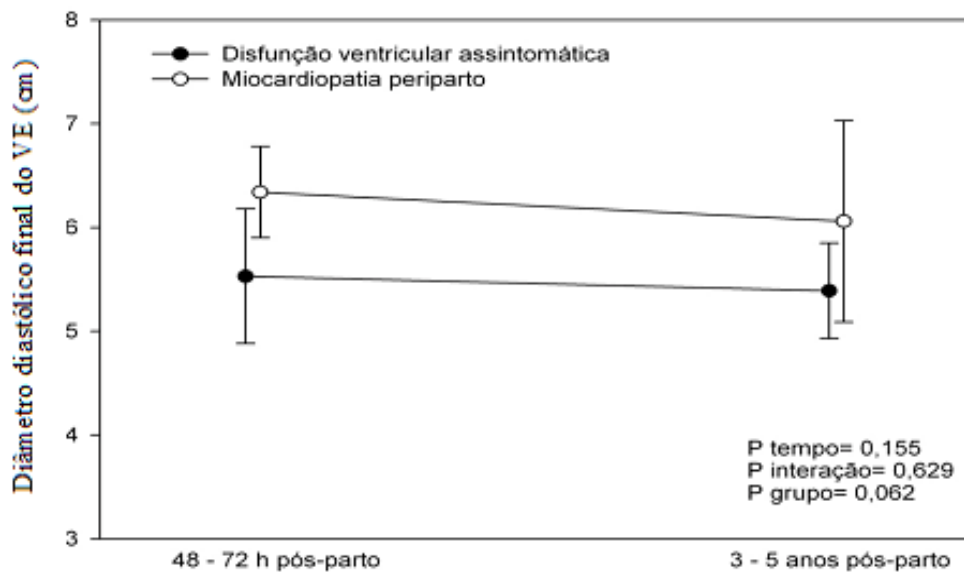


Figura 1. Comparação do diâmetro diastólico final médio do ventrículo esquerdo das pacientes com rastreamento positivo para disfunção ventricular assintomática vs. miocardiopatia periparto ao longo do tempo

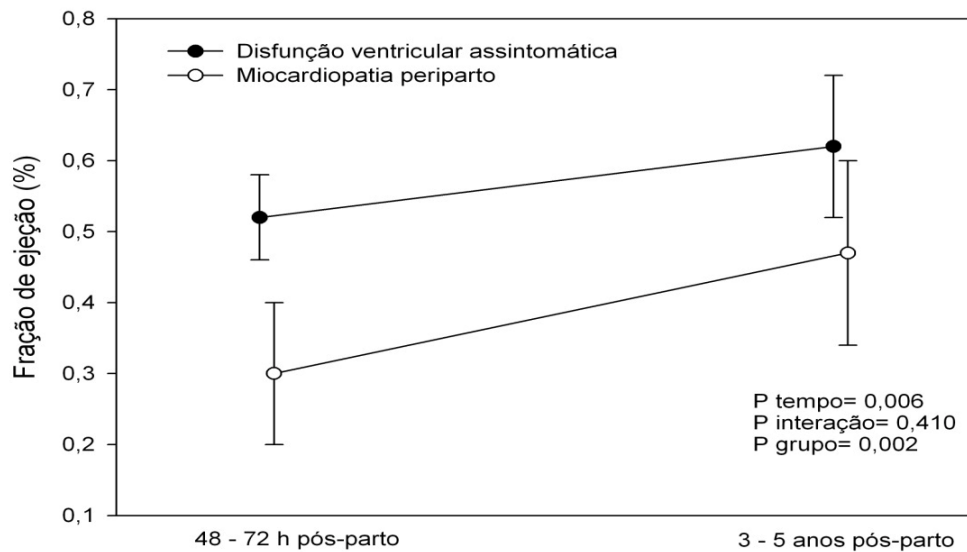


Figura 2. Comparação da fração de ejeção média das pacientes com rastreamento positivo para disfunção ventricular assintomática vs. miocardiopatia periparto ao longo tempo

Quanto à classificação funcional da NYHA no momento do ecocardiograma de seguimento, das 7 pacientes com disfunção ventricular assintomática no período puerperal, 3 (43%) encontravam-se em classe funcional II e as outras 4 (57%) em classe funcional I; 3 pacientes (43%) que iniciaram terapêutica medicamentosa para insuficiência cardíaca após o rastreamento positivo permaneciam em uso das mesmas; e nenhuma paciente apresentava sinais de congestão. Das 5 pacientes com miocardiopatia periparto, 2 (40%) passaram de classe III para classe II, 2 (40%) permaneceram na classe II, e 1 com classe II passou para classe I. Todas as pacientes persistiam usando medicações para insuficiência cardíaca e 2 pacientes mantinham sinais de congestão. Uma paciente apresentou episódio de acidente vascular cerebral, permanecendo com seqüela de hemiplegia à esquerda. Durante o seguimento das pacientes estudadas, não houve óbitos ou necessidade de transplantes cardíacos.

Uma das pacientes com disfunção ventricular assintomática engravidou novamente 2 anos após o rastreamento, evoluindo para um quadro de miocardiopatia periparto, com piora clínica e ecocardiográfica.

DISCUSSÃO

A evolução da miocardiopatia periparto é conhecida a partir de estudos de coorte disponíveis acompanhando pacientes que desenvolveram quadros clínicos evidentes.^{1,9-12,17-21} No entanto, até o momento, a eventual ocorrência de disfunção ventricular assintomática relacionada ao puerpério permanecia relativamente inexplorada. Neste estudo, rastreamos prospectivamente, através de ecocardiograma, mais de 1000 pacientes em até 72 h do puerpério buscando parâmetros de função e dimensões ventriculares, comparando-as a um grupo controle também rastreado e aos casos de miocardiopatia periparto contemporâneos. Identificamos 10 casos de disfunção ventricular assintomática entre as puérperas rastreadas, configurando uma prevalência de 0,85% (1 caso para cada 118 pacientes rastreadas).

Em um estudo semelhante ao nosso, realizado numa comunidade do Haiti, Fett *et al*¹⁴ examinaram 25 puérperas aparentemente saudáveis rastreadas por ecocardiografia, onde 6 pacientes (25%) apresentaram disfunção ventricular de acordo com critérios de miocardiopatia periparto. O fato de estes autores terem utilizado critérios ecocardiográficos de maior comprometimento cardíaco - no presente estudo utilizamos critérios ecocardiográficos tendo como base medidas populacionais da normalidade¹⁵ - e, ainda assim, identificarem uma proporção de casos muitas vezes superior aos nossos achados, aponta que a epidemiologia desta condição nesta região do Haiti difere completamente de dados do resto do mundo. Por outro lado, o intervalo entre o parto e o primeiro ecocardiograma foi de 1 a 180 dias, que pode ter permitido uma evolução temporal potencialmente diversa.¹⁴ No nosso estudo, restringimos as análises à até 72h pós-parto. As características próprias do Distrito no Haiti muito provavelmente refletem algumas peculiaridades genéticas e/ou ambientais para explicar em parte a excepcional prevalência encontrada desta condição, em nada comparável a outros estudos realizados em outras regiões do mundo,^{2,3,4,22} A alta prevalência de disfunção ventricular assintomática encontrada no estudo de Fett¹⁴ pactua com a alta incidência de miocardiopatia clínica no Haiti (1:299 nascidos vivos),^{23,24} ocorrência esta 10 vezes maior que a dos EUA (1:2289⁴ a 1:4000 nascidos vivos²). No nosso estudo, um número substancialmente maior de puérperas foi examinado e identificamos um número aparentemente reduzido de casos de rastreamentos positivos e a incidência de miocardiopatia periparto encontrada no período foi de 1:1811 nascidos vivos. A incidência relativamente elevada de miocardiopatia periparto em nosso Hospital provavelmente deve-se, em parte, ao fato de tratar-se de um centro de referência de cuidados terciários.

Nosso estudo avaliou a evolução temporal da disfunção ventricular tanto nos casos de rastreamento positivo para disfunção ventricular como nos casos de miocardiopatia periparto. O perfil evolutivo temporal da disfunção ventricular periparto é pouco conhecido, refletindo justamente a relativa falta de estudos de porte de rastreamento transversal periparto. Sabe-se, em relação aos casos diagnosticados de miocardiopatia periparto, que aproximadamente 20% das mulheres ou morrem ou sobrevivem somente devido a transplantes cardíacos, a maioria recuperando-se parcial ou completamente.⁵ Nosso estudo demonstrou nos ecocardiogramas de seguimento realizados em 7 das 10 pacientes rastreadas positivamente para disfunção ventricular no puerpério, assim como nas pacientes que tiveram diagnóstico de miocardiopatia periparto, que ambos os grupos tiveram comportamento semelhante, com recuperação dos parâmetros ecocardiográficos de função ventricular, principalmente da fração de ejeção e encurtamento fracional sistólico, em 50-60% das pacientes. No estudo haitiano, em 4/6 pacientes rastreadas positivamente foi possível realizar novo ecocardiograma de seguimento demonstrando que em 2 pacientes houve melhora parcial dos parâmetros, em 1 houve total recuperação e em outra houve deterioração após gestação subsequente.¹⁴ O conjunto destes e dos nossos dados e, em especial, o fato de uma das pacientes identificadas com disfunção ventricular assintomática no presente estudo ter também desenvolvido miocardiopatia periparto por ocasião de uma gestação subsequente, reforçam o conceito de plausibilidade de que estes dois grupos na verdade expressam diferentes espectros da mesma doença. A propósito, Lampert *et al*²⁵ demonstraram que mesmo pacientes com função ventricular esquerda completamente recuperada após um diagnóstico de miocardiopatia periparto mantêm diminuição da reserva contrátil do ventrículo esquerdo quando submetidas ao teste de estresse com dobutamina.

Os fatores de risco mais frequentemente associados com o desenvolvimento de miocardiopatia periparto ainda não são bem definidos, mas há certo consenso de que idade, raça negra, multiparidade, HAS, pré-eclâmpsia, gemelaridade e uso de tocolíticos seriam condições predisponentes ou preditivas.^{1,3,11,26-28} Neste estudo, tais fatores não demonstraram um padrão claramente associado com os casos clínicos de miocardiopatia periparto no período ou com os casos de rastreamento positivo, exceto no que diz respeito à hipertensão arterial. A incidência de hipertensão gestacional nas puérperas com disfunção assintomática e nas pacientes com miocardiopatia periparto foi estatisticamente maior do que nas puérperas como um todo, e também maior que a taxa de 7-10% de distúrbios hipertensivos gestacionais descrita nas gestantes em geral em outros estudos.^{29,30} Este achado vai ao encontro de dados

de outros trabalhos em mulheres com miocardiopatia periparto que descreveram pré-eclâmpsia em 22%,^{1,31} e que relataram hipertensão crônica ou pré-eclâmpsia em 68% de dos casos.¹¹ Esta associação poderia sugerir a hipertensão arterial como causa de insuficiência cardíaca nas pacientes com miocardiopatia periparto. Por analogia, essa possibilidade torna-se pouco plausível uma vez que complicações cardiovasculares são infreqüentes em pacientes com hipertensão resultante de coarctação da aorta durante a gestação.³² Além disso, estudos em mulheres com pré-eclâmpsia revelam que a contratilidade miocárdica está preservada.³³⁻³⁶ Por outro lado, em nossas pacientes, encontramos aumento estatisticamente significativo das espessuras parietais nas puérperas com disfunção assintomática e nos casos de miocardiopatia periparto, achado que pode estar relacionado com sobrecarga pressórica.

As limitações do atual estudo incluem a análise de uma amostra de conveniência, o que determinou que apenas 10,9% do total de partos do período fossem rastreados; ainda assim, este parece ser o maior estudo abordando rastreamento por ecocardiograma no puerpério imediato. Finalmente, não obtivemos exame de seguimento em 100% dos casos, o que se tivesse ocorrido, poderia ter acarretado resultados diferentes na evolução temporal.

Em suma, nosso estudo descreve a presença de disfunção ventricular assintomática em puérperas previamente híginas que apresentam um padrão evolutivo de recuperação ventricular predominante, em muito semelhante ao padrão observado nas puérperas que desenvolveram miocardiopatia periparto clinicamente diagnosticada. Estes dados sugerem que o espectro de dano cardíaco do puerpério é amplo, e que talvez estratégias para detecção na fase de disfunção assintomática sejam necessárias para estabelecimento precoce de terapêutica para prevenir a progressão da disfunção ventricular, assim como, para adequado aconselhamento a respeito de novas gestações.

BIBLIOGRAFIA

1. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; 44: 1053-61.
2. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, 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.
3. Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GD, et al. Peripartum heart failure: idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events? *Obstet Gynecol* 1986; 67: 157-67.
4. Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1765-8.
5. Abboud J, Murad Y, Chen-Scarabelli C, Saravolatz L, Scarabelli TM. Peripartum cardiomyopathy: A comprehensive review. *Int J Cardiol* 2007; 118: 295-303.
6. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, Candy G, Puren A, Sareli 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.
7. Ro A, Frishman W. Peripartum cardiomyopathy. *Cardiol Rev* 2006; 14: 35-42.
8. Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 311-6.
9. O'Connell JB, Costanzo-Nordin MR, Subramanian R, et al. Peripartum cardiomyopathy: Clinical, hemodynamic, histologic and prognostic characteristics. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 52-6.
10. Chapa JB, Heiberger HB, Weinert L, DeCara J, Lang RM, Hibbard JU. Prognostic value of echocardiography in peripartum cardiomyopathy. *Obstet and Gynecol* 2005; 105: 1303-8.
11. Witlin AG, Mable WC, Sibai BM. Peripartum cardiomyopathy: an ominous diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 182-8.
12. Fett JD, Christie LG, Murphy JG. Brief Communication: outcomes of subsequent pregnancy after peripartum cardiomyopathy: a case series from Haiti. *Ann Intern Med* 2006; 145: 30-4.

13. Veille J, Zaccaro D. Peripartum cardiomyopathy: summary of international survey on peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 315-9.
14. Fett JD, Christie LG, Carraway RD, Sundstrom JB, Ansari AA, Murphy JG. Unrecognized peripartum cardiomyopathy in Haitian women. *Int J Gynecol Obstet* 2005; 90: 161-6.
15. Schwartzman PR, Fuchs FD, Mello AG, Coli M, Schwartzman M, Moreira LB. Valores normais de medidas ecocardiográficas. Um estudo de base populacional. *Arq Bras Cardiol* 2000; 75: 107-110.
16. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
17. Ford RF, Barton JR, O'Brien J, Hollingsworth PW. Demographics, management, and outcome of peripartum cardiomyopathy in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1036-8.
18. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1567-71.
19. Avila WS, de Carvalho MEC, Tschaen CK, et al. Pregnancy and peripartum cardiomyopathy. A comparative and prospective study. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79: 484-8.
20. Amos AM, Jaber WA, Russell SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J* 2006; 152: 509-13.
21. Sliwa K, Förster O, Libhaber E, et al. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 441-6.
22. Ferriere M, Sacrez A, Bouhour JB, et al. La myocardiopathie du peripartum: aspects actuels. Etude multicentrique: 11 observations. *Arch Mal Coeur* 1990; 83: 1563-9.
23. Fett JD, Carraway RD, Dowell DL, King ME, Pierre R. Peripartum cardiomyopathy in the Hospital Albert Schweitzer District of Haiti. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1005-10.

24. Fett JD, Christie LG, Carraway RD, Murphy JG. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Proceed* 2005; 80: 1602-6.
25. Lampert MB, Weinert BS, Hibbard J, Korcarz C, Lindheimer M, Lang RM. Contractile reserve in patients with peripartum cardiomyopathy and recovered left ventricular function. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 189-95.
26. Homans DC. Peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1985; 312: 1432-6.
27. Desai D, Moodley J, Naidoo D. Peripartum cardiomyopathy: experience at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa and a review of the literature. *Trop Doct* 1995; 25: 118-23.
28. Lampert MB, Hibbard J, Weinert L, et al. Peripartum heart failure associated with prolonged tocolytic therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 493-5.
29. Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: 269-81.
30. Chari RS, Frangieh AY, Sibai BM. Hypertension during pregnancy: diagnosis, pathophysiology and management. In: Elkayam U, Gleicher N, Eds. *Cardiac Problems in Pregnancy*. 3rd ed. New York, NY: Wiley-Liss; 1998: 257-73.
31. Lang RM, Lampert MB, Poppas A, Hameed A, Elkayam U. Perinatal cardiomyopathy. In: Elkayam U, Gleicher N, Eds. *Cardiac Problems in Pregnancy*. 3rd ed. New York, NY: Wiley-Liss; 1998: 87-100.
32. Beauchesne LM, Connelly HM, Ammash NM, Warnes CA. Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1728-33.
33. Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: 627-33.
34. Lang RM, Pridjian G, Feldman T, Neumann A, Lindheimer M, Borow KM. Left ventricular mechanics in preeclampsia. *Am Heart J* 1991; 121: 1768-75.
35. Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, et al. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. Role of arterial compliance and pulsatile arterial load. *Circulation* 1997; 95: 2407-15.
36. Hibbard JU, Shroff SG, Lang RM. Cardiovascular changes in preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004; 24: 580-7.

ANEXOS

- TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO -

Gostaríamos de convidá-la para participar do estudo “Rastreamento de Disfunção Ventricular Assintomática em Puérperas em Hospital Universitário Terciário.”

1. Justificativa e objetivo:

Miocardiopatia periparto é uma doença que se caracteriza pelo desenvolvimento de insuficiência cardíaca no final da gestação e nos 6 primeiros meses após o parto. Apesar de não ocorrer com muita frequência, suas consequências podem ser graves. O nosso objetivo é pesquisar mulheres no período pós-parto para descobrir a frequência da miocardiopatia periparto nas pacientes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Essa pesquisa ainda pode nos ajudar a entender melhor suas causas ou os fatores que se associam ao seu desenvolvimento.

2. Procedimentos que serão utilizados:

Inicialmente faremos uma entrevista para definir a presença ou ausência de sintomas e sinais clínicos que possam sugerir doença cardíaca atual ou anterior à gestação.

A seguir, as pacientes serão submetidas a uma ecografia do coração para medir o tamanho do ventrículo esquerdo e sua capacidade de bombear o sangue. Caso encontremos alguma alteração neste exame, a senhora será submetida a uma ecografia completa do coração, no mesmo dia. Se esta também mostrar-se alterada, faremos um novo exame dentro dos próximos 6 meses.

Também realizaremos uma coleta única de sangue venoso, com agulha descartável, para armazenamento e posterior pesquisa de substâncias (marcadores inflamatórios) possivelmente associados com insuficiência cardíaca.

3. Desconfortos e potenciais prejuízos:

Os desconfortos possíveis são os de uma punção venosa. Pode ocorrer formação de um pequeno hematoma no local da punção que é absorvido espontaneamente. A ecocardiografia praticamente não oferece desconforto.

Se detectarmos “coração fraco” nos seus exames, a senhora receberá orientações sobre dieta e estilo de vida saudáveis para o coração e aconselhamento sobre as gestações futuras: evitar gestação subsequente, principalmente se o coração não melhorar (se não houver recuperação do tamanho ventricular esquerdo e/ou se a função ventricular não retornar ao normal); se a gestação não puder ser evitada, esta deverá ser acompanhada nesta Instituição (Ambulatório de Insuficiência Cardíaca e equipe de Pré-natal de Alto Risco).

4. Benefícios:

A senhora terá benefícios diretos (caso identifique-se miocardiopatia periparto ou “fraqueza do coração”, faremos uma avaliação detalhada e posterior tratamento dessa patologia) e indiretos (ajudando a sua comunidade e a comunidade científica com a sua participação).

Pelo presente consentimento pós-informação, declaro que fui informada, de forma clara e detalhada, dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos aos quais serei submetida, dos desconfortos e benefícios do presente projeto de pesquisa.

Fui, igualmente, informada da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos e benefícios. Tenho consentimento de deixar de participar, a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo a continuação do meu tratamento; e da segurança de que não serei identificada e que se manterá o caráter confidencial das informações.

Porto Alegre, / / .

(nome e assinatura do paciente ou responsável legal)

(pesquisador – Daniela Vanessa Vettori)

- QUESTIONÁRIO CLÍNICO -

Data:

Iniciais:

Prontuário:

Idade:

Raça:

Paridade:

Peso:

Idade gestacional:

Uso de medicações (quais):

HAS: sim não
Inibidores da ECA

Qual: MetildopaHidralazinaBeta-bloqueadoresNifedipinaHidroclorotiazidaPE: sim nãoPEL PEGDoença cardíaca antes do último mês de gestação: simnão

Tabagismo:

sim não

Etilismo:

sim não

Obesidade:

sim não

Infecção sistêmica:

sim não

HF de doença cardíaca:

sim não

Parto cesáreo:

sim não

Gestação múltipla:

sim não

Terapia tocolítica:

sim nãoQual: NifedipinaBeta-adrenérgicoIndometacinaOutro

Tempo de uso (dias):

Sinais e sintomas:

soprofadigador torácicacrepitanes pulm.tosseturgência jug.dispnéia: peq. esforço edema: abdome

médio esf. face

grande esf. MsIs

B3 ou B4

Rastreamento ecocardiogr.: Data:

Diâmetro diastólico final do VE:

Diâmetro sistólico final do VE:

AE:

Parede posterior:

Septo interventricular:

FE:

EFS:

Destino: Ecocardiografia completa

liberada