

TERAPÊUTICA IMUNOSUPRESSORA NA MIOCARDIOPATIA PERIPARTO

EDUARDO MACIEIRA-COELHO, DULCE BRITO, HUGO MADEIRA

Hospital de Santa Maria, Serviço de Medicina IV. Consulta de Cardiologia. Lisboa.

RESUMO

Em uma primípara de trinta e três anos com miocardiopatia periparto, descreve-se a rápida recuperação clínica depois de se iniciar uma terapêutica imunossupressora com azatioprina e prednisolona, ao terceiro mês de deterioração progressiva sob terapêutica habitual. Foi intrigante, no entanto, o contraste entre a dramática recuperação clínica permitindo uma vida activa e as persistentes alterações ecocardiográficas caracterizadas por dilatação das cavidades cardíacas e grande redução da fracção de encurtamento (14%). Persistem enigmáticas a etiopatogenia e a fisioterapia da insuficiência cardíaca, no caso clínico que descrevemos.

SUMMARY

Immunosuppressive treatment in peripartum cardiomyopathy

The dramatic clinical recuperation of a thirty years old, Caucasian female, with peripartum cardiomyopathy, treated with azathioprine and prednisolone, is described. The maintenance of the same degree of ventricular dilatation and fractional shortening (14%) on serial echocardiograms inspite of complete regression of cardiac congestion was the most intriguing feature of this clinical case.

INTRODUÇÃO

A miocardiopatia post-partum foi pela primeira vez reconhecida na passada centúria^{1,2} mas foi perciso que decorresse quase outro século para que despertasse a atenção do mundo médico³⁻⁸. Como os sintomas e sinais de insuficiência cardíaca podem aparecer no fim da gravidez⁹ a designação adoptada passou a ser de miocardiopatia peri-parto, considerando-se critérios de diagnóstico¹⁰ o aparecimento de insuficiência cardíaca no último mês de gravidez ou nos primeiros cinco meses depois do parto, a ausência de etiologia determinável para a insuficiência cardíaca e a ausência de doença cardíaca demonstrada antes das últimas quatro semanas de gravidez.

A terapêutica habitualmente recomendada consiste no uso de digitálicos (digoxina), diuréticos, restrição salina, prolongados períodos de repouso na cama^{10,11} e vasodilatadores¹² ou beta-bloqueadores na fase mais tardia¹³. O emprego da terapêutica imunossupressora foi tentado com resultados promissores^{14,15}.

O interesse do caso clínico que vamos descrever reside na recuperação clínica de uma primípara de trinta e três anos com miocardiopatia periparto, depois de se iniciar uma terapêutica, imunossupressora, ao terceiro mês de deterioração progressiva sob terapêutica habitual.

CASO CLÍNICO

RMVC caucasiana de 32 anos de idade, em Agosto de 1983, 20 dias depois de um primeiro parto eutócico e gravidez de termo, começa a referir súbita sensação de fadiga e palpitações rápidas e regulares após pequenos esforços,

seguidas, 2 dias mais tarde, de dispneia para a subida lenta de um primeiro andar, ortopneia, e dor retroesternal transfixida que se acentuava com a inspiração funda. Os antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes. À observação, palpava-se a glândula tiroideia ligeiramente aumentada, mas de consistência normal. O pulso jugular sem alteração qualitativa das ondas pressistólicas e sistólica, pulsava a 6 cm. Palpava-se um impulso pressistólico no apex. Ouvia-se um ritmo de galope à custa de um 3.º e 4.º ruídos e um *clik* protossistólico ao longo do bordo esquerdo do esterno. Havia ferveores crepitantes nas bases de ambos os pulmões. O abdómen era ligeiramente globoso, não tinha onda líquida, palpando-se figado 3 cm abaixo da grelha costal, de superfície lisa e bordo rombo. A respiração tinha uma frequência de 25 p/m, o pulso radial uma frequência de 130 p/m e a pressão arterial era de 120/70 mm Hg. Entre os exames auxiliares de diagnóstico, hemograma, velocidade de sedimentação, ionograma, glicémia, creatinemia, TGO e TGP, T3, T4, TSH tinham valores dentro dos limites da normalidade.

O electrocardiograma (Fig. 1) revelava uma taquicardia sinusal e ondas T isoeletricas ou negativas. O radiograma do tórax (Fig. 2) mostrava uma sombra cardíaca triangular de base alargada, apagamento dos seios costofrénicos, sombreando confluyente ou linear em ambos os hemitórax, predominantemente nos lobos inferiores. O ecocardiograma em Modo-M (Fig. 3) mostrava dilatação acentuada do ventrículo esquerdo, com hipocinésia e hipocontractilidade das paredes septal e posterior e fracção de encurtamento muito reduzida ($\pm 14\%$). Observava-se igualmente dilatação pouco acentuada da aurícula esquerda. Não havia alterações dos padrões valvulares nem derrame pericárdio. O ventrículo direito não estava aumentado.

À doente foi indicado repouso na cama e medicada com furosemide (40 mg) e digoxina (250 mg), diários. Duas semanas mais tarde começou com edemas sagrado e dos membros inferiores, tornando-se o abdómen mais globoso e aparecendo onda líquida. As doses diárias da terapêutica foram

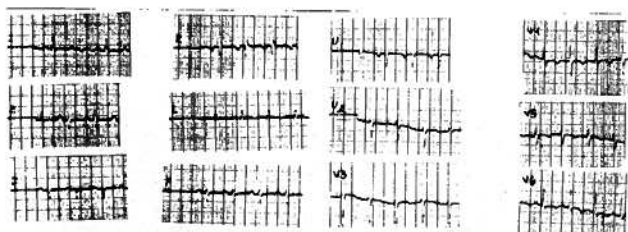


Fig. 1 — Electrocardiograma de Agosto de 1983, com taquicardia sinusal e ondas T negativas ou isoeletricas.

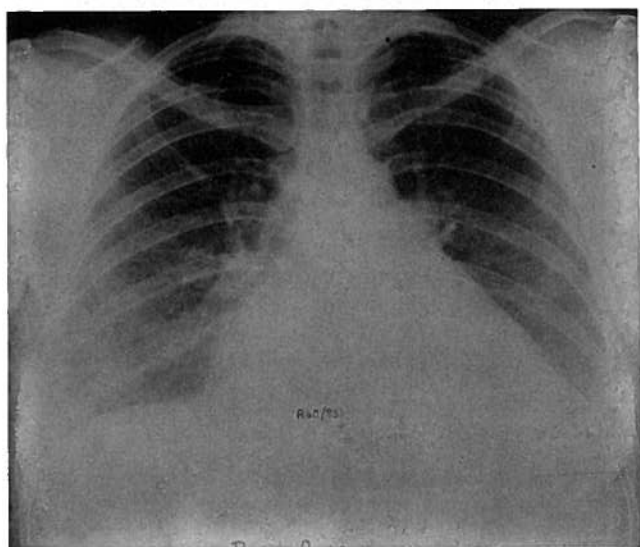


Fig. 2 — Radigrama do tórax de Agosto de 1983, revelando uma sombra cardíaca triangular de base alargada, apagamento dos seios costofrênicos, sombreado confluinte ou linear em ambos os hemitórax, predominantemente nos lobos inferiores.

aumentadas para 80 mg de furosemide e 500 mg de digoxina, adicionando-se suplemento de potássio. Ao fim de três semanas, no final de Setembro, como a situação não melhorasse, foi iniciada uma terapêutica com azatriopina 75 mg e, prednisolona 60 mg diárias, mantendo-se a terapêutica anterior. Três semanas depois de iniciar a tratamento com imunossuppressores, em Outubro, a doente consegue dormir apenas com uma almofada, sobe o primeiro andar devagar, sem dispneia. A sua frequência respiratória era de 20 p/m, o pulso jugular pulsava a 4 cm, a frequência cardíaca era de 90 p/m, havendo acentuada regressão das alterações da fase de repolarização no electrocardiograma. O abdómen era menos globoso palpando-se o fígado 2 cm abaixo da grelha costal e não existia edema periférico. O radiograma do tórax (Fig. 4) mostrava ainda uma sombra cardíaca de forma triangular embora de base mais estreita, sendo menos denso o sombreado dos campos pulmonares.

O ecocardiograma em Modo-M e bi-dimensional continuava a mostrar dilatação do ventrículo esquerdo (de grau idêntico ao anterior) com hipocinésia e hipocontractilidade difusa, persistindo o compromisso acentuado da função sistólica. Quatro semanas mais tarde, em Novembro, pode dormir apenas com uma pequena almofada, não tem palpitações em repouso, sobe 3 andares em marcha lenta, podendo falar a seguir a este esforço. A frequência respiratória é de 18 p/m, ouve-se um terceiro ruído cardíaco em condições basais e um ritmo de galope com 3.º e 4.º ruídos com a aceleração do pulso ventricular. Não existe onda líquida à percussão do

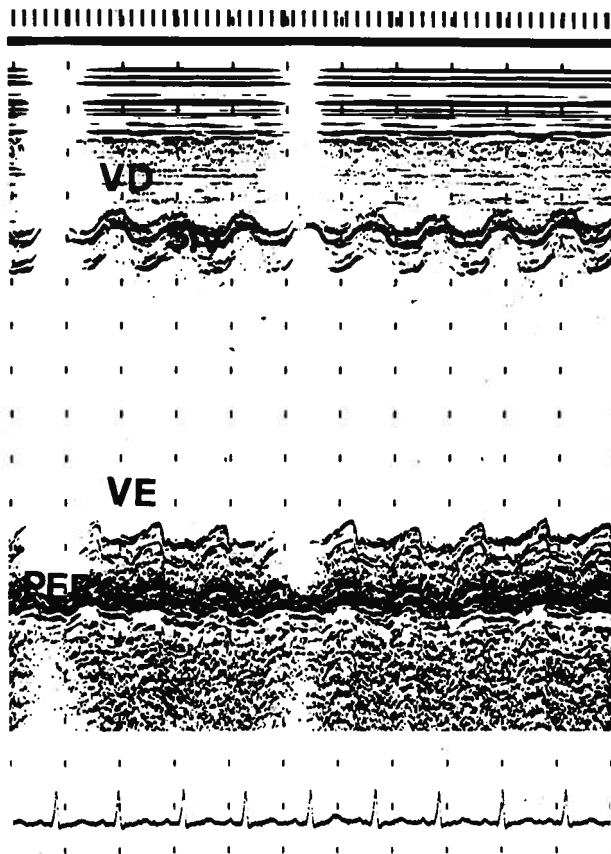


Fig. 3 — Ecocardiograma de Agosto de 1983 em Modo-M, mostrando dilatação acentuada do ventrículo esquerdo e hipocontratibilidade das paredes septal e posterior (FE de 14%). VD — Ventrículo direito, SIV — Septo intra-ventricular VE — Ventrículo esquerdo, PER — pericárdio.

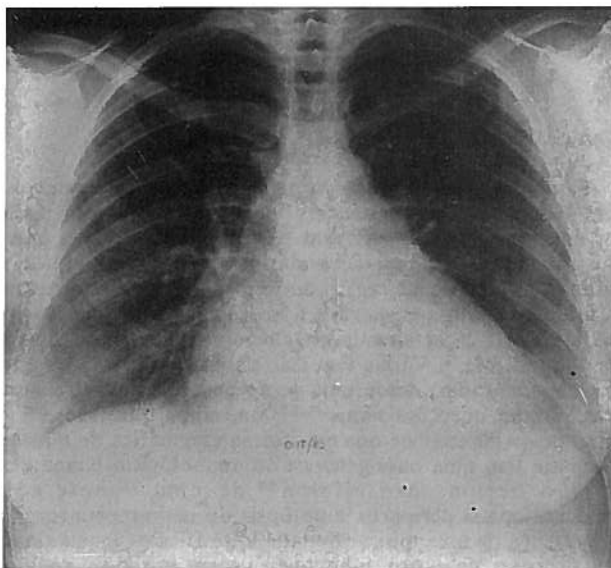


Fig. 4 — Radiograma do tórax de Outubro de 1983, mostrando sombra cardíaca ainda de forma triangular mas de base mais estreita, sendo menos denso o sombreado dos campos pulmonares.

abdômen e não se palpa fígado aumentado de volume. O radiograma do tórax (Fig. 5A) mostra uma sombra cardíaca normal e no parênquima pulmonar discretas sombras lineares de edema intersticial; o electrocardiograma não mostrou alterações (Fig. 6). A doente manteve a terapêutica com imunossupressores e diurético durante 6 meses. A partir de então, passados 6 anos, faz uma vida muito activa como profissional de publicidade além da actividade doméstica, não estando medicada com cardiotónico ou diurético. Mantém todavia um terceiro ruído apexiano. O radiograma do tórax não mostra alterações da sombra cardíaca ou da permeabilidade pulmonar (Fig. 5B) e o electrocardiograma mantém-se com características normais. O ecocardiograma é sobreponível ao de Outubro de 1983 (Fig. 7).

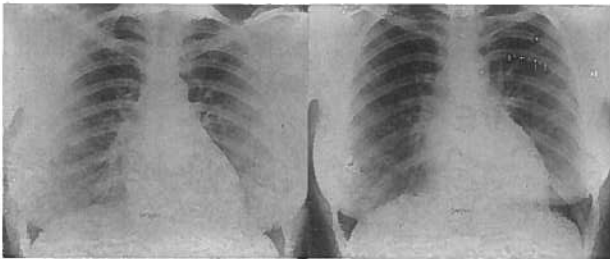


Fig. 5 — Radiogramas do tórax de Novembro de 1983, A, mostrando uma sombra cardíaca normal e, no parênquima pulmonar, discretas sombras lineares de edema intersticial e B, radiograma de Janeiro de 1989, que pode considerar-se normal.

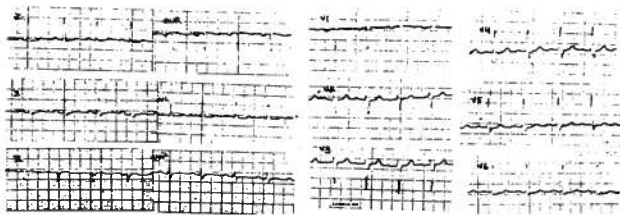


Fig. 6 — Electrocardiograma de Novembro de 1983, sem alterações.

DISCUSSÃO

Estima-se que a miocardiopatia periparto se desenvolve em 1 de cada 4000 gravidezes^{16,17} encontrando-se em todas as áreas geográficas^{18,19,20}. Em África, na Nigéria, em que a insuficiência cardíaca secundária a miocardiopatia têm grande incidência, na região norte caracterizada por savana, a miocardiopatia peri-parto é a mais frequente, ao passo que na região sul caracterizada por floresta, predomina a fibrose endomiocárdia²¹. Várias têm sido as possíveis relações etiológicas invocadas, desde uma ocorrência familiar^{9,22}, a associação com infecções virais^{23,24,25} ou, ainda, fármacos^{26,27,28}. Existem evidências de que esta forma enigmática de miocardiopatia tem uma base genética ou imunológica. Numa descrição de um caso clínico²⁹ de uma doente com miocardiopatia periparto, a autópsia do nado-morto revelou a presença de uma miocardiopatia idiopática de iguais características às de outro filho que falecera aos dois anos de idade. Num outro caso clínico³⁰ foi demonstrada a presença de anticorpos antiactina, nove meses depois do parto, o que apoia a hipótese de doença autoimunológica. De onze

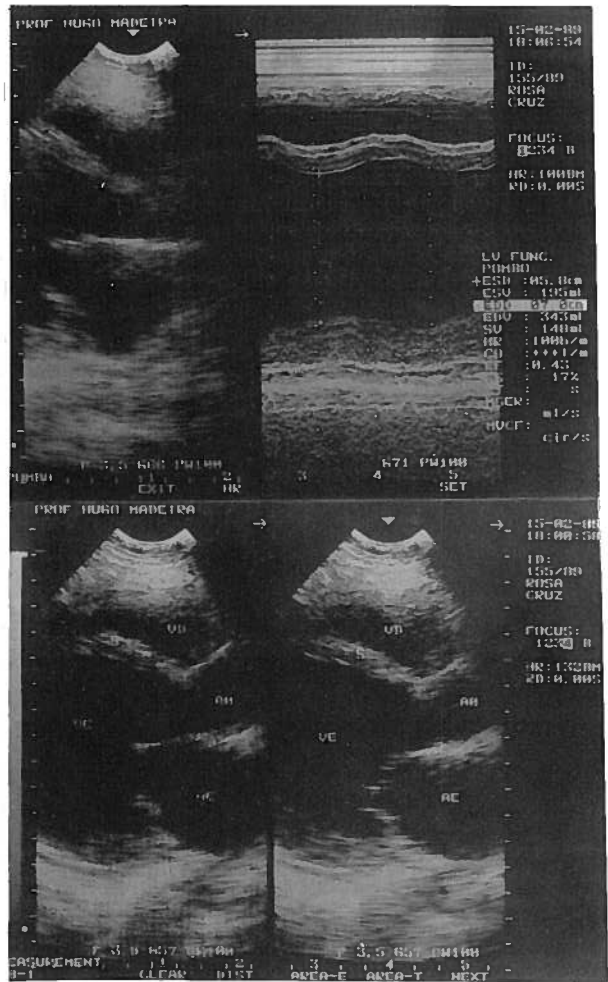


Fig. 7 — Ecocardiograma de Fevereiro de 1989, idêntico aos de Agosto e de Outubro/1983, mostrando acentuada dilatação do ventrículo esquerdo com compromisso da função sistólica.

mulheres africanas de Nairobi com miocardiopatia periparto³¹, nove revelaram uma elevada relação de células T helper-supressor. Presentemente alarga-se a noção de miocardiopatia periparto a um conceito de síndrome periparto de base imunológica. Kochenour e col.³² descreveram em três mulheres um síndrome periparto com doença pleuropulmonar, febre e manifestações cardíacas em que cada uma das doentes tinha, anticorpos anticoagulantes, ou anticardiolipina, ou ambos, para o lupus, não possuindo contudo anticorpos antinucleares que preenchessem os critérios de diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Todas as três doentes tinham alterações electrocardiográficas e uma desenvolveu uma miocardiopatia com extensos depósitos de imunoglobulina — IgG, IgM, IgA e C3 no miocárdio. Estes autores concluem que a presença de anticorpos antifosfolípidos são um factor de risco segundo o novo conceito de síndrome periparto de base autoimune.

Num estudo da evolução clínica de 27 doentes durante um período de 3 a 21 anos³³ foram definidos dois grupos. O primeiro, grupo A, incluía 14 doentes que ao fim de 6 meses estavam sem sintomas de insuficiência cardíaca apresentando regresso da sombra cardíaca às dimensões normais nas radiografias do tórax; o segundo, grupo B, era constituído por 13 doentes que ao fim daquele tempo, mantinham o ritmo de galope ou insuficiência congestiva, além de cardio-

megália. Deste segundo grupo, 11 (85%) morreram da progressão da insuficiência cardíaca ao cabo de um tempo médio 4,7 anos. Num outro estudo de avaliação contínua, por ecocardiografia, em 5 doentes³⁴, definiu-se como índice prognóstico de sobrevivência a fração de encurtamento do ventrículo esquerdo. Em um outro³¹, realizado com base em 11 mulheres africanas (Nairobi), definiu-se como prognóstico de progressão rápida para a morte o achado da presença de alterações histológicas devidas a miocardite, quer dizer, infiltração de células inflamatórias no miocárdio. No entanto, numa avaliação recente em 14 mulheres³⁵, conclui-se que, quer o aumento da sombra cardíaca, quer a deterioração da função cardíaca, não deveriam ser consideradas como factores predictivos da evolução clínica na miocardiopatia periparto. De um ponto de vista fisiopatológico uns autores^{36,37} descrevem uma redução global da função sistólica ventricular esquerda. Outros³⁸, alteração segmentar da motilidade ventricular, atribuindo à sobrecarga de volume ou a um compromisso da elasticidade ventricular, a causa dos sintomas de insuficiência cardíaca. Como alterações histológicas, têm sido descritas a presença de degenerescência ou hipertrofia das fibras musculares, fibrose focal ou difusa, infiltração de células mononucleares, edema intersticial e infiltração gordá^{6,9,39,40,41}. O emprego da terapêutica imunossupressora usando apenas a prednisolona, embora promissora^{14,15}, foi de resultados inseguros, ao passo que a associação de prednisolona com azatioprina, em três doentes^{19,24}, produziu uma rápida regressão dos sintomas de insuficiência cardíaca congestiva. Foi esta experiência que nos induziu a usar esta associação no caso clínico que descrevemos. Com efeito, a progressiva acentuação dos sintomas, do caso que apresentamos, sofreu uma dramática involução logo que se iniciou a terapêutica com prednisolona e azatioprina, que de igual forma prolongámos durante 6 meses. Estes resultados apoiam a hipótese de uma etiopatogenia imunológica na miocardiopatia periparto³² e sugerem uma avaliação concertada para uma melhor definição do conceito de síndrome periparto. É, no entanto, intrigante o contraste entre a dramática recuperação clínica para uma vida activa e as persistentes alterações ecocardiográficas caracterizadas por dilatação das cavidades cardíacas e acentuada redução da função sistólica, persistindo enigmáticas a etiopatogenia e a fisiopatologia da insuficiência cardíaca no caso clínico que descrevemos.

BIBLIOGRAFIA

- RITCHIE C.: Clinical contributions to the pathology diagnosis, and treatment of certain chronic diseases of the heart. *Edinburg Med Surg J* 1849; 12: 333-440.
- PORAK C.: De L'influence reciproque de la grossesse et des maladies du coeur. Paris: Germer Baille're, 1880 (tese).
- GOULEZ B.A., McMILLAN T.M., BELLETS: Idiopathic myocardial degeneration associated with pregnancy and especially the puerperium. *Am J Med Sci* 1937; 194: 185-99.
- HULL E., HAFKESBRING E.: *Toxic* postpartal heart disease. *New Orleans Med Surg J* 1937; 89: 550-7.
- WOOLFORD R.M.: Postpartum myocarditis. *Ohio State Med J* 1952; 48: 924-30.
- MEADOWS W.R.: Idiopathic myocardial failure in the last trimester of pregnancy and the puerperium. *Circulation* 1957; 15: 903-9.
- ROSEN J.M.: Puerperal cardiomyopathy. *Br Med J* 1959; 2: 5-9.
- REID V.O.: Postpartal cardiomyopathy. *So Afr Med J* 1961; 35: 165-70.
- SEPTEL H., SUSSER M.: Maternity and myocardial failure in African women. *Br Heart J* 1961; 23: 43-52.
- DEMAKIS J.G., RAHIMTOOLE S.H.: Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; 44: 964-8.
- BURCH G.E., McDONALD C.D., WALSH J.J.: The effect of prolonged bed rest on post-partal cardiomyopathy. *Am Heart J* 1971; 81: 181-201.
- KOVICK R.B., TILLISCH J.H., BEREUS S.C., BRAWMOWITZ A.D., SHINE KI: Vasodilator therapy for chronic left ventricular failure. *Circulation* 1967; 53: 222-8.
- MOREIRA A.E., KOSTIS J.B., AMOEDO M.: Late recovery in peripartum cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 1980; 3: 281-3.
- GHOSH J.C., NULLEKONTAN C., CHHETRI M.K.: Peripartum cardiomyopathy: a clinical and hemodynamic study. *Indian Heart J* 1974; 26: 213-8.
- QUASH J.A.: Peripartum cardiomyopathy: report of 3 cases. *J Natl Med Assoc* 1974; 66: 281-3.
- VEILLE J.: Peripartum cardiomyopathy: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 805-18.
- JULIAN D.G., SZEKELY P.: Peripartum cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 223-40.
- SHIMANOTO H., OKAMOTO M., SUEDA T., et al.: Transient regional wall motion abnormality and increased wall thickness of the left ventricle in acute myopericarditis occurring in the puerperium. *Hiroshima J Med Sci* 1986; 35: 285-7.
- JOÃO S.R., MARTINS J.L., ALMEIDA B.N., et al.: Cardiomyopatia periparto refrataria ao tratamento convencional, mas com boa resposta a medicação imunossupressora. Apresentação de um caso. *Arq Bras Cardiol* 1987; 48: 49-52.
- RAMAN S., RACHANGAN S.P., MARZUKIET A.: Peripartum cardiomyopathy in a Malay female. *Asia Oceania J Obstet Gynecol* 1988; 14: 17-20.
- ANTONY K.K.: Pattern of cardiac failure in northern savana Nigeria. *Trop Geogr Med* 1980; 32: 118-25.
- PIERCE J.A., PRICE B.O., JOYCE J.W.: Familial occurrence of post partal heart failure. *Arch Int Med* 1963; 111: 651-5.
- SCINONTI G.S., DEKATE M.P., RAO C.P.: Heart disease caused by Coxsackie virus B infection. *Br Heart J* 1975; 37: 819-23.
- MELVIN K.R., RICHARDSON P.J., OLSEN E.G.J., DALY K., JACKSON G.: Peripartum cardiomyopathy due to myocarditis. *N. Engl. J Med* 1982; 307: 731-4.
- O'CONNELL J.B., COSTANZO-NORDIN M.R., SUBRAMANIAN R., et al.: Peripartum cardiomyopathy: clinical, hemodynamic, histologic and prognostic characteristics. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 52-6.
- PARER S., JULLIEN J., ROCHETLE A., et al.: Cardiomyopathie du post-partum attribuee a l'usage des betamimetiques. *Ann Fr Anesth Reanim* 1983; 2: 86-8.
- EDONTE J., BLUMENFELD Z., BRONSTEIN M., et al.: Peripartum congestive cardiomyopathy and endocardial fibroelastosis associated with ritodrine treatment. A case report *J Reprod Med* 1987; 32: 793-7.
- BLICKSTEIN J., ZOLEL J., KATZ Z., LANCET M.: Ritodrine-induced pulmonary edema unmasking underlying peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 332-3.
- FERGUSON J.E.I.I., HARNEY K.S., BACHICHA J.A.: Peripartum maternal cardiomyopathy with idiopathic cardiomyopathy in the offspring. A case report *J Reprod Med* 1986; 31: 1109-2.
- KNOBEL B., MELAMWAL E., KISHNY: Peripartum cardiomyopathy. *Isr J Med Sci* 1984; 20: 1061-3.
- SONDERSON J.E., OLSEN E.G., GATEI D.: Peripartum heart disease: an endomyocardial biopsy study. *Br Heart J* 1986; 56: 285-91.
- KOCHENOUR N.K., BRANCH D.W., RATE N.S., SCOTT J.R.: A new post partum syndrome associated with antiphospholipid antibodies. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 460-8.
- DEMARKIS J.G., RAHIMTOOLA S.H., SUTTON G.C., et al.: Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; 44: 1053-61.
- ARONEY C., KHAFAGI F., BOYLE C., BETT N.: Peripartum cardiomyopathy: echocardiographic features in five cases. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 103-6.
- COLE P., COOK F., PLAPPERT T., et al.: Longitudinal changes in left ventricular architecture and function in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 60: 871-6.

36. BOAKE W.C., ROWE G.G., HENDERSON R.R.: Peripartum cardiomyopathy: its clinical and haemodynamic features and pathogenesis. *Aust NZJ Med* 1973; 3: 101-13.
37. BROWN A.K., DONKAS N., RIDING W.D., JONES E.W.: Cardiomyopathy and pregnancy. *Br Heart J* 1967; 29: 397-93.
38. CEPIN D., JAMES F., CARABELLO B.A.: Left ventricular function in peripartum cardiomyopathy. *Chest* 1983; 83: 701-4.
39. MENDELSON C.L.: Acute isolated myocarditis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1951; 61: 1341-7.
40. BECKER F.F., TANHE H.: Myocarditis of obscure etiology associated with pregnancy. *N Engl J Med* 1962; 266: 62-7.
41. JOHNSON J.B., HUSSAIN G., FLORES P., MONN M.: Idiopathic heart disease associated with pregnancy and the puerperium. *Am Heart J* 1966; 72: 809-16.

Pedido de Separatas:
E. Macieira-Coelho
Rua do Alecrim, 105
1000 Lisboa