

Avaliação da terapia anticoagulante na cardiomiopatia dilatada puerperal: uma revisão de escopo

Evaluation of anticoagulant therapy in puerperal dilated cardiomyopathy: a scoping review

Evaluación del tratamiento anticoagulante en la miocardiopatía dilatada puerperal: una revisión del alcance

Recebido: 27/02/2023 | Revisado: 11/03/2023 | Aceitado: 12/03/2023 | Publicado: 17/03/2023

Trinnye Luizze Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5537-7492>

Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança de Mossoró, Brasil

E-mail: santosluizze@gmail.com

Walquiria da Silva Pedra Parreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4814-9798>

Centro Universitário de Valença, Brasil

E-mail: walquiriapparreira@gmail.com

Carlos Eduardo Martins Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2468-3788>

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

E-mail: cadualves589@gmail.com

Melque Emidio de Abrantes Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2516-7643>

Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança, Brasil

E-mail: emidiomelque2@gmail.com

Augusto Cesar Fracaro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7048-5715>

Universidade Nove de Julho, Brasil

E-mail: augustofracaro@uni9.edu.br

Marcos Antonio Pitaluga Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1348-9450>

Centro Universitário São Lucas, Brasil

E-mail: marcos_pitaluga@hotmail.com

Davi Resende Campos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4081-491X>

Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Brasil

E-mail: daviresende51@gmail.com

Gabriela Fernandes Xavier

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9706-0223>

Centro Universitário Alfredo Nasser, Brasil

E-mail: gabifernandes.enf@gmail.com

Resumo

A cardiomiopatia dilatada periparto (CMPP) é uma forma de insuficiência cardíaca de origem não identificável, que representa uma importante causa de mortalidade materna não obstétrica no mundo, ocorrendo no último mês de gestação ou meses seguintes após o parto, o aborto ou o aborto espontâneo. Comparativamente a outras formas de cardiomiopatia, a CMPP promove uma maior formação de trombos intracardíacos e sistêmicos, sendo por isso recomendada a administração da terapia anticoagulante como uma estratégia para a prevenção de eventos deletérios. O presente estudo tem como objetivo avaliar a terapia anticoagulante na CMPP. Para esta Revisão de Escopo, realizada através das plataformas PubMed e Science Direct, entre 2018 e 2023, os descritores escolhidos foram “Anticoagulants”, “Dilated Cardiomyopathy” e “Peripartum Period”. Os critérios de inclusão consistiram em 1) ensaios clínicos, testes controlados e randomizados, revisões e meta-análises, 2) estudos sobre a anticoagulação na CMPP, 3) textos que abordaram o manejo de pacientes portadoras de CMPP anticoaguladas 4) artigos escritos em português, inglês ou espanhol. Os critérios de exclusão incluíram inadequações temáticas, relatos de casos, estudos com animais e textos fora do recorte temporal. As evidências encontradas sugeriram que os principais riscos da anticoagulação na CMPP são o acidente vascular encefálico, a hemorragia materna e o sangramento retroplacentário. A hipertensão arterial sistêmica, as arritmias estruturais e o choque cardiogênico são consideradas complicações frequentes associadas à CMPP. Análises clínicas acerca da toxicidade e de melhores estratégias para a suspensão de anticoagulantes devem ser desenvolvidas, bem como o uso de marcadores no rastreamento da CMPP.

Palavras-chave: Anticoagulantes; Cardiomiopatia dilatada; Período periparto.

Abstract

Peripartum dilated cardiomyopathy (PPCM) is a form of heart failure of unidentifiable origin, which represents an important cause of non-obstetric maternal mortality in the world, occurring in the last month of pregnancy or months after delivery, abortion or miscarriage. Compared to other forms of cardiomyopathy, PPCM promotes greater formation of intracardiac and systemic thrombi, which is why the administration of anticoagulant therapy is recommended as a strategy for the prevention of deleterious events. The present study aims to evaluate anticoagulant therapy in PPCM. For this Scope Review, carried out through the PubMed and ScienceDirect platforms, between 2018 and 2023, the chosen descriptors were "Anticoagulants", "Dilated Cardiomyopathy" and "Peripartum Period". Inclusion criteria consisted of 1) clinical trials, controlled and randomized tests, reviews and meta-analyses, 2) studies on anticoagulation in PPCM, 3) texts that addressed the management of patients with anticoagulated PPCM 4) articles written in Portuguese, English or Spanish. Exclusion criteria included thematic inadequacies, case reports, animal studies and texts outside the time frame. The evidence found suggested that the main risks of anticoagulation in PPCM are stroke, maternal hemorrhage and retroplacental bleeding. Systemic arterial hypertension, structural arrhythmias and cardiogenic shock are considered frequent complications associated with PPCM. Clinical analyzes about toxicity and better strategies for suspending anticoagulants should be developed, as well as the use of markers in the screening of PPCM.

Keywords: Anticoagulants; Dilated cardiomyopathy; Peripartum period.

Resumen

La miocardiopatía dilatada periparto (MCPD) es una forma de insuficiencia cardíaca de origen no identificable, que representa una importante causa de mortalidad materna no obstétrica en el mundo, ocurriendo en el último mes de embarazo o meses después del parto, aborto o aborto espontáneo. En comparación con otras formas de miocardiopatía, la MCPD promueve una mayor formación de trombos intracardíacos y sistémicos, por lo que se recomienda la administración de terapia anticoagulante como estrategia para la prevención de eventos deletéreos. El presente estudio tiene como objetivo evaluar la terapia anticoagulante en PPCM. Para este Scope Review, realizado a través de las plataformas PubMed y Science Direct, entre 2018 y 2023, los descriptores elegidos fueron "Anticoagulants", "Dilated Cardiomyopathy" y "Peripartum Period". Los criterios de inclusión consistieron en 1) ensayos clínicos, pruebas controladas y aleatorizadas, revisiones y metanálisis, 2) estudios sobre anticoagulación en PPCM, 3) textos que abordaran el manejo de pacientes con PPCM anticoagulados 4) artículos escritos en portugués, inglés o español. Los criterios de exclusión incluyeron insuficiencias temáticas, informes de casos, estudios con animales y textos fuera del marco temporal. La evidencia encontrada sugirió que los principales riesgos de la anticoagulación en la PPCM son el accidente cerebrovascular, la hemorragia materna y el sangrado retroplacentario. La hipertensión arterial sistémica, las arritmias estructurales y el shock cardiogénico se consideran complicaciones frecuentes asociadas a la PPCM. Se deben desarrollar análisis clínicos sobre toxicidad y mejores estrategias para la suspensión de anticoagulantes, así como el uso de marcadores en el tamizaje de PPCM.

Palabras clave: Anticoagulantes; Cardiomiopatía dilatada; Periodo periparto.

1. Introdução

A cardiomiopatia dilatada periparto (CMPP) é uma forma rara de cardiomiopatia de etiologia não isquêmica que acomete mulheres saudáveis no último mês de gestação ou meses seguintes após o parto, o aborto ou o aborto espontâneo, onde nenhum outro agente causal de insuficiência cardíaca (IC) possa ser identificado (Ribeiro *et al.*, 2022). Conforme o consenso proposto pelo National Institute of Health (Instituto Nacional de Saúde, ou NIH), essa doença também pode ser definida pela presença de IC de causa desconhecida, gerando disfunção do ventrículo esquerdo (VE), considerando a ausência de cardiopatia prévia à gestação e a presença de fração de ejeção reduzida (FEr) (Chaudhari, *et al.*, 2022).

A CMPP apresenta-se com frequência no pós parto, principalmente na semana subsequente após o parto (Moulig, *et al.*, 2019). A literatura sugere que a incidência dessa doença varia entre os países, as etnias e as populações que são avaliadas. Nos Estados Unidos da América (EUA), sugere-se que a incidência dessa condição clínica atinja 1 em 1300 ou 1 em 4000 nascidos vivos (Agrawal *et al.*, 2019). Existem países em que a incidência de CMPP é significativamente maior. Na Nigéria e no Haiti, por exemplo, regiões com maior predomínio de afrodescendentes, estima-se que a prevalência de cardiomiopatia puerperal seja de 1 a cada 100 ou 300 gestações (Fu *et al.*, 2022). Entretanto, as evidências apontam que na Australásia e no Brasil os indicadores estatísticos relacionados a essa doença ainda não são precisos (Jackson *et al.*, 2018).

Embora a incidência global da cardiomiopatia dilatada periparto pareça aumentar com o avançar dos anos, esse fato se justifica devido a melhoria do rastreamento e do diagnóstico relacionado a essa condição (Chaudhari, *et al.*, 2022). Acredita-se que a CMPP possa ter um componente de envolvimento genético e familiar, e por isso, pacientes interligados através de parentesco de primeiro grau podem apresentar maior susceptibilidade para o desenvolvimento dessa doença (Regitz-Zagrosek *et al.*, 2018). Ainda assim, as análises clínicas indicam que a CMPP compartilha de alterações semelhantes a outras etiologias de cardiomiopatia dilatada, incluindo a presença de variantes gênicas (Jackson *et al.*, 2018).

Outros fatores de risco também podem estar associados ao desenvolvimento da CMPP (Da Silva, *et al.*, 2021). A literatura sugere que infecções virais, deficiências nutricionais e a presença de inflamação podem corroborar para o surgimento da cardiomiopatia puerperal (Sliwa *et al.*, 2023). Semelhantemente, o avanço da idade, a multiparidade, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a pré eclâmpsia também constituem-se como fatores de risco que corroboram para a disfunção cardiovascular periparto (Shah *et al.*, 2018).

Na maioria das vezes, a cardiomiopatia puerperal se expressa através de indícios equivalentes ao da insuficiência cardíaca, incluindo presença de edema de membros inferiores, aumento da pressão venosa jugular associada à crepitações bilaterais pulmonares, embora esse não represente um sinal patognomônico (Shah *et al.*, 2018). Ainda assim, é válido pontuar que nas formas brandas de CMPP, os achados clínicos podem ser indistinguíveis dos próprios sintomas fisiológicos intrínsecos à gestação, tornando o diagnóstico mais difícil de ser realizado (Boyle, *et al.*, 2019). Eventualmente, pacientes que cursam com taquipneia, ortopneia e dor torácica podem evoluir com as formas graves dessa doença, correlacionadas a um pior prognóstico (Chaudhari, *et al.*, 2022).

A literatura destaca que a cardiomiopatia dilatada periparto consiste como a principal causa de mortalidade materna não obstétrica (Stergiopoulos & Lima., 2019). Comparativamente a outras etiologias de cardiomiopatia, a CMPP tem sido associada a taxas mais elevadas de acometimento por tromboembolismo arterial, que representa a principal complicação de mulheres que recebem esse diagnóstico (Agrawal *et al.*, 2019). Devido ao risco substancial de óbito por essa condição, as recomendações científicas atuais sobre o tema indicam a anticoagulação profilática como uma estratégia para se evitar maiores agravos e desfechos deletérios ocasionados pela CMPP (Ribeiro, *et al.*, 2022).

Apesar das recomendações clínicas e protocolares que ressaltam a importância da anticoagulação profilática na CMPP, ainda não há consenso definido pela comunidade científica acerca da melhor forma de realização dessa conduta terapêutica (Lau & Yeh., 2019). Além disso, os estudos recentes sobre essa temática apontam a necessidade de individualização terapêutica em mulheres portadoras de cardiomiopatia periparto, uma vez que ainda existem indicações inespecíficas em relação ao tempo ideal de manutenção e aos limiares aceitáveis de toxicidade da anticoagulação (Strasserking *et al.*, 2022). Outras lacunas presentes na literatura científica também incluem o manejo de possíveis interações medicamentosas, assim como a ausência de consenso no que tange ao melhor modo de suspensão da anticoagulação (LeBlanc & Johnson., 2022).

Por fim, compreendida a relevância do cenário apresentado, sobretudo em função da discrepância ao que concerne às formas de manejo terapêutico e a extensão dos possíveis riscos relacionados ao uso de anticoagulantes, o presente estudo tem por objetivo avaliar a terapia anticoagulante na cardiomiopatia dilatada puerperal (CMPP).

2. Metodologia

Para elucidar a problemática levantada, o presente estudo delimita-se como uma revisão de escopo de literatura, fundamentada mediante o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta - Analyses, em sua extensão para Scoping Reviews (PRISMA - ScR). Destaca-se que o texto em questão se construiu por um processo fragmentado em etapas, sendo estas: definição de pesquisadores interessados; elaboração e registro do protocolo; delimitação e ajuste do objetivo e das questões de pesquisa; definição e ajuste dos critérios de inclusão e exclusão com base nos objetivos e na questão norteadora de

pesquisa; descrição do método planejado para a busca e seleção de evidências; busca das evidências em 03 (três) etapas; seleção dos estudos em 03 (três) etapas; extração das evidências encontradas, após a análise dos estudos; e mapeamento dos resumos e das evidências apresentadas pelos textos selecionados.

A questão norteadora do estudo foi: "quais as recomendações relacionadas à terapia anticoagulante para pacientes portadoras de cardiomiopatia dilatada puerperal?". O levantamento bibliográfico foi realizado de forma online, durante os anos de 2018 a 2023, por meio das bases U.S. National Library of Medicine National Institute of Health (PubMED), ScienceDirect. Os descritores obtidos nas ferramentas Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), e selecionados para a composição da presente Revisão de Escopo foram: "Anticoagulants", "Dilated Cardiomyopathy" e "Peripartum Period". O protocolo de pesquisa foi realizado através da seguinte busca: (peripartum cardiomyopathy OR PPCM) AND (warfarin OR anticoagulation OR aspirin OR apixaban OR rivaroxaban OR dabigatran OR edoxaban).

Foram adotados como critérios de inclusão, uma busca por artigos que abordam as seguintes temáticas: (i) avaliação do uso dos agentes anticoagulantes em pacientes portadoras de cardiomiopatia dilatada puerperal; (ii) estudos que avaliaram o desenvolvimento de complicações materno fetais em decorrência da anticoagulação na cardiomiopatia dilatada periparto; (iii) textos que abordaram o acompanhamento, seguimento e o manejo clínico dessas pacientes sob uso de anticoagulação (iv) artigos escritos em língua portuguesa, inglesa ou em espanhol. Além disso, incluiu-se para a constituição dessa Revisão Escopo a referência inclusa e anexada ao total de artigos selecionados, correspondente a uma citação da própria revista em questão, (Da Silva, et al., 2021), disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/14913>. Não obstante, outra referência inclusa e anexada ao total de artigos correspondeu a uma citação relacionada ao Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez e Planejamento Familiar na Mulher Portadora de Cardiopatia (Avila, et al., 2020), disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/G44cMS57LdN9g65nyqYSg6m>.

Em relação aos critérios de exclusão, foram rejeitados: (i) artigos fora do limite temporal estabelecido; (ii) relatos de casos; (iii) estudos com animais; (iv) artigos que não avaliaram a cardiomiopatia dilatada periparto durante as análises ou o uso de anticoagulantes (v) textos que avaliaram outras apresentações de miocardiopatias, que não a de etiologia periparto, ou outras etiologias de doenças cardiovasculares subjacentes à gestação. Textos que avaliaram exclusivamente o uso de terapia medicamentosa na CMPP sem abordagem ao uso de agentes anticoagulantes também foram excluídos.

Por meio do software Rayyan, utilizado para a seleção, realizou-se a remoção das duplicatas e triplicatas entre as bases de dados elegíveis. Dois membros da equipe desempenharam a busca e o julgamento dos trabalhos foi realizado em dois computadores com endereços de protocolo de internet diferentes, utilizando os mesmos descritores e filtros. Em caso de discrepância entre os resultados, um terceiro pesquisador auxiliou na elaboração da busca, minimizando a probabilidade de ocorrência de vieses. Foram elencados ao todo 512 artigos. Os títulos e resumos dos artigos foram lidos e analisados quanto à consistência metodológica e à adequação ao recorte temático de terapia de anticoagulação em pacientes portadores de cardiomiopatia dilatada puerperal.

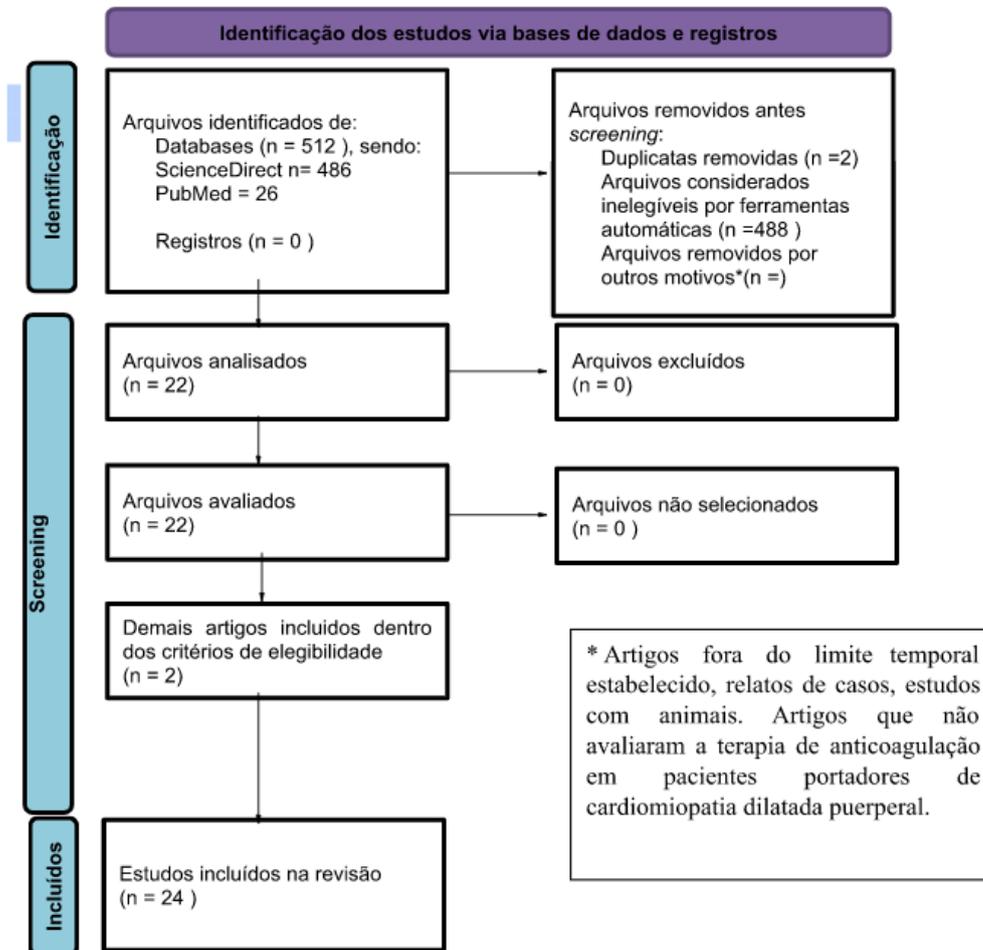
Ainda na metodologia, foi adicionado e referenciado (tanto ao longo do texto, como no final, na lista de referências), o principal autor responsável pelo suporte metodológico para o presente estudo. No caso, determinou - se que o autor foi (Regitz-Zagrosek *et al.*, 2018), através da última Diretriz para o Manejo de Doenças Cardiovasculares durante a Gestação, estabelecida pela Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC).

3. Resultados e Discussão

Limitando-se o tempo de publicação para os últimos 5 anos e após excluir o material com duplicatas, 510 artigos foram obtidos para leitura na íntegra, sendo 24 artigos referentes ao PubMed e 486 artigos provenientes da plataforma ScienceDirect.

Ao avaliar o material que não contemplou a temática e a perspectiva proposta pelo estudo, foram excluídos 488 artigos. Considerando os critérios de inclusão, e após uma leitura minuciosa dos resumos e dos textos selecionados, 22 artigos foram elencados para compor a amostra da presente revisão, conforme a Figura 1. Ao todo, 10 artigos selecionados são oriundos da plataforma PubMed e 12 artigos oriundos do ScienceDirect, além das 2 referências que foram adicionadas ao quantitativo final (Da Silva *et al.*, 2021) e (Avila *et al.*, 2020).

Figura 1 - Diagrama de fluxo dos resultados da pesquisa de literatura com base na declaração do PRISMA.



Fonte: Autores (2023).

No tocante ao idioma, os artigos gerados estavam predominantemente em língua inglesa, havendo apenas um texto proveniente da literatura francesa. Os achados foram agrupados em três categorias, denominadas de (i) Fisiopatologia, apresentação clínica e complicações da miocardiopatia dilatada periparto (ii) Diagnóstico, exames de imagem e exames laboratoriais (iii) Indicações, recomendações clínicas e descontinuação da terapia de anticoagulação.

3.1 Fisiopatologia, apresentação clínica e complicações da miocardiopatia dilatada periparto

Chaudhari e coautores relataram em seu estudo que as alterações genéticas poderiam justificar os mecanismos fisiopatológicos que sustentam a história natural da CMPP. Através do mapeamento biomolecular realizado em mulheres diagnosticadas com essa condição, foi possível notar que essas pacientes compartilhavam entre si de mutações em comum no

DNA, especialmente em relação a proteína tinina (TTN), ao gene associado ao BLC2 (BAG3), a proteína relacionada ao hormônio da paratireóide (PTHrP) e ao receptor gama ativado por peroxissoma 1 - alfa (PGC - 1 alfa) (Chaudhari, *et al.*, 2022).

Os principais fatores que tornam as gestantes hipercoaguláveis incluem a dilatação cardíaca, a imobilidade e a lesão endotelial (Luthra *et al.*, 2022.). Como já citado anteriormente, a CMPP, em comparação com outras etiologias de cardiomiopatia, possui maior risco trombótico, diretamente associado a desfechos deletérios e as altas taxas de mortalidade (Chaudhari, *et al.*, 2022). Agrawal e colaboradores, assim como Chaudhari e coautores, corroboram que em mulheres diagnosticadas com CMPP, o tromboembolismo arterial se configura como a complicação mais frequente, atingindo uma incidência de (6,6%) (Agrawal, *et al.*, 2019).

As alterações na cascata de coagulação que predominam no período periparto, sobretudo em relação ao aumento dos níveis dos fatores VII, VIII e X e de fibrinogênio plasmático correspondem a um dos mecanismos que tornam as gestantes hipercoaguláveis (Kido & Guglin., 2019). Da mesma forma, a literatura documenta que a cardiomiopatia puerperal também é responsável pela geração endógena de trombina e redução do tempo de tromboplastina ativada (TTPA) (Avila *et al.*, 2020). Ainda assim, espera-se que na maioria dos casos as alterações de hemostasia se normalizem em torno de 4 ou 6 semanas (Agrawal, *et al.*, 2019).

Luthra e colaboradores observaram em seu estudo retrospectivo, a partir da avaliação da Amostra Nacional de Pacientes Internados, que a incidência de trombose de VE na cardiomiopatia dilatada periparto pode atingir um valor de 17%. Esse estudo também definiu a fisiopatologia da CMPP como multivariada e complexa, uma vez que a trombose não se restringe às câmaras cardíacas esquerdas, também podendo acometer o ventrículo direito (VD), gerando piora subjacente da função pulmonar (Luthra, *et al.*, 2022).

Para Kumar *et al.*, (2022), outros mecanismos que estão vinculados à fisiopatologia da CMPP incluem as alterações hormonais. Na revisão formulada por esses autores, a secreção de prolactina e do hormônio solúvel placentário tirosina quinase 1 (FLT1 solúvel) exerceram um papel determinante para o aumento do estresse oxidativo nessa forma de CMD. Sugestivamente, pacientes portadoras de CMPP apresentaram níveis séricos maiores de ambos hormônios, corroborando com o desequilíbrio angiogênico e com a lesão endotelial. Esse estudo também endossa que, no momento em que a CMPP se manifesta, os níveis séricos dessas substâncias estão significativamente maiores, demonstrando o papel que a desregulação hormonal exerce para a piora da FEVE (Kumar, *et al.*, 2022).

Jackson *et al.*, (2018) relataram a importância da manutenção dos níveis de relaxina-2 para a musculatura do coração, principalmente devido ao seu papel para a melhora do débito cardíaco, para a redução da resistência arterial periférica, bem como na prevenção de eventos trombóticos. O estudo realizado por esses autores também apontou que pacientes com CMPP possuíam níveis mais baixos de relaxina-2, de modo que esses indivíduos também cursaram com menores taxas de recuperação miocárdica e com piora no prognóstico (Jackson *et al.*, 2018).

Ainda no que concerne aos mecanismos fisiopatológicos que sugerem o desenvolvimento da CMPP, Azibani e colaboradores, por sua vez, demonstraram que a secreção de osteopontina (OPN) em pacientes que recebem esse diagnóstico está diretamente relacionada à piora da rigidez miocárdica por aumento da fibrose cardíaca. Nessa coorte, os autores também sugeriram que a terapia de anticoagulação consistente com heparina de baixo peso molecular (HPBM) é capaz de reduzir os níveis séricos de OPN N-terminal clivado por trombina, interrompendo, dessa forma, o ciclo que fomenta a trombose e os desfechos deletérios induzidos pela CMPP (Azibani, *et al.*, 2020).

As evidências científicas ainda apontam que na maioria dos casos observados, pacientes com disfunção cardiovascular dilatada periparto apresentam sinais e sintomas como qualquer outra insuficiência cardíaca sistólica (Fu, *et al.*, 2022). Assim como (Jackson, *et al.*, 2018) e (Chaudhari, *et al.*, 2022), Fu e colaboradores também demonstraram que a cardiomiopatia dilatada

periparto se expressa através de sinais como a dispneia, a fadiga, o edema de membros inferiores e a congestão hepática. Algumas complicações tromboembólicas também podem ser presumidas a partir da observação de sinais de alerta, como o déficit motor súbito unilateral, assim como a presença de edema assimétrico de membro inferior, eventos que podem sugerir a agravos como acidente vascular encefálico e a isquemia aguda de membro por trombose profunda, respectivamente (Douglass & Blauwet., 2021).

É interessante ressaltar, contudo, que apesar do tromboembolismo representar a complicação mais comum da CMPP, nem todos os pacientes que recebem esse diagnóstico estão suscetíveis a esse evento. Na revisão elaborada por Luthra e colaboradores, foi possível identificar que comparativamente às pacientes portadoras de CMPP isolada, aquelas que apresentaram trombose de VE possuíam uma história mais preditiva para outras comorbidades, incluindo a doença valvular (19,47 vs 14,61, valor p 0,004) e a insuficiência cardíaca congestiva (63,94% vs 50,27%, valor $p < 0,001$). Ainda com relação a esse estudo, pacientes com CMPP e trombose de VE concomitante apresentaram maiores chances de evolução para o acidente vascular encefálico, comparativamente ao grupo portador de CMPP isolada (10,18% vs 1,24%, respectivamente) (Luthra, *et al.*, 2022).

Diferentemente de outras etiologias de CMD, a CMPP tem sido associada a uma maior incidência de trombos intracardíacos (Kido & Guglin., 2019). Em um estudo retrospectivo realizado na China, dentre 123 casos analisados para CMPP, a formação de trombo intracardíaco foi detectada em 22 pacientes, de modo que a FEVE reduzida, assim como os níveis elevados de hemoglobina e de agentes trombóticos foram considerados fatores de risco independentes que contribuindo para a piora do prognóstico (Fu, *et al.*, 2022).

Outras complicações também são relatadas pela literatura, além do próprio tromboembolismo na CMPP. No estudo observacional de Moulig e colaboradores, realizado através do seguimento de 5 anos com 66 pacientes portadoras de CMPP, foi possível constatar que cerca de metade dessas pacientes desenvolveram arritmias estruturais, enquanto que 13% evoluíram com hipertensão arterial sistêmica após o diagnóstico dessa disfunção cardíaca (Moulig, *et al.*, 2019). Outra complicação frequentemente relatada pelos estudos é o choque cardiogênico (Boyle, *et al.*, 2019), assim como o risco de morte súbita (Da Silva, *et al.*, 2021).

Ainda em relação às complicações, Luthra *et al.* (2022) também apontam que pacientes com CMPP que desenvolveram trombose de VE estiveram mais suscetíveis a realização de cateterismo cardíaco esquerdo, com incidência de (4,42%), enquanto que pacientes acometidos por trombose cardíaca direita apresentaram uma incidência de (13,50%) para a realização de procedimentos invasivos. Ainda nessa revisão, os autores também apontaram que os casos de CMPP associados à trombose de VE apresentaram maior necessidade de implantação de cardiodesfibrilador (CDI) (10,84%, OR 1,74, 95 IC 1,29 –2,3, valor $p < 0,001$) e de dispositivos de assistência ventricular esquerda (2,21%, OR 3,75; IC 95% 1,98 –7,10, valor $p < 0,001$) (Luthra, *et al.*, 2022).

3.2 Diagnóstico, exames de imagem e avaliação laboratorial

O diagnóstico da cardiomiopatia dilatada periparto pode ser realizado em pacientes previamente saudáveis que desenvolvem insuficiência cardíaca de início recente, sem etiologia determinável, de modo que essa ocorra nos últimos meses de gestação ou em até 4 meses após o parto (Chaudhari, *et al.*, 2022). As recomendações clínicas indicam que a identificação da CMPP seja feita a partir de um processo de exclusão, devendo-se sempre descartar a existência de doença cardíaca valvar, IC subjacente a outra causa, além da embolia pulmonar e da dissecação coronariana (Regitz-Zagrosek, *et al.*, 2018).

Sob suspeita de CMPP, a investigação clínica deve prosseguir, após realização de um exame físico minucioso, além da avaliação eletrocardiográfica (Jackson *et al.*, 2018). Em consonância com Jackson e colaboradores, Lee e coautores também

corroboram acerca da importância do eletrocardiograma atuar como um exame que auxilia no diagnóstico mais preciso dessa condição. Ainda que não existam achados patognomônicos no ECG que sugiram a presença de cardiomiopatia periparto, muitas das pacientes que recebem esse diagnóstico possuem alterações difusas e inespecíficas do segmento ST, além da presença de anormalidades na onda T (Lee *et al.*, 2022).

Para a avaliação da fração de ejeção do VE, o ecocardiograma se revela como um dos exames não invasivos mais importantes, uma vez que um dos critérios de diagnóstico da cardiomiopatia dilatada puerperal inclui uma FEVE < 45% (Agrawal, *et al.*, 2019). Além de possuir utilidade para o diagnóstico, a ecocardiografia também se revela útil para o prognóstico clínico da CMPP, uma vez que disfunções ventriculares do VD estão associadas com a piora do prognóstico e da sobrevida (Lau & Yeh., 2019). A literatura sugere que pacientes com diâmetro diastólico final do VE > 6 cm e FEVE < 30% possuem menor responsividade a anticoagulação plena, possuindo maior necessidade de suporte invasivo, com consequentes maiores taxas de mortalidade (Regitz-Zagrosek *et al.*, 2018).

Jackson e colaboradores também apontam em sua revisão que a regurgitação mitral e a presença de trombo de VE podem representar achados da CMPP complicada, além do próprio comprometimento da função sistólica do ventrículo esquerdo. Nesse estudo os autores apontam que em muitos casos, o uso da radiografia de tórax pode ser útil na investigação inicial, uma vez que a dispneia e o edema podem indicar a presença de congestão pulmonar associada à cardiomegalia (Jackson, *et al.*, 2018).

Ainda que não hajam achados característicos da CMPP na ressonância magnética cardíaca, esse exame de imagem se revela como um método complementar ao ecocardiograma, fornecendo uma maior sensibilidade para a detecção de trombos intracardíacos, além de ser considerado mais seguro na gestação, devido a ausência de radiação ionizante (Fu *et al.*, 2022). Os estudos de Chaudhari e colaboradores, comparativamente, também indicam que a ressonância magnética cardíaca pode ser útil para o reconhecimento de áreas cardíacas que foram alvo de fibrose, necrose, hiperemia ou lesão intersticial. Como desvantagens desse exame, incluem-se o alto custo, além da utilização do contraste gadolínio durante a gestação (Chaudhari, *et al.*, 2022).

Em relação a avaliação laboratorial, a utilização do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) e do peptídeo natriurético do tipo pró BNP (NT - pro BNP) também são úteis para o diagnóstico da CMPP, uma vez que não costumam estar elevados naturalmente durante a gestação (Imran, *et al.*, 2022). Outros marcadores laboratoriais frequentemente utilizados na prática clínica incluem o uso da troponina do tipo T, cujos valores costumam permanecer inalterados na CMPP, tendo em vista a ausência de lesão do miócito cardíaco (Moulig, *et al.*, 2019). Embora não sejam específicos para o diagnóstico dessa disfunção cardiovascular, alguns outros parâmetros séricos podem ser solicitados a depender do quadro clínico investigado, como a proteína C reativa (PCR) e a contagem leucocitária, que podem estar discretamente aumentados (Fatema, *et al.*, 2018).

3.3 Indicações, recomendações clínicas e descontinuação da terapia de anticoagulação

Como citado anteriormente, devido ao aumento considerável de risco trombótico ocasionado pela CMPP, as evidências científicas recomendam que a anticoagulação profilática seja instituída quando a fração de ejeção do ventrículo esquerdo esteja em limiares inferiores a 25%, conforme as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) (Kido & Guglin., 2019). Comparativamente, a American Heart Association (AHA) recomenda o início da terapia anticoagulante para valores de FEVE < 30% (Chaudhari, *et al.*, 2022).

Agrawal e colaboradores ainda enfatizam em sua revisão que outras indicações para a anticoagulação na CMPP incluem a presença de fibrilação atrial (FA), trombo de VE, embolia sistêmica, uso contínuo de bromocriptina e FEVE < 30% (Agrawal, *et al.*, 2019). Fu e colaboradores por sua vez foi possível observar que pacientes que possuíam uma FEVE baixa necessitam realizar o seriamento ecocardiográfico de forma mais rigorosa, permitindo a análise do diâmetro diastólico final do ventrículo

esquerdo e de outros parâmetros estruturais. A avaliação dessas características a longo prazo pode inclusive sugerir a necessidade de anticoagulação precoce e profilática (Fu, *et al.*, 2022).

Em relação a escolha do anticoagulante, as recomendações mais recentes acerca do tema apontam o uso de heparina não fracionada (HNF) e de heparina de baixo peso molecular (HBPM) como estratégias medicamentosas seguras para a gravidez (Jackson *et al.*, 2018). Devido ao seu potencial de reversibilidade e a sua meia vida curta, a HNF é preferível durante a gestação e após o parto, enquanto a varfarina é proscrita durante a gestação, ainda que também possa ser utilizada o pós parto (Chaudhari *et al.*, 2022). Assim como relatado por (Kido & Guglin., 2019) e (Boyle *et al.*, 2019), a literatura não recomenda a utilização dos novos anticoagulantes orais (NOACS) durante a gestação, tendo em vista o risco de embriopatias.

Chaudhari e colaboradores também recomendam em sua revisão a administração de anticoagulação profilática em todas as pacientes diagnosticadas com CMPP, até oito semanas após o parto (Chaudhari, *et al.*, 2022). Semelhantemente a esse estudo, (Douglass & Blauwet., 2021) demonstraram que o uso de diuréticos, de betabloqueadores seletivos e de IECAs (inibidores da enzima de conversão da angiotensina) ou BRAs (bloqueadores do receptor da angiotensina II), quando associados a terapia anticoagulante, representa uma estratégia importante para a redução da mortalidade e para a melhora do prognóstico, considerando a semelhança terapêutica entre a CMPP e a ICFEr (insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida).

Regitz-Zagrosek e colaboradores também apontam a predileção clínica para o uso de heparina, em relação a administração de antagonistas da vitamina K (AVKs), sobretudo devido ao risco potencial que essa classe tem para o surgimento de fetopatia (<2%) e perda fetal (<20%). Uma vez que o diagnóstico de CMPP seja feito em mulheres previamente anticoaguladas, a literatura recomenda a descontinuação ajustada do AVK entre a sexta e a décima segunda semana de gestação, considerando substituição para HBPM ou HNF com dupla administração diária (Regitz-Zagrosek, *et al.*, 2018).

Além disso, um grande rol de evidências estipulam que a inicialização da dose de HBPM seja feita a partir de 1mg/kg e 100UI/kg para a dalteparina, duas vezes ao dia por via subcutânea (Regitz-Zagrosek, *et al.*, 2018). O reajuste de dose dessas drogas deve ser considerado a partir das variações dos níveis de anti - Xa, não sendo recomendada a adição rotineira de ácido acetilsalicílico (AAS) (Avila, *et al.*, 2020). Uma vez sendo utilizada, a HNF requer monitoramento do coagulograma através de TP (tempo de protrombina) e TTPA (tempo de tromboplastina parcial), com um prolongamento de ≥ 2 vezes o controle (LeBlanc & Johnson., 2022), (Fatema. *et al.*, 2018).

Fu e colaboradores, assim como LeBlanc e Johnson, concordam ao afirmar que toda terapia anticoagulante está associada a riscos que devem ser considerados antes de sua administração. Na revisão de ambos os autores, há consenso no que tange ao risco de aborto espontâneo, hemorragia pós parto, e sangramento retroplacentário e acidente vascular encefálico como complicações decorrentes da administração de fármacos dessa classe, principalmente quando utilizados por regimes terapêuticos de longa duração, em mulheres de alto risco e com o uso de doses farmacológicas fora dos parâmetros de segurança (Fu, *et al.*, 2018), (LeBlanc & Johnson., 2022).

Shah e colaboradores, por sua vez, evidenciaram através de seu estudo retrospectivo que o uso prolongado de anticoagulantes (aOR 2,51, IC 95% 1,73 a 3,64), a multiparidade (aOR 2,07, 95% CI 1,09 a 3,92) e a presença de doença arterial coronariana (aOR 2,28, 95% IC 1,42 a 3,67) em pacientes diagnosticadas com CMPP representaram fatores de risco independentes e preditores de um tempo de internação superior a 30 dias, com consequente readmissão (Shah, *et al.*, 2018).

Uma vez submetidas ao regime de anticoagulação, as pacientes portadoras de CMPP necessitam de acompanhamento hemodinâmico rigoroso próximo ao parto, sendo recomendada a aferição de pressão arterial, de frequência cardíaca, além da realização de eletrocardiograma e oximetria de pulso. Além disso, as evidências apontam que o uso de cateteres atriais invasivos não devem ser rotineiramente utilizados durante a gestação, sobretudo devido ao seu benefício discutível (Lau & Yeh., 2019).

A diretriz de Insuficiência Cardíaca relacionada à CMPP aponta que a terapia de anticoagulação deva ser continuada até a normalização da função sistólica do VE (Shah *et al.*, 2018). Na maioria das pacientes portadoras dessa condição, espera-se que a recuperação ecocardiográfica do ventrículo esquerdo ocorra de 2 a 6 semanas após o diagnóstico, ainda que eventualmente alguns casos eventuais atinjam um período de até 5 anos (Agrawal *et al.*, 2019). Em relação ao seguimento das pacientes portadoras de CMPP, (Kido & Guglin., 2019) recomendam a avaliação seriada da FEVE de 6 a 12 meses após a suspensão da anticoagulação.

Regitz-Zagrosek e colaboradores apontam que em mulheres com CMPP e anticoaguladas com cesariana eletiva planejada, a dose de HBPM pode ser suspensa 24 horas da realização do procedimento cirúrgico. Nesse estudo, os autores ainda sugerem que nas pacientes de alto risco, a HNF terapêutica pode ser reintroduzida após 6 horas após o parto. Em mulheres de risco moderado ou baixo, uma única dose profilática de HBPM pode ser utilizada, sendo recomendada a dose de 20 mg se o peso for <50 kg, 40 mg se 50–90 kg. Para as pacientes que possuem maior índice de massa corporal, recomenda-se a administração de 0,5 mg/kg, cuja dosagem pode ser administrada 6 h após o parto (Regitz-Zagrosek, *et al.*, 2018).

Uma vez que a via de parto escolhida seja natural, a literatura sugere que pacientes de moderado ou alto risco sejam convertidas para uma infusão de HNF com controle de coagulograma, também sendo recomendada a administração de sulfato de protamina (Regitz-Zagrosek, *et al.*, 2018). Em relação a reversão da anticoagulação, embora ainda não haja consenso a partir das últimas evidências científicas, indica-se a administração de protrombina, em dose individualizada e independente do peso materno (LeBlanc & Johnson., 2022).

4. Conclusão

Com base nos aspectos discutidos no presente estudo, destaca-se a importância do uso da anticoagulação como terapia fundamental para a cardiomiopatia dilatada puerperal, tendo em vista os efeitos benéficos promovidos para a qualidade de vida e para a redução da morbimortalidade das pacientes que fazem uso dessa estratégia medicamentosa.

Os estudos analisados apontam o risco de sangramento como o principal efeito adverso decorrente dessa terapia, além da dificuldade de manejo desses casos, principalmente em mulheres com alto risco de trombose, múltiparas e portadoras de outras doenças cardiovasculares subjacentes. Devido ao potencial trombótico exercido pela CMPP, o risco de abortamento, de hemorragia retroplacentária e de acidente vascular encefálico também são complicações comuns relatadas através do uso dessa terapia. Outras complicações decorrentes da própria CMPP incluem o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica, de trombose intracardíaca e de arritmias estruturais.

As principais limitações do presente estudo remetem ao tamanho amostral e ao curto período de seguimento dos pacientes dos estudos incluídos nesta revisão. Em decorrência disso, optou-se por uma revisão de escopo com o intuito de abarcar o maior número possível de estudos e, conseqüentemente, uma maior população estudada. Além disso, constatamos a insuficiência de dados consistentes e consenso sobre o limiar de toxicidade aceitável, a escolha das terapias para controlar os principais eventos adversos e a decisão pela descontinuação da anticoagulação na CMPP.

Quanto a perspectivas futuras, espera-se que mais estudos sobre o uso de longo prazo sobre o uso de anticoagulantes na cardiomiopatia periparto sejam realizados a fim de estabelecer um consenso quanto a definição, manejo da toxicidade cardiovascular e descontinuação dessas drogas, preenchendo-se as lacunas que limitam os atuais protocolos terapêuticos. À medida que essa abordagem terapêutica e outras terapias direcionadas à CMPP continuam a se expandir, torna-se mais evidente a importância de se ofertar cuidados multidisciplinares aos pacientes, garantindo a integração entre a Cardiologia, a Ginecologia e Obstetrícia para que os eventos adversos associados ao uso de anticoagulantes sejam reduzidos e o máximo de benefício seja alcançado.

Referências

- Agrawal, A., Jain, D., Ram, P., Leon, J. L. P., & Rangaswami, J. (2019). Anticoagulation for intra-cardiac thrombi in peripartum cardiomyopathy: A review of the literature. *Rev Cardiovasc Med.* 20(2), 53-58.
- Avila, W. S., Alexandre, E. R. G., Castro, M. L. D., Lucena, A. J. G. D., Marques-Santos, C., Freire, C. M. V., & Leal, T. D. C. A. T. (2020). Posicionamento da Sociedade Brasileira de Cardiologia para Gravidez e Planejamento Familiar na Mulher Portadora de Cardiopatia–2020. *Arq. Bras. Cardiol.* 114, 849-942.
- Azibani, F., Pfeffer, T. J., Ricke-Hoch, M., Dowling, W., Pietzsch, S., Briton, O., & Hilfiker-Kleiner, D. (2020). Outcome in German and South African peripartum cardiomyopathy cohorts associates with medical therapy and fibrosis markers. *ESC Heart Fail.* 7(2), 512-522.
- Boyle, S., Nicolae, M., Kostner, K., Davies, K., Cukovski, I., Cunliffe, A., & Morton, A. (2019). Dilated cardiomyopathy in pregnancy: outcomes from an Australian tertiary center for maternal medicine and review of the current literature. *Heart Lung Circ.* 28(4), 591-597.
- Chaudhari, K., Choudhary, M., Chaudhari, K., Verma, N., Kumar, S., Madaan, S., & Talwar, D. (2022). Advancement in Current Therapeutic Modalities in Postpartum Cardiomyopathy. *Cureus,* 14(3).
- da Silva, A. K. B., da Silva, A. V. B., de Sousa, R. M., Feitosa, S. S. M., Muniz, J. M., Rosa, J. D. M. S., & Alves, D. R. C. F. (2021). Prevalência e fatores associados ao desenvolvimento de parada cardiorrespiratória em gestantes. *RSD,* 10(9), e9110914913-e9110914913.
- Douglass, E. J., & Blauwet, L. A. (2021). Peripartum cardiomyopathy. *Cardiol Clin.* 39(1), 119-142.
- Fatema, N., Banerjee, S. K., Ahmed, C. M., Habib, A. A., Rahman, F., Ahsan, S. A., & Arzu, J. (2018). Clinical Profile and Outcome of Peripartum Cardiomyopathy-A Study in a Tertiary Cardiac Hospital of Bangladesh. *Mymensingh Med. J.* 27(2), 298-303.
- Fu, K., Zhang, H., Chen, N., Hu, Y., Xiao, J., Zhang, X., & Ji, X. (2022). Risk factors for intracardiac thrombus in peripartum cardiomyopathy: a retrospective study in China. *ESC Heart Fail.*
- Imran, T. F., Mohebbi, D., Lopez, D., Goli, R. R., DeFilippis, E. M., Truong, S., & Sabe, M. A. (2022). NT-proBNP and predictors of event free survival and left ventricular systolic function recovery in peripartum cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol.* 357, 48-54.
- Jackson, A. M., Dalzell, J. R., Walker, N. L., Coats, C. J., Jhund, P. S., & Petrie, M. C. (2018). Peripartum cardiomyopathy: diagnosis and management. *Heart,* 104(9), 779-786.
- Kido, K., & Guglin, M. (2019). Anticoagulation therapy in specific cardiomyopathies: isolated left ventricular noncompaction and peripartum cardiomyopathy. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 24(1), 31-36.
- Kumar, A., Ravi, R., Sivakumar, R. K., Chidambaram, V., Majella, M. G., Sinha, S., & Mehta, J. L. (2022). Prolactin inhibition in peripartum cardiomyopathy: Systematic review and meta-analysis. *Curr. Probl. Cardiol.* 101461.
- Lau, E., & Yeh, D. D. (2019). Management of high risk cardiac conditions in pregnancy: anticoagulation, severe stenotic valvular disease and cardiomyopathy. *Trends Cardiovasc. Med.* 29(3), 155-161.
- LeBlanc, C. A., & Johnson, K. (2022). Early Recognition and Treatment for the Optimal Care of Individuals With Peripartum Cardiomyopathy. *Nurs. Women Health.*
- Lee, Y., Choi, B., Lee, M. S., Jin, U., Yoon, S., Jo, Y. Y., & Kwon, J. M. (2022). An artificial intelligence electrocardiogram analysis for detecting cardiomyopathy in the peripartum period. *Int. J. Cardiol.* 352, 72-77.
- Luthra, K., Avula, S. R., Raju, M., Gangu, K., Waqar, Z., Doddamani, R., & Singh, H. (2022). Risk factors and outcomes associated with Left Ventricular Thrombus in patients with Peripartum Cardiomyopathy: An insight from National Inpatient Sample Database. *Am. J. Prev Cardiol.* 9, 100313.
- Moulig, V., Pfeffer, T. J., Ricke-Hoch, M., Schlothauer, S., Koenig, T., Schwab, J., & Bauersachs, J. (2019). Long-term follow-up in peripartum cardiomyopathy patients with contemporary treatment: low mortality, high cardiac recovery, but significant cardiovascular co-morbidities. *Eur. J. Heart Fail.* 21(12), 1534-1542.
- Regitz-Zagrosek, V., Roos-Hesselink, J. W., Bauersachs, J., Blomström-Lundqvist, C., Cifkova, R., De Bonis, M., & Warnes, C. A. (2018). 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 39(34), 3165-3241.
- Ribeiro, L. C. P., Felipe, R. M. S., de Sousa, M. R., da Fonseca, E. T. M., da Silva Baptista, V., & de Siqueira, E. C. (2022). Uma análise sobre as cardiomiopatias: hipertrofica e dilatada. *REAS,* 15(8), e10740-e10740.
- Shah, M., Ram, P., Lo, K. B., Patnaik, S., Patel, B., Tripathi, B., & Figueredo, V. M. (2018). Etiologies, predictors, and economic impact of 30-day readmissions among patients with peripartum cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 122(1), 156-165.
- Sliwa, K., Viljoen, C. A., Hasan, B., & Ntusi, N. A. (2023). Nutritional Heart Disease and Cardiomyopathies: JACC Focus Seminar 4/4. *J. Am. Coll. Cardiol.*
- Stergiopoulos, K., & Lima, F. V. (2019). Peripartum cardiomyopathy-diagnosis, management, and long term implications. *Trends Cardiovasc. Med.* 29(3), 164-173.
- Strasserking, F. E., Musho, J., Heimburger, D. C., Mutale, W., Damp, J. A., Mumba, N., & Goma, F. (2022). Peripartum cardiomyopathy: Characteristics and outcomes among women seen at a referral hospital in Lusaka, Zambia. *IJC Heart Vasc.* 42, 101104.