

## COMENTÁRIO EDITORIAL



# Pré-eclâmpsia: a ponta do iceberg da insuficiência cardíaca

Mônica Samuel Avila<sup>1</sup>, Walkiria Samuel Avila<sup>2</sup>

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) representa uma das pandemias do século XXI, afetando cerca de 2% da população adulta mundial e com a média da taxa de mortalidade estimada de 14.0/100.000 habitantes.<sup>1</sup> A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) é prevalente na mulher e se apresenta com um diagnóstico complexo e desafiador, devido a sua longa e oculta evolução, contribuindo para um ônus significativo e crescente à saúde pública. Embora ainda muito discutível, a fisiopatologia da ICFEp parece relacionada a um estado pró-inflamatório que provoca uma disfunção endotelial, hipertrofia de miócitos e deposição de colágeno, e de modo contínuo, fibrose miocárdica e redução da complacência ventricular.<sup>2</sup>

Por sua vez, a pré-eclâmpsia/eclâmpsia continua sendo a principal causa de mortalidade materna em todo o mundo, complicando 5-10% de todas as gestações.<sup>3</sup> A complexa fisiopatologia da pré-eclâmpsia é fundamentada no comprometimento placentário decorrente do estresse isquêmico e/ou oxidativo que atuam de forma pró-inflamatória sistêmica e pró-trombótica, determinando disfunção endotelial e inflamação crônica intravascular. Admite-se existir duas formas de pré-eclâmpsia: a forma precoce, caracterizada por um defeito na formação da placenta na ocasião da invasão trofoblástica, e a forma tardia, atribuída a fatores de risco preexistentes que favorecem a má adaptação cardiovascular materna à gestação, que ocorre mais próxima ao seu termo.<sup>4</sup>

A pré-eclâmpsia/eclâmpsia e a ICFEp compartilham condições agravantes de risco como diabetes mellitus, obesidade e hipertensão arterial, aspectos esses, que podem sugerir uma sobreposição na sua patogênese.

## RESUMO DO ARTIGO

O estudo retrospectivo de Williams e colaboradores<sup>5</sup> é fundamentado em banco de dados de pacientes hospitalizados, que analisou a conexão entre a pré-eclâmpsia e o risco de hospitalização por ICFEp ao longo dos 90 dias e 10 anos após o parto, comparando mulheres que apresentaram pré-eclâmpsia/eclâmpsia com mulheres que não apresentaram a condição. O desfecho primário do estudo foi hospitalização por ICFEp e os desfechos secundários incluíram: hospitalização por qualquer IC, incluindo ICFEp ou com fração de ejeção reduzida (ICFEr).

O banco de dados que incluiu 2.532.515 mulheres que tiveram assistência hospitalar durante o parto entre 2006 e 2014, mostrou que 128.029 (5,1%) delas apresentaram pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Após a alta hospitalar, foram registradas 569 hospitalizações por ICFEp e 985 por ICFEr em 120 meses, mediana de 72 meses. Como desfecho primário, o estudo mostrou que o aparecimento da ICFEp em mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia foi duas vezes maior quando comparada às mulheres sem pré-eclâmpsia/eclâmpsia, e que a média de idade das pacientes foi de 34 anos e o tempo médio para o aparecimento da ICFEp foi de 32,2 meses pós-parto. Considerando desfechos secundários, ocorreram 1.072 hospitalizações causadas por ICFEr, com tempo médio de aparecimento de 31,5 meses após o parto. Além disso, os autores verificaram que dentre as 3995 mulheres que desenvolveram algum tipo de IC. Nos primeiros 90 dias pós-parto, o risco de IC foi o dobro naquelas com antecedentes de pré-eclâmpsia/eclâmpsia. A pré-eclâmpsia/eclâmpsia foi um fator de risco independente tanto para a ICFEp como para a ICFEr.

1. Doutora em Ciências pela USP; Médica assistente do Núcleo de Transplantes no InCor – HCFMUSP.

2. Professora livre docente do Departamento de Cardiopneumologia pela USP; Coordenadora do Núcleo de Ensino em Pesquisa em Cardiopatia da Gravidez e Aconselhamento Reprodutivo do InCor – HCFMUSP.

Vale destacar que as mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia possuíam idade mais avançada ( $\geq 40$  anos), eram em maior número da raça negra (27,9%) e apresentavam mais comorbidades tais como: hipertensão arterial (13,9%), diabetes melito (3,4%) e diabetes gestacional (10,3%). Além disso, os fatores sociodemográficos como índices de pobreza, falta de seguro saúde e moradoras de áreas rurais foram os fatores de risco adicionais para o aparecimento de ICFeP. Quando excluídas participantes com hipertensão gestacional, a pré-eclâmpsia/eclâmpsia permaneceu significativamente associada à ICFeP (HR = 2,2; IC 95%, 1,97-2,46;  $P < 0,001$ ).

### IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Os autores destacaram a importância da pré-eclâmpsia/eclâmpsia como fator de risco independente de hospitalizações por ICFeP ao longo de uma década.<sup>5</sup> Nesse contexto, as hospitalizações registradas nos primeiros 90 dias após o parto reforçam que o envolvimento cardiovascular no decurso da pré-eclâmpsia não se resolve com o parto. De fato, os estudos de função endotelial e das propriedades físicas da parede arterial, entre elas, distensibilidade, complacência e elasticidade, documentaram que a disfunção endotelial<sup>6</sup> e a rigidez arterial<sup>7</sup> que ocorrem na pré-eclâmpsia/eclâmpsia persistem após o parto, associando-se à maior risco de IC, hipertensão e doença arterial coronariana. Além disso, a análise da contratilidade, relaxamento miocárdico e a mecânica de torção do ventrículo esquerdo, estudadas pela ecocardiografia “speckle-tracking”, são anormais em 20% a 50% dos pacientes com pré-eclâmpsia precoce.<sup>8</sup> Esses resultados mostram a extensão do dano miocárdico sugerindo um dos possíveis mecanismos

de desenvolvimento de ICFeP nas mulheres com pré-eclâmpsia/eclâmpsia.

De igual importância são os estudos sobre os biomarcadores como recurso para a presunção da ICFeP em mulheres que apresentaram pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Suvakov S e colaboradores<sup>9</sup> realizaram uma análise “in silico” com a hipótese de encontrar mecanismos subjacentes comuns envolvidos na patogênese da pré-eclâmpsia e ICFeP, e conseguiram identificar 76 biomarcadores comuns entre pré-eclâmpsia, hipertensão e ICFeP. Nessa linha de pesquisa, uma metanálise<sup>10</sup> distinguiu 10 biomarcadores (proteína C reativa, HDL, insulina, BNP, NTproBNP, entre outros) que foram comuns à pré-eclâmpsia e ICFeP, sugerindo também uma fisiopatologia possivelmente comum.

No presente estudo<sup>5</sup> a falta de informações sobre o início precoce ou tardio da pré-eclâmpsia, assim como, junção de desfechos de pré-eclâmpsia e eclâmpsia em um único grupo, certamente acarretou vieses que demandam ajustes em futuras investigações, visto que essas condições são reconhecidas como entidades muito distintas quanto aos desfechos clínicos e obstétricos, imediatos e tardios.

O crescente conhecimento sobre o vínculo da pré-eclâmpsia/eclâmpsia e ICFeP, é fundamental para a conscientização dos profissionais que atuam na assistência à saúde da mulher. Antecedentes de complicações obstétricas não devem ser negligenciados na prática clínica, mas sim valorizados e considerados como marcadores de risco para doença cardiovascular, o que se impõe, é uma abordagem voltada para os programas específicos de estratificação de risco e prevenção, com perspectivas de redução nas taxas da principal causa de morte em mulheres, que é a doença cardiovascular.

### REFERÊNCIAS

1. Fernandes ADF, Fernandes GC, Mazza MR, Knijnik LM, Fernandes GS, Vilela AT, Badiye A, Chaparro SV. A 10-Year Trend Analysis of Heart Failure in the Less Developed Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2020 Feb;114(2):222-231. doi: 10.36660/abc.20180321. PMID: 32215488; PMCID: PMC7077585.
2. Masaru Obokata, Yogesh N V Reddy, Barry A Borlaug. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020 Jan;13(1 Pt 2):245-257. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.034. Epub 2019 Jun 12.
3. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25: 391-403.
4. Lisonkova S, Sahr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 771-781.
5. Williams D, Stout MJ, Rosenbloom JI, Olsen MA, Maddox KEJ, Deiyeh E, Roman V GD, Lindley KJ. Preeclampsia predictis Risk of Hospitalization for Herta Failure with Preserved Ejection Fraction *Am Coll Cardiol.* 2021 Dec 7;78(23):2281-2290. doi: 10.1016/j.jacc.2021.09.1360.
6. Breetveld NM, Ghossein-Doha C, van Neer J, Sengers MJM, Geerts L, van Kuijk SMJ, van Dijk AP, van der Vlught MJ, Heidema WM, Brunner-La Rocca HP, Scholten RR, Spaanderman MEA. Decreased endothelial function and increased subclinical heart failure in women several years after pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52: 196- 204.
7. Orabona R, Sciatti E, Vizzardi E, Bonadei I, Valcamonica A, Metra M, Frusca T. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in women with previous pregnancy complicated by early or late pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 116- 123.
8. Orabona R, Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, Valcamonica A, Metra M, Frusca T. Insights into cardiac alterations after pre-eclampsia: an echocardiographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49:124-133.
9. Suvakov S, Bonner E, Nikolic V, Jerotic D, Tatjana P Simic, Vesna D Garovic, Guillermo Lopez-Campos, Lana McClements. Overlapping pathogenic signalling pathways and biomarkers in preeclampsia and cardiovascular disease *Pregnancy Hypertens.* 2020 Apr;20:131-136. doi: 10.1016/j.preghy.2020.03.011. Epub 2020 Mar 29.
10. Alma LJ, Bokslag A, Maas AHM, Franx A, Paulus WJ, de Groot CJM. Shared biomarkers between female diastolic heart failure and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2017; 4: 88- 98.