

Case Report/Caso Clínico

Pregnancy after heart transplant: a case report Gravidez após transplante cardíaco: um caso clínico

Luísa Machado*, Diogo Ayres-de-Campos**, Maria Júlia Maciel***

*Serviço de Ginecologia e Obstetrícia
Centro Hospitalar de S. João EPE*

ABSTRACT

A growing number of women of reproductive age have been submitted to heart transplants in industrialized countries, as it is an established option for end-stage cardiac disease. Pregnancy after heart transplant is discouraged in most centres, due to increased maternal and fetal morbidities consequent to the immunological and hemodynamic changes of pregnancy, as well as to the side effects of immunosuppressive therapy.

We present the case report of an unplanned pregnancy in a 32-year-old primigravida, who had undergone a heart transplant six years before, due to a familial dilated cardiomyopathy. Prenatal surveillance was uneventful and a healthy infant was born at 37 weeks by cesarean section. A moderate post-partum haemorrhage requiring B-Lynch suture ensued. A transient episode of shortness of breath and cyanosis occurred on the second post-operative day. Pulmonary thromboembolism was ruled out and a spontaneous reversion of the symptoms occurred. At 18 months of age the child has a normal neuro-physicomotor development and maternal heart function is preserved.

There are now several reports suggesting that the adaptive capacity of the transplanted heart to pregnancy and delivery is generally adequate, particularly when pregnancy occurs during a period of stable heart function. However, maternal and perinatal risks should not be overlooked and a multidisciplinary approach is required. The report of a further successful case highlights the possibility of normal maternal and fetal outcomes in heart transplant recipients.

Keywords: pregnancy; heart transplant; neonatal outcome

INTRODUÇÃO

O avanço das técnicas cirúrgicas e da terapia imunossupressora nas últimas décadas permitiu tornar o transplante cardíaco numa opção terapêutica cada vez mais eficaz na

doença cardíaca terminal. O número de receptores tem vindo a aumentar, incluindo um número cada vez maior de mulheres em idade fértil.

A gravidez após transplante cardíaco é desencorajada na maioria dos centros de transplante, pelos riscos maternos e fetais que acarreta. As principais razões incluem as alterações hemodinâmicas da gravidez e os efeitos laterais dos fármacos imunossupressores^{2,3,11,12,7}. Entre as complicações descritas destaca-se o risco de rejeição, de infeção, de doença hipertensiva

* Interna de Obstetrícia/Ginecologia

** Professor Associado com Agregação de Obstetrícia/Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

*** Professora Auxiliar de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

da gravidez, de parto pré-termo e de baixo peso ao nascimento^{2,3,6,8,12}.

Desde que em 1988 foi descrito, pela primeira vez, o caso de uma gravidez com bom desfecho materno-fetal após transplante cardíaco, o número de casos tem vindo a aumentar, um pouco por todo o mundo¹⁻¹⁰.

CASO CLÍNICO

Grávida de 32 anos, de raça caucasiana, submetida a transplante cardíaco em 2002 devido a uma miocardiopatia dilatada familiar, diagnosticada no final de 2001, no contexto de uma insuficiência cardíaca congestiva de classe funcional IV da NYHA (*New York Heart Association*). Apresentava antecedentes familiares directos de miocardiopatia dilatada familiar (pai e uma tia). Foi efectuado estudo molecular com sequenciação do exão 13 da troponina T (TNNT2) que identificou a mutação K210del210 em heterozigotia, mutação também descrita noutros casos de miocardiopatia dilatada familiar. Após o transplante cardíaco foi informada dos riscos de uma gravidez, optando por iniciar contracepção oral, que suspendeu em 2008 após um episódio de tromboflebite. Optou então por ser submetida a uma laqueação tubária, tendo a gravidez ocorrido enquanto aguardava a realização da cirurgia. Na altura encontrava-se medicada com ciclosporina (50 mg + 75 mg/dia), prednisona (2,5 mg/dia), diltiazem (120 mg/dia), ácido acetil salicílico (100 mg/dia), lisinopril (2,5 mg/dia), suplementação oral com ferro e magnésio. Suspendeu o lisinopril e manteve a restante medicação. A vigilância pré-natal decorreu na consulta externa de um hospital de apoio perinatal diferenciado, mantendo-se o acompanhamento regular na consulta de Cardiologia. Durante a gestação a monitorização cardíaca (ecocardiograma e electrocardiograma periódicos) revelou sempre uma função biventricular preservada. O rastreio bioquímico integrado foi negativo, as ecografias obstétricas e o ecocardiograma fetal não revelaram quaisquer alterações. Às 15 semanas de gestação foi levantada a hipótese de realização de uma amniocentese para pesquisa da mutação associada à miocardiopatia dilatada familiar, a qual o casal decidiu não realizar. Sob monitorização sérica mensal, a dose de ciclosporina foi aumentada para 75 mg + 100 mg/dia às 33 semanas de gestação. Não se verificaram intercorrências de relevo até às 35 semanas de gestação, altura em que foi detectada uma subida tensional associada a proteinúria (2+) em tira-teste. A grávida foi internada com a suspeita de pré-eclâmpsia. A pressão arterial sistólica nunca ultrapassou os 150 mmHg e a diastólica manteve-se sempre inferior a 100 mmHg. O doseamento da proteinú-

ria de 24 horas foi de 270 mg. Não se verificaram alterações da função hepática e foi excluído o diagnóstico de pré-eclâmpsia, tendo-se presumido que a subida tensional tenha sido decorrente do aumento da dose do tratamento imunossupressor.

Foi realizada uma cesariana electiva às 37 semanas de gestação, sob analgesia epidural e profilaxia antibiótica com cefazolina, tendo sido efectuada concomitantemente uma laqueação tubária bilateral. Durante a cirurgia ocorreu uma atonia uterina que não respondeu à terapêutica médica com ocitocina, pelo que foi realizada uma sutura de B-Lynch, a qual controlou a hemorragia. O recém-nascido, do sexo masculino, pesava 2530 g e apresentava um índice de Apgar 9/10. No segundo dia após o parto a puerpera apresentou um episódio de dispneia e cianose moderados, com hipóxia e hipocapnia ligeiras. Não se verificaram alterações no doseamento de D-dímeros, marcadores de necrose miocárdica, electrocardiograma, ecocardiograma, e tomografia computadorizada pulmonar, tendo a situação revertido espontaneamente nas 24 horas seguintes. A lactação foi inibida por decisão do casal após aconselhamento por especialista de Neonatologia, e a puerpera teve alta ao quinto dia de pós-operatório. Aos 18 meses de vida, a criança apresenta um desenvolvimento neuropsicomotor adequado para a idade. Foi efectuada a pesquisa da mutação associada à cardiomiopatia dilatada, tendo esta sido negativa. A mãe mantém uma função biventricular preservada em classe funcional II da NYHA. Efectuou uma biópsia endomiocárdica cinco meses após o parto, a qual não apresentava alterações. Actualmente está medicada com ciclosporina (75 mg + 75 mg/dia), prednisona (2,5 mg/dia), diltiazem (120 mg/dia), ácido acetil salicílico (100 mg/dia), lisinopril (2,5 mg/dia), sucralfato (1 g 3 vezes/dia), pantoprazol 20 mg/dia, e suplementação oral de magnésio e ferro.

DISCUSSÃO

A gravidez após transplante cardíaco requer cuidados específicos^{3,2,5,10,11}. O curso e o desfecho da gravidez parecem ser fortemente influenciados pela condição clínica da grávida na altura da concepção, sendo mais favoráveis quando esta ocorre numa mulher com função cardíaca normal e sem evidência de rejeição. O *timing* ideal da concepção após o transplante cardíaco tem sido alvo de algum debate^{2,3,5,10}. Baseado na maior experiência existente com o transplante renal, a gravidez é de todo desaconselhada nos primeiros dois anos, sobretudo devido ao risco de rejeição e à necessidade de terapia imunossupressora mais agressiva durante o primeiro ano¹⁰.

A vigilância pré-natal implica um acompanhamento conjunto por Obstetrícia e Cardiologia, sendo nalguns casos também necessária a colaboração de outras especialidades^{2,3,7,8,14}. A avaliação regular do hemograma, contagem de plaquetas, função renal e hepática, níveis séricos de ciclosporina, ecocardiograma e electrocardiograma são aspectos relativamente consensuais. Os exames radiológicos e a biópsia miocárdica não são habitualmente necessários, salvo se houver agravamento da função cardíaca e/ou suspeita de rejeição^{2,3,8}.

Os principais riscos maternos associados à gravidez após transplante cardíaco dividem-se em três importantes grupos: cardiovascular, imunológico e infeccioso^{2,3,6,8,13}. O aumento do volume plasmático (cerca de 40-50%), do débito cardíaco (cerca de 30%) e do consumo de oxigénio provoca uma resposta do coração desnervado segundo dois mecanismos: aumento do débito cardíaco em resposta ao aumento da pré-carga pelo mecanismo de *Frank-Starling* e aumento da frequência cardíaca e da contractilidade em resposta ao aumento das catecolaminas circulantes^{2,3,13}. A frequência cardíaca em repouso está aumentada nestas doentes devido à ausência do estímulo vagal e existe uma hipersensibilidade às catecolaminas circulantes¹³, mecanismos adaptativos que conferem alguma tolerância às alterações hemodinâmicas da gravidez^{2,3,13}. Por outro lado, o risco de hipertensão arterial é de 46-48% e o de pré-eclâmpsia de 10-24%^{2,4,6,9}. Estas complicações têm sido apontadas como as principais causas do aumento de risco de parto pré-termo e de baixo peso ao nascimento^{2,3,6}. A hipertensão arterial é frequentemente prévia à gravidez e relacionada com o tratamento imunossupressor, nomeadamente com a ciclosporina e os corticosteróides^{2,3}. As infecções bacterianas, virais e fúngicas são também mais frequentes nas doentes transplantadas, devido ao tratamento imunossupressor, afectando 11 a 14% das gestações^{2,4,6}. A rejeição do órgão transplantado é uma complicação grave, mas que não parece ser mais frequente durante a gravidez^{2,3,6,8}. A terapêutica imunossupressora mais frequentemente utilizada é um esquema triplo, que inclui um inibidor da calcineurina (ciclosporina ou tacrólimus), um inibidor da proliferação ou diferenciação das células T (azatioprina, micofenolato de mofetil ou sirolimus) e a corticoterapia (prednisona ou prednisolona)^{2,3,11}. A rejeição é um processo crónico e os agentes imunossupressores necessitam de ser continuados e ajustados durante a gestação, devido à hemodiluição, sendo frequentemente necessário aumentar a dose diária para manter os níveis terapêuticos, sobretudo no 3.º trimestre da gravidez^{3,11}. A ciclosporina é o imunossupressor mais frequentemente usado, tendo

como complicações maternas a hipertensão arterial, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, doença linfoproliferativa, hiperplasia gengival, hirsutismo, aterosclerose e fibrose intersticial miocárdica. Os corticosteróides associam-se frequentemente a ganho de peso, retenção hídrica, hipertensão arterial, intolerância à glicose, úlceras pépticas e osteoporose, entre outros efeitos^{2,3,11}.

As principais complicações fetais decorrem essencialmente do tratamento imunossupressor, que confere um maior risco de prematuridade (32% a 40%), de baixo peso ao nascimento (20 a 80%) e de infecção^{2,3,6,7,11,12}. A ciclosporina atravessa a placenta e é excretada no leite materno², mas os escassos dados disponíveis não indicam que esteja associada a um aumento de incidência de malformações congénitas^{2,3,11,12}. O aleitamento materno tem sido desaconselhado, ainda que não esteja absolutamente contra-indicado^{2,10}. É necessário ter em conta que toda esta evidência provém de um número escasso de pequenas séries observacionais e que os efeitos a longo prazo não estão ainda devidamente avaliados^{2,3,11}. A corticoterapia também não está associada a um aumento da taxa de malformações, mas sim a um maior risco de baixo peso ao nascimento e de insuficiência adrenérgica neonatal^{3,11}. A taxa de abortamento em mulheres com transplantes cardíacos não parece diferir da existente na população geral^{2,3,6,11}.

A experiência acumulada não sugere que o transplante cardíaco seja, por si só, uma indicação para cesariana. No entanto, as taxas de cesariana nas diferentes séries oscilam entre 30 e 50%, traduzindo uma maior insegurança obstétrica nestas situações raras^{2,3,6,7}. A analgesia epidural está geralmente recomendada, quer para o parto vaginal quer para a cesariana^{2,3}.

Decorridas mais de duas décadas desde a descrição da primeira gravidez com sucesso após transplante cardíaco, existe já um número restrito de outros casos referidos na literatura científica. A descrição de mais um caso de sucesso, tanto quanto sabemos o segundo caso ocorrido em Portugal, evidencia a possibilidade de um bom desfecho materno e fetal nestas situações.

BIBLIOGRAFIA

1. Löwenstein BR, Vain NW, Perrone SV, Wright DR, Boullón FJ, Favaloro RG. Successful pregnancy and vaginal delivery after heart transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(3):589-90.
2. Wu DW, Wilt J, Restaino S. Pregnancy after thoracic organ transplantation. *Semin Perinatol* 2007;31(6):354-62.
3. Miniero R, Tardivo I, Centofanti P, Goggi C, Mammana C, Parisi F, et al. Pregnancy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2004;23(7):898-901.
4. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank A, Ramirez CB,

- Maley WL, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry: outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transplant* 2009;103-22.
5. Armenti VT, Constantinescu S, Moritz MJ, Davison JM. Pregnancy after transplantation. *Transplant Rev* 2008;22(4):223-40.
 6. Cowan SW, Coscia LC, Philips LZ, Wagoner LE, Mannion JD, Moritz MJ, et al. Pregnancy outcomes in female heart and heart-lung transplant recipients. *Transplantation Proceedings* 2002;34(5):1855-6.
 7. Troche V, Ville Y. Pregnancy after heart or heart-lung transplantation: a series of 10 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(4):454-8.
 8. Scott JR, Wagoner LE, Olsen SL, Taylor DO, Renlund DG. Pregnancy in heart transplant recipients: management and outcome. *Obstet Gynecol* 1993;82(3):324-7.
 9. Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK transplant pregnancy registry. *Transplantation* 2007;83(10): 1301-7.
 10. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, August P, Coscia LA, Davis CL, et al. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5(7): 1592-9.
 11. Shen AY, Mansukhani PW. Is pregnancy contraindicated after cardiac transplantation? A case report and literature review. *Intern J Cardiol* 1997;60:151-6
 12. Branch KR, Wagoner LE, McGrory CH, Mannion JD, Radomski JS, Ohler L, et al. Risks of subsequent pregnancies on mother and newborn in female heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998;17(7):698-702.
 13. Kim, KM, Sukhani R, Slogoff S, Tomich PG. Central hemodynamic changes associated with pregnancy in a long-term cardiac transplant recipient. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(5):1651-3.
 14. Baxi LV, Rho RB. Pregnancy after cardiac transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(1):33-4.
-