
CARDIOMIOPATIAS

SILMÉIA GARCIA ZANATI¹, RICARDO MATTOS FERREIRA¹, BEATRIZ BOJIKIAN MATSUBARA¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(4):491-502

RSCESP (72594)-1814

As diferenças de comportamento das doenças cardiovasculares associadas ao gênero ganharam relevância nos últimos anos, principalmente no que se refere às peculiaridades relacionadas às pacientes do sexo feminino. Um fator interessante é o menor conhecimento das mulheres quanto ao risco que essas doenças trazem a sua saúde, contribuindo para o diagnóstico menos precoce e pior prognóstico. De forma geral, a resposta aos agentes agressores cardíacos pode ser bastante distinta quando se comparam homens e mulheres. Espera-se que a compreensão dessas peculiaridades tenha impacto positivo no diagnóstico, no tratamento e no prognóstico de mulheres com cardiopatias. A literatura não apresenta muitas evidências sobre as particularidades das cardiomiopatias nas mulheres. No entanto, o cardiologista deve estar atento para reconhecer as diferenças na apresentação clínica e na evolução relacionadas ao gênero. Nesta revisão serão abordadas as cardiomiopatias dilatada, hipertrófica, periparto e alcoólica (primárias). Dentre as secundárias serão descritas algumas peculiaridades do comprometimento cardíaco na paciente com amiloidose, diabetes melito, doenças autoimunes e cardiotoxicidade induzida por terapia antitumoral.

Descritores: Insuficiência cardíaca. Cardiomiopatia. Fatores sexuais.

CARDIOMYOPATHIES

Gender-related differences have gained relevance in cardiovascular diseases in recent years, especially regarding women-related peculiarities. An interesting fact is the lesser knowledge of women on the risk that cardiovascular diseases pose to their health, thus contributing to delaying diagnosis and worse prognosis. In general, men and women have very different responses to cardiac aggressive agents. It is expected that the understanding of these peculiarities may have a positive impact on the diagnosis, treatment and prognosis of women with heart diseases. Literature data do not provide broad evidences on the particularities of cardiomyopathies in women. However, the cardiologist must pay close attention to identify gender-related differences in the clinical presentation and clinical course. This review will address primary dilated, hypertrophic, peripartum and alcoholic cardiomyopathies. Peculiarities of secondary cardiomyopathy in patients with amyloidosis, diabetes mellitus, autoimmune diseases and cardiotoxicity induced by anti-tumoral therapy will also be reported.

Key words: Heart failure. Cardiomyopathy. Sex factors.

¹ Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP – Botucatu, SP.

Endereço para correspondência:

Beatriz Bojikian Matsubara – Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Botucatu –
Distrito de Rubião Jr. s/n – Botucatu, SP – CEP 18618-970

INTRODUÇÃO

As cardiomiopatias compõem um conjunto heterogêneo de doenças do miocárdio, associadas a disfunção mecânica e/ou elétrica do coração. Essa disfunção se acompanha frequentemente de dilatação ventricular e hipertrofia miocárdica. As cardiomiopatias apresentam causas variadas, podendo ser genéticas ou adquiridas. Também podem constituir a doença primária do paciente ou se apresentar como parte de doenças sistêmicas. Levam à morte cardiovascular ou à incapacidade física em decorrência de insuficiência cardíaca progressiva¹.

A classificação atual estabelece dois tipos de cardiomiopatias: primárias e secundárias (Tabelas 1 e 2). As primárias podem ser genéticas, mistas (genéticas e não-genéticas) ou

adquiridas. Incluem as poucas doenças que afetam exclusivamente ou predominantemente o miocárdio. As cardiomiopatias secundárias afetam o músculo cardíaco como parte de grande número de doenças sistêmicas.

As alterações miocárdicas associadas a outras doenças cardíacas, como aterosclerose coronária ou valvopatias, não são definidas como cardiomiopatias.

A literatura não apresenta muitas evidências sobre as peculiaridades desse conjunto de doenças nas mulheres. No entanto, o cardiologista deve estar atento para reconhecer as diferenças na apresentação clínica e na evolução relacionadas ao gênero. Dentre as cardiomiopatias primárias mais relevantes serão abordados aspectos associados às cardiomiopatias dilatada, hipertrófica, periparto e alcoólica. Dentre as secundárias serão descritas algumas peculiaridades do com-

Tabela 1 - Classificação das cardiomiopatias primárias¹

Genéticas	CMP hipertrófica, CMP/displasia arritmogênica do ventrículo direito, miocárdio não compactado, doença do sistema de condução, miopatias mitocondriais, canalopatias
Mistas	CMP dilatada, CMP restritiva primária não-hipertrófica
Adquiridas	Miocardites, CMP de estresse (takotsubo), CMP periparto, taquicardiomiopatia, CMP alcoólica

CMP = cardiomiopatia.

Tabela 2 - Classificação das cardiomiopatias secundárias¹

Infiltrativas	Amiloidose, doença de Gaucher, doença de Hunter
Depósito	Hemocromatose, doença de Fabry, doença de depósito de glicogênio, doença de Niemann-Pick
Tóxicas	Drogas, metais pesados, agentes químicos
Endomiocárdica	Endomiocardiofibrose, síndrome hipereosinofílica (endocardite de Löeffler)
Inflamatória (granulomatosa)	Sarcoidose
Endócrinas	Diabetes melito, hipertireoidismo, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo, feocromocitoma, acromegalia
Cardiofacial	Síndrome de Noonan, lentiginose
Neuromuscular/neurológica	Ataxia de Friedreich, distrofia muscular de Duchenne-Becker, distrofia muscular de Emery-Dreifuss, distrofia miotônica, neurofibromatose, esclerose tuberosa
Deficiência nutricional	Beribéri, pelagra, escorbuto, selênio, carnitina, Kwashiorkor
Autoimune/colagenoses	Lúpus eritematoso sistêmico, dermatomiosite, artrite reumatoide, escleroderma, poliarterite nodosa
Desequilíbrio hidroeletrólítico	
Terapia antitumoral	Antraciclina, ciclofosfamida, radiação

prometimento cardíaco na paciente com amiloidose, diabetes melito, doenças autoimunes ou cardiotoxicidade induzida por terapia antitumoral.

CARDIOMIOPATIA DILATADA PRIMÁRIA

A cardiomiopatia dilatada primária caracteriza-se por aumento da câmara ventricular e disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, evidenciados pelo ecocardiograma. A cardiomiopatia dilatada causa insuficiência cardíaca progressiva, arritmias, distúrbios de condução, fenômenos tromboembólicos e morte, que ocorre subitamente ou como consequência da falência ventricular. Estatísticas americanas estimam prevalência de 1:2.500 habitantes, constituindo a causa mais frequente de transplante cardíaco e a terceira causa de insuficiência cardíaca. Indivíduos doentes assintomáticos ou oligossintomáticos podem ser identificados por ecocardiograma em estudo de familiares de pacientes que manifestam a doença¹.

Tipicamente, a doença é diagnosticada em indivíduos entre 18 e 50 anos de idade. Do ponto de vista do gênero, a peculiaridade é que se trata de doença mais comum entre os homens (proporção de 2,5:1). É também mais frequente entre negros, quando comparados com brancos (2,5:1). Não há causa definida para essas peculiaridades epidemiológicas. Atualmente, registra-se que pelo menos 25% dos casos apresentam transmissão genética da doença, ao passo que os demais casos permanecem como ocorrências esporádicas¹.

Forma esporádica

A fisiopatologia da cardiomiopatia dilatada primária ainda envolve a teoria proposta por Goodwin e Oakley², publicada em 1972, segundo a qual múltiplos fatores contribuiriam para o desenvolvimento da doença. Esses fatores seriam genéticos, associados a alterações da resposta imunológica e fatores infecciosos, que agiriam de forma sinérgica, levando ao quadro clínico heterogêneo.

Forma genética/familiar

Acredita-se que 20% a 35% dos casos de cardiomiopatia dilatada apresentam caráter familiar, com transmissão principalmente por herança de gene autossômico dominante. Pode haver formas menos comuns de transmissão, como a determinada por gene autossômico recessivo ou ligado ao cromossomo X, as quais têm maior incidência na infância e adolescência.

Foi sugerido que a análise ultraestrutural do miocárdio poderia fornecer indicações sugestivas do padrão familiar, particularmente o formato bizarro das mitocôndrias. No en-

tanto, esse não é um consenso entre os especialistas, havendo opiniões de que as duas formas, familiar e esporádica, são indistinguíveis do ponto de vista histopatológico.

Manifestações clínicas e diagnóstico

A história natural e o prognóstico da cardiomiopatia dilatada primária são diversos e dependentes do grau de disfunção ventricular e das manifestações clínicas, como fenômenos congestivos, tromboembólicos e arritmias, à semelhança das cardiomiopatias dilatadas de qualquer natureza. As arritmias são frequentes e, quando associadas com fração de ejeção reduzida, aumentam o risco de morte súbita. Na forma familiar, a morte súbita pode ocorrer em qualquer idade, independentemente da função ventricular.

A partir da suspeita clínica, devem ser solicitados eletrocardiograma, radiografia de tórax e ecocardiograma. O eletrocardiograma pode revelar distúrbios do ritmo e de condução. Extrassístoles ventriculares e episódios de taquicardia ventricular não-sustentada são frequentes, e podem estar associados com mortalidade mais elevada. A radiografia de tórax é útil para detectar aumento da área cardíaca e sinais de congestão venosa pulmonar. A ecocardiografia Doppler é um exame particularmente útil e deve ser realizada em todos os pacientes com suspeita clínica de insuficiência cardíaca ou naqueles em que se detecta cardiomegalia. O exame permite avaliar o grau de dilatação das câmaras cardíacas, determinar índices de função ventricular, verificar a presença de trombos intracavitários e de disfunção valvar secundária à dilatação. O ecocardiograma é fundamental para descartar outras causas de cardiomiopatia, como doenças valvares, pericardiopatias e isquemia miocárdica.

O diagnóstico de cardiomiopatia dilatada primária baseia-se nos seguintes critérios, propostos pelo Grupo Europeu de Pesquisa em Cardiomiopatia Dilatada Familiar³: fração de ejeção do ventrículo esquerdo menor que 0,45 e/ou porcentagem de variação do diâmetro ventricular menor que 25%, obtidos por ecocardiografia, cintilografia ou angiografia; e diâmetro diastólico ventricular maior que 117% do valor esperado para idade e superfície corporal.

O diagnóstico seria excluído na presença de hipertensão arterial sistêmica, doença arterial coronária, história pregressa de abuso de álcool por mais de cinco anos e remissão da dilatação ventricular após seis meses de abstinência, taquiarritmias, doenças sistêmicas congênitas ou do pericárdio, cor pulmonale³.

A suspeita clínica de origem familiar da doença seria fundamentada na presença da doença em dois ou mais membros da mesma família ou história de morte súbita bem documentada em parente de primeiro grau, com idade inferior a 35 anos³.

Tratamento

A indefinição da etiologia da cardiomiopatia dilatada primária impossibilita o tratamento específico da doença. Dessa forma, o manejo apropriado desses pacientes inclui o tratamento da disfunção ventricular e da insuficiência cardíaca, bem como o tratamento das arritmias cardíacas.

Atividade física programada, dieta e tratamento farmacológico auxiliam no controle dos sintomas. Apesar da inexistência de ensaios clínicos especificamente relacionados à cardiomiopatia dilatada, as evidências científicas atuais indicam que, na presença de disfunção ventricular ou insuficiência cardíaca, a maior sobrevida está associada com o tratamento farmacológico com associação hidralazina-nitrato, inibidores da enzima conversora da angiotensina, como o enalapril, bloqueadores beta-adrenérgicos, como o carvedilol e o metoprolol, e bloqueador do receptor de aldosterona, como a espironolactona.

Quando os sintomas se tornam evidentes, a mortalidade em cinco anos pode variar de 25% a 50%, sem transplante cardíaco.

CARDIOMIOPATIA HIPERTRÓFICA

A cardiomiopatia hipertrófica é uma doença miocárdica primária, determinada geneticamente por mutação nas proteínas contráteis do sarcômero e caracterizada pela presença de hipertrofia ventricular. Acomete com maior prevalência o ventrículo esquerdo, podendo ser esse envolvimento simétrico (concêntrico) ou assimétrico. Nesse último caso, a hipertrofia pode ser septal, medioventricular, apical, lateral e posterior.

A prevalência de cardiomiopatia hipertrófica é de 0,2% (1:500) na população geral e de 0,5% (1:200) entre os portadores de cardiopatias, fazendo desta a doença cardíaca genética mais comum⁴. Em se tratando de uma doença com traço autossômico dominante, seria esperado que a incidência fosse semelhante nos dois sexos, porém estudos epidemiológicos demonstram que a cardiomiopatia hipertrófica é duas a três vezes mais frequente no sexo masculino. Uma das possíveis explicações seria que as mulheres são subdiagnosticadas, pois, assim como na doença coronária, muitas vezes têm seus sintomas não valorizados. A menor procura do sexo feminino para realização de exames de *screening* cardiovascular também pode ser apontada como um fator contribuinte para o atraso no diagnóstico⁵.

Apesar de a prevalência de morte súbita ser semelhante em homens e mulheres com cardiomiopatia hipertrófica, a divulgação na mídia de morte súbita em atletas jovens predominantemente do sexo masculino induz o falso conceito

de que o evento tem maior prevalência entre homens⁵.

O atraso no diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica em mulheres pode também estar relacionado a fatores endócrinos. Assim como na doença coronária, características endocrinológicas associadas ao sexo feminino podem retardar o desenvolvimento do fenótipo cardiomiopatia hipertrófica e suas manifestações clínicas. De fato, em modelos animais foi demonstrado que o estrógeno pode ter efeito protetor no desenvolvimento de hipertrofia miocárdica secundária⁶.

Olivotto et al.⁵ acompanharam pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e verificaram que, ao longo do seguimento, as mulheres apresentavam 50% mais chance de progressão para sintomas graves de insuficiência cardíaca congestiva, morte por insuficiência cardíaca congestiva ou acidente vascular cerebral de etiologia embólica. Esses achados foram independentes da idade ou da classe funcional dos pacientes no início do acompanhamento, não podendo, portanto, ser explicados apenas pelo atraso no diagnóstico em pacientes do sexo feminino.

A progressão mais acelerada da doença em mulheres pode ser explicada, em parte, pela grande prevalência de obstrução na via de saída do ventrículo esquerdo, o que, por sua vez, pode estar relacionado às menores dimensões da cavidade do ventrículo esquerdo no sexo feminino. Como a presença de obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo é sabidamente um forte preditor independente de eventos adversos em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica, sua maior prevalência em mulheres contribui para a evolução desfavorável da doença. Outra possibilidade para explicar a diferença na progressão da doença entre homens e mulheres seria a maior suscetibilidade das mulheres com cardiomiopatia hipertrófica em desenvolver fibrilação atrial e suas complicações, como agravamento da insuficiência cardíaca congestiva e acidente vascular cerebral embólico⁷.

Da mesma forma que na doença coronária, as mudanças endócrinas que surgem na pós-menopausa parecem interferir também na evolução de pacientes com cardiomiopatia hipertrófica. O risco de morte e deterioração clínica por insuficiência cardíaca congestiva é maior entre mulheres na pós-menopausa, quando comparadas às mulheres nas faixas etárias abaixo de 50 anos⁵.

Em pacientes com cardiomiopatia hipertrófica e obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, opções terapêuticas medicamentosas e procedimentos invasivos por cateter ou cirurgia podem ser empregados para aliviar o gradiente subaórtico no intuito de diminuir a morbidade e a mortalidade da doença. O diagnóstico mais tardio de cardiomiopatia hipertrófica em mulheres, que, por sua vez, têm maior prevalência da forma obstrutiva, tem impacto clínico e prog-

nóstico, uma vez que acaba adiando o início do tratamento⁵.

Conclui-se, portanto, que as mulheres com cardiomiopatia hipertrófica são subdiagnosticadas e mostram alto risco de progressão para insuficiência cardíaca e morte, geralmente associado a obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo. Uma maior atenção para o diagnóstico de cardiomiopatia hipertrófica em mulheres pode permitir implementação precoce do tratamento, incluindo alívio da obstrução de via de saída do ventrículo esquerdo e prevenção de morte súbita.

CARDIOMIOPATIA PERIPARTO

Epidemiologia

A cardiomiopatia periparto é uma cardiomiopatia dilatada rara e potencialmente fatal, de causa desconhecida, que ocorre no período periparto em mulheres sem cardiopatia prévia⁸.

Classicamente, os três critérios clínicos utilizados para o diagnóstico da doença foram propostos por Demakis e Rahimtoola⁸, em 1971. Em 1999, Hibbard et al.⁹ propuseram um critério adicional de evidência ecocardiográfica de disfunção ventricular esquerda. Os quatro critérios estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 - Critérios para o diagnóstico da cardiomiopatia periparto

- Desenvolvimento de insuficiência cardíaca no último mês de gestação ou em cinco meses pós-parto
- Ausência de causa identificável de insuficiência cardíaca
- Ausência de doença cardíaca reconhecível anterior ao último mês de gestação
- Disfunção sistólica do ventrículo esquerdo demonstrada por critérios ecocardiográficos clássicos: fração de ejeção < 45% e fração de encurtamento < 30% ou dimensão diastólica final > 2,7 cm/m²

A incidência da cardiomiopatia periparto é bastante variável, de 1:4.000 a 1:15.000 gestações. O primeiro estudo populacional realizado nos Estados Unidos tratando do assunto concluiu que a incidência foi de 1:3.189 recém-nascidos vivos. No Haiti, foi observada ocorrência da doença em 1:299 recém-nascidos vivos e em 1:1.000 recém-nascidos vivos na África do Sul. Pode-se, portanto, concluir que a cardiomiopatia periparto é pouco frequente. No entanto, essa doença ganha importância pelo fato de acometer mulheres jovens, em idade fértil, e apresentar alta taxa de mortalidade, que

varia entre 18% e 56%^{10,11}.

Aceita-se que características como multiparidade, idade materna maior que 30 anos, gemelaridade, pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional e raça negra sejam fatores de risco para a cardiomiopatia periparto¹².

Etiopatogenia

Tendo em vista o caráter agudo da manifestação da doença e sua evolução rápida para dilatação ventricular, foram propostas como causas possíveis para a cardiomiopatia periparto miocardite, resposta imune anormal à gestação, resposta mal-adaptada aos estresses hemodinâmicos da gestação, citocinas ativadas por estresse e tocolise prolongada¹². Além disso, alguns relatos de cardiomiopatia periparto ocorrendo em membros de mesma família levaram à suspeita de que a cardiomiopatia dilatada idiopática familiar preexistente poderia ser clinicamente revelada pela gestação.

Apresentação clínica, diagnóstico e prognóstico

O quadro clínico de pacientes com cardiomiopatia periparto é semelhante ao de outros pacientes que se apresentam com insuficiência cardíaca^{11,13} e fração de ejeção reduzida. Os sintomas mais frequentes são dispneia de esforço, dispneia paroxística noturna, tosse, ortopneia, dor torácica, dor abdominal, fadiga, palpitações e anorexia. A pressão arterial pode ser normal ou elevada e há sinais de congestão venosa pulmonar e sistêmica. Podem ocorrer arritmias e fenômenos tromboembólicos.

O diagnóstico é fundamentalmente clínico e a suspeita deve ser aventada diante de paciente com manifestações de insuficiência cardíaca congestiva, considerados os critérios diagnósticos descritos anteriormente.

O eletrocardiograma apresenta alterações inespecíficas, que incluem ritmo sinusal normal ou taquicárdico, arritmias atriais ou ventriculares, sobrecarga de câmaras cardíacas, notadamente do ventrículo esquerdo, zonas inativas e alterações inespecíficas de ST-T. A radiografia de tórax revela cardiomegalia e congestão pulmonar de graus variados^{8,13}.

O ecocardiograma é considerado exame fundamental para diagnóstico e estratificação de risco da cardiomiopatia periparto. O exame, em geral, mostra dilatação ventricular esquerda, e diminuição das frações de ejeção e de encurtamento do ventrículo esquerdo. Pode haver trombos intracavitários, insuficiência das valvas atrioventriculares secundária à dilatação do anel e derrame pericárdico (Figura 1). Ecocardiogramas seriados poderão sugerir evolução favorável ou não, orientando para a terapêutica mais adequada¹³.

Como diagnósticos diferenciais destacam-se: infarto do miocárdio, sepse, pré-eclâmpsia grave, embolia de líquido

amniótico e embolia pulmonar¹¹.

Estudos¹³ sobre a história natural da cardiomiopatia periparto estimam que pouco mais da metade das pacientes apre-

após o último parto, estiverem em classe funcional I/II da New York Heart Association, apresentarem ritmo sinusal ao eletrocardiograma, área cardíaca normal à radiografia de tórax, função ventricular esquerda normal ou próximo do normal ao ecocardiograma e idade inferior a 35 anos. Uma nova gestação seria aconselhada somente às pacientes com essas características, pelo risco de recidiva¹⁵.

Nas pacientes com função ventricular esquerda marginal, pode-se avaliar a reserva miocárdica por meio do ecocardiograma de estresse com dobutamina antes de gravidez subsequente. As pacientes nas quais a função do ventrículo esquerdo melhorar com a infusão de dobutamina poderão ter gravidez subsequente sob supervisão cuidadosa de cardiologista e obstetra¹⁵.

Tratamento

A terapia da cardiomiopatia periparto é similar à de outras cardiomiopatias dilatadas não-isquêmicas, exceto pelos cuidados adicionais relacionados com a ação das drogas no feto e com a redução abrupta da pressão arterial¹¹. No período pós-parto, portanto, devem ser observadas as diretrizes para o tratamento da insuficiência cardíaca de outra natureza.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina aumentam a sobrevida das pacientes não-grávidas, mas são contraindicados durante a gestação, pelo risco de teratogenicidade, insuficiência renal anúrica neonatal, ossificação crâniana diminuída, disgenesia tubular renal e óbito neonatal¹³. A hidralazina é o agente de escolha no período pré-parto, em adição a nitratos ou amlodipina. Os sintomas podem ser aliviados com o uso de digoxina e diuréticos. Os bloqueadores adrenérgicos, como o carvedilol, reduzem a mortalidade na cardiomiopatia dilatada. A amiodarona deve ser evitada pelo risco de hipotireoidismo fetal e parto prematuro¹⁵. Nos casos em que a disfunção sistólica se mantém, apesar do tratamento farmacológico otimizado, a mortalidade em seis meses pode ser bastante elevada, chegando a 28%.

Pacientes com função cardíaca muito deprimida (fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 35%) têm risco de tromboembolismo e a anticoagulação está indicada¹³, sendo a heparina não-fracionada ou a heparina de baixo peso molecular o medicamento de escolha durante a gestação, por não atravessar a barreira placentária e não causar malformações

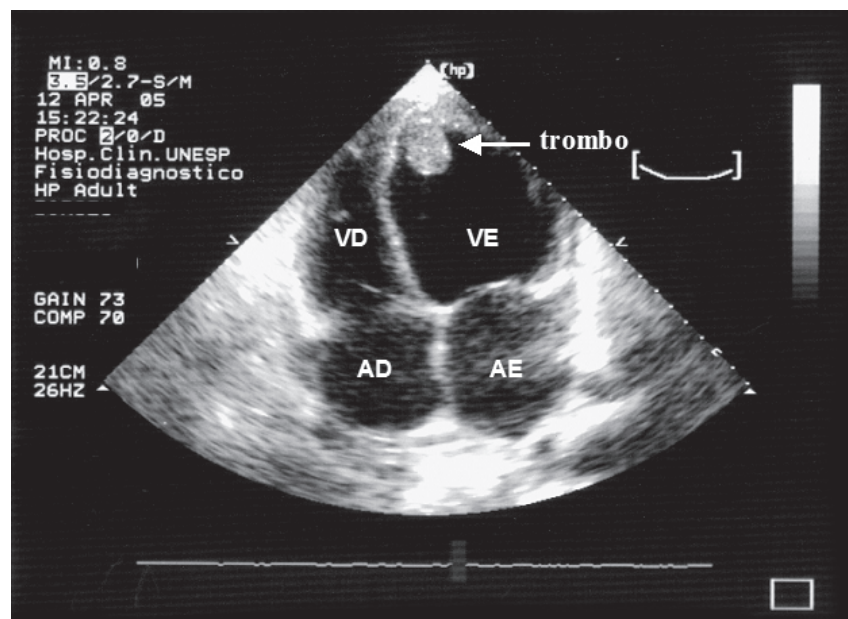


Figura 1. Imagem ecocardiográfica obtida na posição apical 4-câmaras de paciente com cardiomiopatia periparto. Há dilatação das câmaras cardíacas esquerdas e imagem ecodensa típica de trombo mural, localizado no ápice do ventrículo esquerdo. AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

senta regressão da disfunção ventricular, enquanto cerca de 25% evoluem para óbito em três meses por insuficiência cardíaca refratária, arritmias ou tromboembolismo e as demais desenvolvem cardiomiopatia dilatada.

Até seis meses do puerpério, as pacientes com cardiomiopatia periparto que apresentarem melhora clínica e normalização do tamanho e da função do ventrículo esquerdo têm prognóstico favorável. Ao contrário, pacientes que mantêm disfunção persistente do ventrículo esquerdo apresentam taxa de mortalidade cardíaca de 85% em cinco anos¹³.

O risco de gravidez subsequente à cardiomiopatia periparto ainda é tema controverso. A persistência da disfunção ventricular impõe risco elevado de complicações e morte materna; porém, a recuperação da função ventricular não assegura o bom prognóstico da futura gestação. Pode haver recorrência da doença, com rebaixamento da fração de ejeção e manifestação de insuficiência cardíaca, no período periparto¹⁴.

Considera-se grupo favorável a uma nova gestação, após cardiomiopatia periparto, as pacientes que, em seis meses

no recém-nascido. A varfarina é segura no período pós-parto^{8,13}.

Quando a instabilidade hemodinâmica é refratária ao tratamento, deve-se considerar o transplante cardíaco. Dez pacientes com cardiomiopatia periparto submetidas a transplante cardíaco apresentaram sobrevida comparável à de mulheres pareadas por idade e submetidas a transplante cardíaco por outras causas, mas revelaram taxa maior de rejeição precoce, documentada por biópsia, necessitando de terapia citotóxica mais agressiva¹³.

Apesar da mortalidade materna ainda elevada, os avanços das estratégias terapêuticas farmacológicas e os benefícios do transplante cardíaco têm melhorado significativamente a qualidade e a expectativa de vida dessas pacientes.

CARDIOMIOPATIA DE TAKOTSUBO

A cardiomiopatia de takotsubo, também denominada de cardiomiopatia de estresse, se caracteriza por disfunção aguda e reversível do ventrículo esquerdo associada a quadro clínico que mimetiza síndrome coronária aguda.

Geralmente é precedida por situações de forte estresse emocional ou físico, seguindo com o aparecimento de sintomas de dor torácica e/ou dispnéia de início súbito, e acompanhada de alterações eletrocardiográficas e de elevação de marcadores de necrose miocárdica¹⁶.

As revisões publicadas até o momento demonstram que a doença acomete predominantemente pacientes do sexo feminino, correspondendo a 90% dos casos descritos. A média de idade varia de 58 a 75 anos, com menos de 3% dos casos com idade < 50 anos. A razão para o predomínio de casos no sexo feminino não é conhecida, porém a maior prevalência na pós-menopausa sugere que a falta de estrogênios pode contribuir para a patogênese da doença¹⁶.

Estudo experimental sugeriu que a redução dos níveis de estrógeno na pós-menopausa pode aumentar a reatividade vascular ao estresse. Esse efeito estaria associado com modulação das funções autonômicas e *downregulation* de substâncias cardioprotetoras, resultando em maior incidência de cardiomiopatia de takotsubo. Especula-se ainda que talvez a reposição hormonal pudesse ser utilizada como forma de prevenir a cardiomiopatia de estresse em mulheres na pós-menopausa, mas essa é uma questão controversa¹⁷.

CARDIOMIOPATIA ALCOÓLICA

Apesar de estudos observacionais demonstrarem que o uso leve a moderado de etanol pode levar a diminuição do risco cardiovascular, o consumo excessivo tem o efeito con-

trário. Em quantidades tóxicas, o etanol pode levar a disfunção tanto sistólica como diastólica do ventrículo esquerdo, hipertensão arterial sistêmica, angina do peito, arritmias e até mesmo morte súbita¹⁸.

De forma geral, a resposta a agentes agressores é distinta entre os sexos. Especificamente na cardiomiopatia alcoólica, percebe-se que a mulher é mais sensível aos efeitos deletérios do álcool, provavelmente pelas divergências na forma de metabolização e nos mecanismos fisiopatológicos da doença¹⁹.

O fato de a incidência de alcoolismo ser maior no sexo masculino faz com que a maioria dos casos de cardiomiopatia alcoólica seja observada em homens, causando a falsa impressão de que as mulheres não são afetadas por essa doença. Urbano-Márquez et al.¹⁸ acompanharam pacientes etilistas do sexo feminino e demonstraram que elas apresentavam menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma, quando comparadas ao grupo controle. Além disso, um terço apresentava evidências clínicas de cardiomiopatia. Da mesma forma, os homens etilistas acompanhados apresentaram achados semelhantes, demonstrando perda de função do ventrículo esquerdo e mesma proporção de desenvolvimento de cardiomiopatia. Esses resultados indicam que a cardiomiopatia alcoólica é tão comum entre mulheres quanto em homens, apesar de a dose total de etanol consumido em mulheres ser aproximadamente 60% da observada em homens^{18,19}.

Assim como nos homens, o efeito do etanol na musculatura estriada das mulheres é dose-dependente. No entanto, os limiares suficientes para causar cardiopatia são consideravelmente menores nas mulheres. Assim, para a mesma quantidade de álcool ingerido, o prejuízo da contratilidade miocárdica é maior na mulher. Em termos práticos, uma mulher de 55 kg que consome o correspondente a um litro de vinho por dia durante vinte anos está sob risco de desenvolver cardiomiopatia alcoólica¹⁸.

As mulheres, quando comparadas aos homens, são também mais vulneráveis aos danos no fígado e no sistema nervoso causados pelo álcool. Algumas teorias foram propostas para explicar essa diferença de sensibilidade relacionada ao sexo. Uma delas está associada ao fato de as mulheres possuírem maior porcentagem de gordura na composição corporal. Essa peculiaridade determina que as mulheres apresentem maiores níveis sanguíneos de álcool e acetaldéido para uma dada quantidade de etanol, quando comparadas aos homens. Porém, atualmente, aceita-se o conceito de que a maior suscetibilidade está relacionada a diferenças de metabolismo ocasionadas pela menor atividade da enzima desidrogenase alcoólica em mulheres^{18,20}.

Conclui-se que o fato de mulheres apresentarem a mesma prevalência de cardiomiopatia alcoólica que os homens, apesar de consumo significativamente menor de etanol, é uma forte evidência da maior propensão do sexo feminino ao dano miocárdico induzido pelo álcool.

AMILOIDOSE CARDÍACA

A amiloidose é caracterizada como uma doença sistêmica, decorrente do depósito de proteína amiloide, podendo acometer diversos órgãos e sistemas, entre eles os sistemas cardiovascular, neurológico e renal. A manifestação cardíaca se caracteriza por uma cardiomiopatia infiltrativa, que leva a aumento da espessura da parede do ventrículo esquerdo, dilatação atrial e insuficiência cardíaca por disfunção diastólica grave, com restrição ao enchimento ventricular. Com a progressão da doença pode haver leve diminuição da função sistólica do ventrículo esquerdo.

A classificação da doença leva em consideração a natureza da proteína amiloide de depósito. São descritos cinco tipos: amiloidose primária, secundária, senil, familiar e do renal crônico em diálise. O envolvimento cardíaco é mais comum nas formas primária, familiar e senil, sendo em todas relacionado com prognóstico reservado.

Independentemente da forma de amiloidose, o quadro clínico se caracteriza por sinais e sintomas de insuficiência cardíaca esquerda e direita, podendo ter caráter rapidamente progressivo. O envolvimento do sistema de condução é frequente, quando há risco de bradi ou taquiarritmias.

Amiloidose cardíaca é observada mais frequentemente em homens que em mulheres e raramente acomete indivíduos com menos de 40 anos de idade. Rapezzi et al.²¹ avaliaram a influência do sexo no risco de envolvimento cardíaco na amiloidose e demonstraram, por meio de variáveis ecocardiográficas, que na forma familiar as mulheres apresentaram tendência a alterações morfológicas e funcionais menos graves que os homens. Essa diferença foi atribuída a um possível fator hormonal, posto que as mulheres que apresentavam maior espessura média das paredes do ventrículo esquerdo eram aquelas com idade mais avançada e na pós-menopausa. Nos homens, não foi observada associação semelhante entre idade e espessura miocárdica, reforçando a hipótese de que as características biológicas relacionadas ao sexo feminino poderiam constituir fator de proteção para o envolvimento miocárdico na amiloidose cardíaca familiar.

CARDIOMIOPATIA DIABÉTICA

A cardiomiopatia diabética foi descrita por Rubler et al.²²,

em 1972, após o estudo *post-mortem* de quatro pacientes diabéticos que tiveram insuficiência cardíaca congestiva na ausência de doença arterial coronária, valvopatia, doença congênita, hipertensão arterial ou alcoolismo²². Em 1974, o estudo epidemiológico de Framingham observou maior incidência de insuficiência cardíaca congestiva em pacientes diabéticos.

Diabetes melito é considerado fator de risco independente para insuficiência cardíaca e o risco aumenta com a gravidade da doença. No estudo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), cada aumento absoluto de 1% no HbA1c esteve associado a aumento de 16% na incidência de insuficiência cardíaca.

Mulheres não-diabéticas apresentam incidência muito baixa de doença cardíaca antes da menopausa e essa “vantagem feminina” desaparece após a menopausa, sugerindo que hormônios femininos, principalmente estrógeno, reduzem o risco para doença cardíaca. Contudo, homens diabéticos têm o dobro da frequência de insuficiência cardíaca que os não-diabéticos, enquanto as mulheres têm quintuplicado o risco para insuficiência cardíaca. O risco persiste independentemente de ajustes para idade, hipertensão arterial, obesidade, hipercolesterolemia ou doença arterial coronária. Não apenas os pacientes diabéticos estão sob maior risco de insuficiência cardíaca, mas os pacientes diabéticos que desenvolvem insuficiência cardíaca têm pior prognóstico que aqueles sem diabetes²³.

Acredita-se que diferenças em hormônios sexuais, contração miocárdica intrínseca e função endotelial entre homens e mulheres sejam responsáveis por essa “vantagem” e “desvantagem” feminina em condições normais e diabéticas. O benefício *versus* risco da terapia de reposição de estrógeno na função cardíaca em diabéticas permanece controverso. O consenso geral é que as mulheres não considerem terapia de reposição de estrógeno sem algum benefício conhecido para função cardiovascular²⁴.

Pacientes diabéticos acometidos por infarto agudo do miocárdio apresentam aumento da prevalência de insuficiência cardíaca e pior evolução que os não-diabéticos, tendo disfunção diastólica mais grave quando comparados a indivíduos de grau semelhante de coronariopatia.

Embora homens tenham taxa de mortalidade maior, mais mulheres que homens morrem de insuficiência cardíaca. As doenças arteriais coronárias, cardiomiopatias e doença valvar cardíaca são comuns em mulheres após a menopausa.

Estudos epidemiológicos revelaram que mulheres diabéticas pré-menopausa apresentam incidência de complicações cardíacas comparável à dos homens de mesma idade. Contudo, aumento significativo da mortalidade é visto em mu-

lheres diabéticas após a menopausa, quando comparadas a homens diabéticos. Como as mulheres passam pelo menos um terço de suas vidas “livres de estrogênio” ou estado pós-menopausa, o aumento abrupto da mortalidade cardíaca das mulheres diabéticas pós-menopausa contribui para o elevado risco de doenças cardíacas nas mulheres quando associadas com diabetes.

Estudos ecocardiográficos em diabéticos sem insuficiência cardíaca têm demonstrado hipertrofia ventricular esquerda e, sistematicamente, disfunção diastólica do ventrículo esquerdo, principalmente alteração do relaxamento ventricular, mesmo na ausência de hipertrofia miocárdica²⁵. Em reexame de 2.623 participantes do *Framingham Offspring Study*, que não tinham nenhuma história de infarto do miocárdio ou de insuficiência cardíaca, a piora da intolerância à glicose esteve associada a massa ventricular esquerda maior, achado que foi mais significativo ($p < 0,001$) em mulheres que em homens ($p = 0,054$). A disfunção diastólica é geralmente mais grave em mulheres que em homens.

A cardiomiopatia diabética é uma doença do músculo cardíaco causada pelo diabetes melito e não relacionada às doenças vascular e valvar ou à hipertensão arterial sistêmica. Observações experimentais e clínicas têm demonstrado hipertrofia, necrose, apoptose e aumento do tecido intersticial miocárdico²⁶. A cardiomiopatia diabética é vista, atualmente, como resultado de distúrbios metabólicos como hiperlipidemia, hiperinsulinemia e hiperglicemia, e de alterações do metabolismo cardíaco. Tais alterações podem causar aumento do estresse oxidativo, fibrose intersticial, perda celular e comprometimento do trânsito intracelular de íons e da homeostase do cálcio²³.

Na fase inicial da cardiomiopatia diabética é possível detectar disfunção diastólica assintomática. No momento em que surgem os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, a disfunção diastólica é, frequentemente, isolada, sendo o comprometimento da função sistólica mais tardio, o que agrava o quadro de insuficiência cardíaca. Além da insuficiência cardíaca, pacientes diabéticos, quando comparados aos não-diabéticos, apresentam maior incidência de arritmias, principalmente extrassístoles ventriculares e supraventriculares e até mesmo fibrilação ventricular e morte súbita. Evidências sugerem que os distúrbios de ritmo e de condução podem ser causados por neuropatia autonômica, hipertrofia miocárdica e fibrose intersticial observadas na cardiomiopatia diabética²⁶.

O ecocardiograma é o exame mais indicado, considerando custo e benefício, na avaliação estrutural e funcional do coração de pacientes diabéticos.

No tratamento da cardiomiopatia diabética é de funda-

mental importância otimizar os controles glicêmico, pressórico, lipêmico e antitrombótico, atingindo as metas recomendadas pelas diretrizes das sociedades de cardiologia e diabetes. O tratamento da insuficiência cardíaca e da arritmia por cardiomiopatia diabética não difere do tratamento de cardiomiopatias de outras etiologias.

CARDIOMIOPATIA NAS DOENÇAS AUTOIMUNES

De forma geral, as doenças autoimunes são mais frequentes no sexo feminino. Estimativas apontam que, aproximadamente, 78% dos indivíduos afetados por doenças autoimunes são mulheres. A razão para a disparidade de prevalência associada ao sexo é desconhecida. Sabe-se, no entanto, que as bases da resposta imune diferem entre homens e mulheres. Mulheres respondem a vacinação, trauma e infecção com produção aumentada de anticorpos, enquanto no homem o processo inflamatório é usualmente mais grave²⁷.

O lúpus eritematoso sistêmico é um exemplo de doença autoimune que acomete predominantemente mulheres, numa proporção de 9:1, e pode cursar com acometimento cardíaco. A pericardite é a manifestação cardíaca mais comum em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, no entanto lesões de valvas, miocárdio e artérias coronárias podem ocorrer. A aterosclerose prematura é uma preocupação, pois eleva significativamente o risco de doença coronária em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. No entanto, é preciso ressaltar que, na maioria dos casos, as manifestações cardíacas do lúpus eritematoso sistêmico são leves e os pacientes permanecem assintomáticos do ponto de vista cardiovascular²⁸.

A miocardite lúpica, apesar de incomum, exige maior cuidado porque geralmente cursa com pior prognóstico, levando a arritmias, distúrbios de condução e bloqueios, cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca. A patogênese da miocardite lúpica não está bem estabelecida, mas pode ser atribuída a vários fatores, incluindo lesão por autoanticorpos, efeito colateral das medicações utilizadas no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico e doenças coexistentes²⁸.

O ecocardiograma é um exame com grande sensibilidade e especificidade para detectar anormalidades cardíacas, como pericardite, lesões valvares e disfunção miocárdica. Deve ser realizado periodicamente em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico²⁸.

Estudos epidemiológicos de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico apontam que os homens têm acometimento mais grave e prognóstico mais desfavorável que as mulheres^{29,30}. Em relação às manifestações cardíacas, sabe-se que os homens com lúpus eritematoso sistêmico têm maior

chance de desenvolver serosites, incluindo a pericardite³⁰. Não está estabelecido na literatura o mecanismo fisiopatológico que poderia explicar tais diferenças relacionadas ao sexo, mas acredita-se que a influência dos hormônios sexuais no sistema imune possa ter papel importante²⁷.

CARDIOTOXICIDADE INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA

A Sociedade Americana de Câncer estima que 678.060 mulheres tiveram diagnóstico de câncer e 270.100 mulheres morreram de câncer nos Estados Unidos durante 2007. Os três sítios mais comuns de câncer em mulheres são mama (26%), pulmão (15%) e cólon (11%). Em 2007, mais de 176 mil mulheres foram diagnosticadas com câncer de mama, e mais que 40 mil morreram dessa doença nos Estados Unidos. A incidência de câncer de mama em mulheres aumentou de 1:20 em 1960 para 1:8 em 2007. Embora cardiotoxicidade induzida por quimioterapia não seja exclusiva das mulheres, alguns dos agentes cardiotoxícos mais comuns são quimioterápicos usados para tratar câncer de mama. Nos Estados Unidos, 99% dos pacientes com câncer de mama são mulheres³¹. Na presente revisão, serão abordados os agentes antraciclina e trastuzumab.

A média de idade de mulheres com diagnóstico de câncer de mama é de 61 anos, e a média de idade de morte por câncer de mama é de 69 anos. A taxa de sobrevida em cinco anos para mulheres com câncer de mama é de 88%. Avanços na detecção e no tratamento do câncer de mama resultaram em diminuição de 24% da mortalidade por câncer de mama desde 1990. O câncer de mama está se tornando uma doença crônica manejável, comparável à cronicidade do diabetes e da hipertensão arterial. O risco de morte por doença cardiovascular em muitos sobreviventes de câncer de mama atualmente é maior que por câncer³¹.

As antraciclina são os agentes quimioterápicos cardiotoxícos mais conhecidos, e a lesão cardíaca ocorre em mais de 20% dos pacientes tratados. Apesar de muitas hipóteses, nenhuma teoria que explicasse o mecanismo básico para cardiotoxicidade foi comprovada em definitivo.

As manifestações clínicas incluem alterações da pressão arterial, trombose, taquicardia, fibrilação ventricular, bloqueio atrioventricular, miocardite, pericardite, infarto do miocárdio, cardiomiopatia, disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca congestiva. A cardiomiopatia induzida pela antraciclina pode ocorrer durante ou um pouco depois do tratamento, em dias ou semanas, ou pode não ser aparente até meses, e às vezes anos após completar a quimioterapia. Classicamente produz insuficiência cardíaca congestiva

em um período médio de três meses após a última dose do quimioterápico.

Os fatores de risco que podem predispor os pacientes à cardiotoxicidade compreendem: dose cumulativa (limitar a dose cumulativa, por exemplo de doxorubicina, a menos de 450 mg/m² oferece a primeira linha de defesa contra a cardiotoxicidade); pico da dose por ciclo (a quantidade dividida em frações semanais menores ou administrada por infusão contínua também provê densidade de dose antitumoral efetiva, mas com picos mais baixos); radiação mediastinal; idade (a mortalidade por câncer de mama aumenta com a idade e a idade é a barreira para receber quimioterapia); sexo feminino (as mulheres são consideradas mais suscetíveis que os homens à cardiotoxicidade por antracíclicos); administração simultânea de agentes cardiotoxícos (trastuzumab combinado com as antraciclina); quimioterapia prévia com antraciclina; história de fatores de risco cardiovascular (dislipidemia, tabagismo, sedentarismo, obesidade, estresse, diabetes, hipertensão, antecedente familiar para doença coronária); e distúrbios eletrolíticos (hipocalemia e hipomagnesemia)^{31,32}.

Avaliação cardíaca é crucial em mulheres em tratamento com antraciclina, determinando a fração de ejeção ventricular esquerda por meio de ecocardiograma ou angiografia por radionuclídeo. Também devem ser consideradas medidas de eletrólitos e enzimas cardíacas em paciente com fatores de risco ou com história de cardiotoxicidade³².

Medidas imediatas, tais como descontinuar ou modificar a quimioterapia, usar drogas cardioprotetoras ou tratar a disfunção ventricular, devem ser iniciadas quando os índices de função ventricular se alteram, antes mesmo que o paciente apresente sinais e sintomas de cardiotoxicidade³². O tratamento da disfunção ventricular ou insuficiência cardíaca congestiva consiste no uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina, betabloqueadores e diuréticos. Se ocorrer tromboembolismo considerar infusão de trombolítico, anticoagulação e uso de meias de compressão³¹.

Dexrazoxane, agente cardioprotetor específico para quimioterapia com antraciclina, parece diminuir o desenvolvimento de insuficiência cardíaca em 19%. Essa droga não é recomendada para uso no início da terapia, porque pode reduzir os efeitos anticâncer da antraciclina³¹.

Trastuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado, que foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) em 1998 para tratamento de câncer de mama avançado com expressão excessiva de HER-2 (HER-2 positivo). O tratamento com trastuzumab causou expressiva melhora da sobrevida de mulheres com câncer de mama HER-2 positivo metastático³³. Contudo, 7% dos pacientes que receberam o trastuzumab como segunda linha terapêutica, seguindo o tra-

tamento com antraciclina como a primeira linha, desenvolveram disfunção cardíaca. Houve maior incidência de cardiotoxicidade (26%-28%) em paciente recebendo a combinação de trastuzumab e antraciclina. O risco foi menor em paciente recebendo paclitaxel e trastuzumab (13%) ou trastuzumab apenas (3%-7%). Mais pacientes expostos a antraciclina e trastuzumab tiveram insuficiência cardíaca irreversível que aqueles que foram tratados com trastuzumab e paclitaxel sem antraciclina³³. O trastuzumab parece elevar a sensibilidade do músculo cardíaco à toxicidade da antraciclina.

Para mulheres com menos de 50 anos de idade, o risco de desenvolver insuficiência cardíaca induzida pelo tratamento com trastuzumab para fração de ejeção do ventrículo esquerdo basal de 50%-54% foi de 6,3%, comparado com 19,1% para mulheres com mais de 50 anos de idade. Se a fração de ejeção do ventrículo esquerdo basal for maior que 65%, o risco de insuficiência cardíaca pelo tratamento com trastu-

zumab diminui para 0,6% para mulheres com menos de 50 anos de idade e para 1,3% para mulheres com mais de 50 anos de idade³¹.

Idade, exposição prévia a antraciclinas e fração de ejeção do ventrículo esquerdo *borderline* antes do tratamento são os fatores de risco mais importantes para cardiomiopatia induzida por trastuzumab³³. O mecanismo exato de cardiotoxicidade é desconhecido, mas a experiência a longo prazo com trastuzumab mostrou que a cardiotoxicidade é pelo menos parcialmente reversível.

Sobrevida em insuficiência cardíaca é comparável àque-la em câncer de mama metastático. A sobrevida de cinco anos em insuficiência cardíaca é de aproximadamente 50%, enquanto em câncer de mama com linfonodos regionais envolvidos é de 77%. Dessa forma, os médicos precisam considerar cautelosamente os riscos e benefícios da terapia com trastuzumab^{31,33}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functioning Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113:1807-16.
2. Goodwin JF, Oakley CM. The cardiomyopathies. *Br Heart J*. 1972;34:545-52.
3. Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, Schwartz K, Charon P, Rocco C, et al. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 1999;20:93-102.
4. Maron BJ, Gardin JM, Flack M, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation*. 1995;92:785-9.
5. Olivotto I, Maron MS, Adabag AS, Casey SA, Vargiu D, Link MS, et al. Gender-related differences in the clinical presentation and outcome of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Aug 2;46(3):480-7.
6. Malhotra A, Buttrick P, Scheuer J. Effects of sex hormones on development of physiological and pathological cardiac hypertrophy in male and female rats. *Am J Physiol*. 1990;259:H866-71.
7. Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolar A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104:2517-24.
8. Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation*. 1971;44:964-8.
9. Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet Gynecol*. 1999;94:311-6.
10. Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, Tang AS, Lemery R, Green MS, et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2006;97:1765-8.
11. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet*. 2006;368:687-93.
12. Ntusi NBA, Mayosi BM. Aetiology and risk factors of peripartum cardiomyopathy: a systematic review. *Int J Cardiol*. 2009;131:168-79.
13. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola SH, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, 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.
14. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, Akhter MW, Karaalp IS, Wani OR, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2001;344:1567-71.
15. Bhakta P, Biswas BK, Banerjee B. Peripartum cardiomyopathy: review of the literature. *Yonsei Med J*. 2007;48:731-47.

16. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2008 Mar;155(3):408-17.
 17. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Tsuruo Y, Ishikura F. Catecholamines and estrogen are involved in the pathogenesis of emotional stress-induced acute heart attack. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Dec;1148:479-85.
 18. Urbano-Márquez A, Estruch R, Fernández-Solá J, Nicolás JM, Paré JC, Rubin E. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. *JAMA*. 1995 Jul 12;274(2):149-54.
 19. Fernández-Solá J, Nicolás-Arfelis JM. Gender differences in alcoholic cardiomyopathy. *J Gend Specif Med*. 2002 Jan-Feb;5(1):41-7.
 20. Limosin F. Clinical and biological specificities of female alcoholism. *Encephale*. 2002 Nov-Dec;28(6 Pt 1):503-9.
 21. Rapezzi C, Riva L, Quarta CC, Perugini E, Salvi F, Longhi S, et al. Gender-related risk of myocardial involvement in systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2008 Mar;15(1):40-8.
 22. Rubler S, Dluglash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*. 1972;30:595-602.
 23. Ren J, Ceylan-Isik AF. Diabetic cardiomyopathy: do women differ from men? *Endocrine*. 2004;25(2):73-83.
 24. Ren J. Cardiac health and diabetes mellitus in women: problems and prospects. *Minerva Cardioangiol*. 2006;54(3):289-309.
 25. Braga JC, Guimarães Filho FV, Padovani CR, Matsubara BB. Diastolic dysfunction in diabetic normotensive patients, regardless of the presence of microangiopathy. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84:461-6.
 26. Okoshi K, Guimarães JFC, Di Muzio BP, Fernandes AAH, Okoshi MP. Miocardiopatia diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(2):160-7.
 27. Fairweather D, Frisancho-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol*. 2008 Sep;173(3):600-9. Epub 2008 Aug 7.
 28. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(9):683-6.
 29. Andrade RM, Alarcón GS, Fernández M, Apte M, Vilá LM, Reveille JD; LUMINA Study Group. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;56(2):622-30.
 30. Soto ME, Vallejo M, Guillén F, Simón JA, Arena E, Reyes PA. Gender impact in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Nov-Dec;22(6):713-21.
 31. Dempsey KS. Chemotherapy-induced cardiotoxicity in women. *Crit Care Nurs Clin N Am*. 2008;20:343-50.
 32. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*. 2000;22(4):263-302.
 33. Guglin M, Cutro R, Mishkin JD. Trastuzumab-induced cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2008;14(5):437-44.
-