

CARDIOMIOPATIA PERIPARTO: IDENTIFICAÇÃO PRECOCE E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

Margot Erika Caris Ji;
Camila Veiga Barbosa;
Fernanda Eleutério Oliveira;
Jamaica Arlene da Silva;
José Vicente Tonin Jr;
Rafael Barreiros London;
Thaís Maria de Queiroz Zaher;
Rodolfo Nicholas Samker Nascimento de Souza;
Thalles Michael Santos Mont'alto;
Darcio Andrade de Melo;
Robertha Zuffo Brito de Oliveira

Resumo A cardiomiopatia periparto (CMPP) é uma forma rara e potencialmente fatal de insuficiência cardíaca que ocorre no final da gestação ou nos primeiros meses do puerpério, em mulheres previamente saudáveis. Caracteriza-se pela disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, sem causa identificável, com fração de ejeção reduzida ($< 45\%$). A identificação precoce da CMPP é essencial para o prognóstico materno e neonatal, pois possibilita a intervenção terapêutica oportuna, reduzindo complicações e mortalidade. A etiologia da CMPP ainda não está completamente elucidada, mas fatores como predisposição genética, resposta inflamatória exacerbada, alterações hormonais e estresse oxidativo parecem desempenhar um papel central. Os sintomas, muitas vezes inespecíficos, como dispnéia, fadiga, edema periférico e ortopneia, podem ser confundidos com as alterações fisiológicas da gestação, dificultando o diagnóstico precoce. Nesse contexto, a vigilância clínica e o uso de ferramentas como o ecocardiograma tornam-se fundamentais. O tratamento da CMPP segue, em grande parte, os princípios da insuficiência cardíaca, com restrições específicas em função da gravidez ou lactação. Inclui o uso de diuréticos, betabloqueadores, inibidores da ECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II (quando não contraindicado), e anticoagulação em casos selecionados. Recentemente, a bromocriptina tem sido estudada como uma opção terapêutica promissora, devido ao seu papel na inibição da prolactina, cuja forma clivada pode estar envolvida na patogênese da doença. A reabilitação cardiovascular e o acompanhamento multiprofissional também são estratégias essenciais para a recuperação funcional e a melhora da qualidade de vida. A decisão sobre futuras gestações deve ser cuidadosamente discutida, considerando o risco de recorrência. Portanto, o reconhecimento precoce da cardiomiopatia periparto, associado a estratégias terapêuticas adequadas e individualizadas, é essencial para a redução da morbimortalidade e a promoção de melhores desfechos clínicos para as mulheres afetadas.

Palavras-chave: Cardiomiopatias. Gravidez de alto risco. Insuficiência cardíaca. Diagnóstico precoce. Terapêutica.

1. DEFINIÇÃO DE CARDIOMIOPATIA PERIPARTO

Também conhecida como cardiomiopatia pós-parto ou insuficiência cardíaca (IC) relacionada à gravidez, a cardiomiopatia periparto (CMPP) teve várias definições clínicas e critérios diagnósticos em organizações de saúde regionais e nacionais¹⁻⁷. No final do século 18, Virchow et al notaram uma relação entre gravidez e IC⁸⁻¹⁰. Fraser, em 1935, demonstrou que a IC era uma das principais causas de mortalidade materna, não ocasionada por complicações obstétricas^{11,12}. Em 1936, Hull & Hidden foram os primeiros a documentar a IC relacionada à gravidez em Nova Orleans, rotulando a condição como doença cardíaca pós-parto tóxica¹³. O termo CMPP foi introduzido em 1971, por Demakis & Rahimtoola¹⁴.

O National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) e o workshop do Office of Rare Diseases estabeleceram, em 2000, a primeira definição universalmente aceita de CMPP. Essa definição compreendia quatro critérios: o desenvolvimento de IC no último mês de gravidez ou 5 meses após o parto, na ausência de uma causa identificável de IC; a ausência de doença cardíaca estrutural reconhecível antes do último mês de gravidez; e disfunção ventricular esquerda demonstrada por critérios ecocardiográficos clássicos, como fração de ejeção do

ventrículo esquerdo <45%, encurtamento fracionário do modo de movimento <30% ou dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo >2,7 cm/m²^{14,15}.

Em 2010, o grupo de estudo de cardiomiopatia pós-parto da European Society of Cardiology (ESC) definiu a CMPP como uma cardiomiopatia idiopática que se apresenta com IC secundária à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo no final da gravidez ou nos meses seguintes ao parto, onde nenhuma outra causa de IC é encontrada. Trata-se de um diagnóstico de exclusão. O ventrículo esquerdo pode não estar dilatado, mas a fração de ejeção é quase sempre reduzida abaixo de 45%^{16,17}. Bauersachs et al¹ simplificaram essa definição em 2019, utilizando, para isso, três critérios: IC secundária à disfunção sistólica do ventrículo esquerdo com FEVE <45%; ocorrência no final da gravidez ou nos meses seguintes ao parto, sem nenhuma outra causa identificável de IC e; o ventrículo esquerdo não precisa necessariamente estar dilatado.

Atualmente, médicos e pesquisadores usam a definição simplificada de caso de CMPP da ESC 2019^{1,18}. Uma definição proposta mais ampla inclui dois grupos adicionais: CMPP precoce, diagnosticada já no primeiro mês de gravidez até o nono mês, e CMPP tardia, diagnosticada de 6 a 12 meses após o parto. A definição atual visa esclarecer a PPCM, permitindo o diagnóstico e o tratamento precoces, reduzindo assim a morbidade e a mortalidade feto-materna¹⁹.

2. EPIDEMIOLOGIA

A CMPP é uma condição universal com incidência e prevalência verdadeiras desconhecidas, com variação significativa nas taxas observadas entre e dentro dos países. Em todo o mundo, a taxa de incidência estimada é de 1:2.000, variando de 1:300 no Haiti rural a 1:20.000 no Japão^{2,4-7,20}. O motivo para as variações entre localizações geográficas é desconhecido, mas pode estar associado à etnia e a fatores socioeconômicos²¹.

Segundo estudo conduzido por Brar et al²², a taxa de incidência geral da condição nos Estados Unidos foi de 1 em 4.025 nascidos vivos. Também foi verificado que os afro-americanos tinham a maior taxa de incidência, sete vezes maior que os hispânicos e quase três vezes maior que os caucasianos. A África Subsaariana tem a maior carga de doenças mundiais, com a Nigéria apresentando as maiores taxas de incidência (1:100 nascidos vivos) entre a comunidade Hausa-Fulani em Kano^{22,23}. Considera-se que isso esteja ligado à prática cultural de dormir em camas de lama quente e consumir papa rica em sal após o parto. Porém, Sanderson et al²⁴, com o uso de ecocardiografia, notaram que um número significativo de pacientes foi diagnosticado erroneamente como CMPP, mas tinha IC de alto débito com fração de ejeção preservada. Além disso, no registro PEACE, essa prática não atingiu significância estatística^{21,24,25}.

A África do Sul se tornou um alvo global na pesquisa clínica de CMPP. Em 1995, em Durban, África do Sul, Desai²⁶ relatou uma taxa de prevalência de CMPP de 1:1000 nascidos vivos, enquanto um estudo anterior em Joanesburgo, realizado por Seftel & Susser²⁷, descreveu uma taxa de 1:3000. Em uma coorte de 38 pacientes acompanhados no Hospital Klerksdorp/Tshepong de 2011 a 2014, Sigauke et al²⁸ relataram uma taxa de incidência de 1:1000, que reflete as taxas relatadas no estudo Heart of Soweto em Joanesburgo, que incluiu aproximadamente 200 mulheres com CMPP²⁸⁻³⁰. Porém, nota-se que os estudos anteriores foram limitados por tamanhos de amostra pequenos e conduzidos em centros únicos. A incidência exata de CMPP em outros continentes, como Ásia, Austrália e Europa, permanece desconhecida, e registros mundiais em curso, como o EURObservational Research Programme e estudos epidemiológicos locais, poderão responder a algumas questões^{20,31}.

A CMPP é prevalente em mulheres de todas as faixas etárias, mas demonstra maior prevalência e está associada a resultados mais adversos entre mulheres nas extremidades inferior e superior do espectro da idade reprodutiva (<20 e >35 anos)^{1,4,21-23,31}. A variância global pode ser atribuída a diferenças em etnia, ambiente e acesso oportuno ao diagnóstico. Há uma maior prevalência de doenças não diagnosticadas em mulheres mais velhas, o que pode atuar como fatores de confusão^{1,32-34}. Ao contrário de relatórios anteriores, o estudo PEACE na Nigéria observou uma alta incidência de CMPP entre mulheres mais jovens²¹.

No entanto, o pequeno tamanho da amostra do estudo, a falta de poder e a variação geográfica e econômica podem explicar a discrepância. Cerca de 19% dos casos são diagnosticados durante o último mês de gestação, enquanto 75% das pacientes com CMPP são diagnosticadas no primeiro mês após o parto. Desse grupo, 45% são diagnosticadas durante a primeira semana após o parto. Espera-se que a taxa global de incidência de CMPP seja determinada por meio da definição padronizada de casos, maior conscientização sobre a doença, melhor acessibilidade à ecocardiografia e diversos registros em andamento. Devido à

natureza aguda da CMPP, a taxa de prevalência está intimamente associada à taxa de incidência^{22,35}.

3. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Mulheres com CMPP geralmente apresentam sintomas e sinais de IC, incluindo fadiga, dispneia, ortopneia, dispneia paroxística noturna, aperto no peito, taquicardia, taquipneia, pressão venosa jugular elevada e edema pulmonar³⁶. Em alguns casos, esses sintomas podem ser confundidos com sintomas esperados relacionados à gravidez, atrasando assim o diagnóstico com implicações prognósticas negativas³⁷. Raramente, a PPCM se apresenta com choque cardiogênico, arritmias ou eventos tromboembólicos³⁸.

Importante notar que a CMPP é um diagnóstico de exclusão, que deve ser considerado quando uma nova FEVE <45% é identificada em mulheres grávidas durante o período periparto, na ausência de doença cardíaca estrutural. A dilatação do VE geralmente está presente, mas não é um critério diagnóstico, pois um certo grau de aumento das câmaras cardíacas pode ser uma adaptação fisiológica à gravidez³⁶. Os diagnósticos diferenciais que devem ser explorados incluem doença cardíaca estrutural preexistente, embolia pulmonar, edema pulmonar induzido por pré-eclâmpsia sem disfunção do VE, dissecação espontânea da artéria coronária, miocardite, síndrome de Takotsubo, infarto do miocárdio, dissecação aórtica com regurgitação aórtica aguda, abuso de álcool e agentes quimioterápicos³⁹.

O eletrocardiograma (ECG) pode mostrar anormalidades não específicas, incluindo taquicardia sinusal e alterações do segmento ST. Porém, é importante considerar que um ECG normal não exclui CMPP e que algumas alterações no exame podem ser detectadas também em gestações sem complicações, como desvio do eixo para a esquerda, anormalidades transitórias de ST/T, ondas T invertidas nas derivações anteriores e ondas Q nas derivações inferiores. Por outro lado, o ECG pode ser particularmente útil para descartar infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (IAMCSST)³⁶.

O peptídeo natriurético cerebral sérico e sua porção N-terminal muitas vezes estão elevados na CMPP, enquanto seus níveis são tipicamente normais durante a gravidez ou apenas um pouco elevados em caso de pré-eclâmpsia. Até mesmo a troponina cardíaca pode estar aumentada na CMPP, com níveis persistentemente altos associados a desfechos mais desfavoráveis^{40,41}. O possível papel diagnóstico e prognóstico de biomarcadores adicionais, como a tirosina quinase 1 solúvel semelhante à FMS e ácidos microrribonucleicos específicos, precisa de mais investigação⁴²⁻⁴⁴.

O diagnóstico da CMPP é realizado por meio de ecocardiografia, que permite não só avaliar o grau de disfunção do VE, mas também explorar o envolvimento do ventrículo direito (VD), as dimensões das câmaras cardíacas, a regurgitação mitral ou tricúspide funcional e descartar trombose apical do VE, que deve ser sempre excluída em caso de redução grave da FEVE. A ressonância magnética cardíaca (RMC) pode ser considerada em caso de janelas ecocardiográficas subótimas, mas a administração de gadolínio não é recomendada na gravidez e deve ser considerada no período pós-parto³⁶.

Modalidades de imagem que usam radiações ionizantes devem ser evitadas durante a gestação, a menos que sejam consideradas essenciais. Embora os riscos para o feto sejam reduzidos no terceiro trimestre, quando a CMPP normalmente ocorre, os níveis de radiação ionizante devem ser mantidos 'tão baixos quanto razoavelmente possível'³⁶. A radiografia de tórax pode ser útil para avaliar o grau de congestão pulmonar, embora a ultrassonografia pulmonar deva sempre ser preferida quando possível. A tomografia computadorizada, por sua vez, pode ser necessária para descartar diagnósticos diferenciais específicos, incluindo embolia pulmonar e dissecação aórtica³⁹. A biópsia endomiocárdica não é necessária na maioria dos casos e pode ser considerada quando outras patologias que requerem um tratamento completamente diferente são suspeitas, como a miocardite de células gigantes³⁶.

4. BIOMARCADORES DA CARDIOMIOPATIA PERIPARTO

Pacientes com CMPP geralmente apresentam IC aguda e são investigadas de forma semelhante a outras cardiomiopatias, pois ser um diagnóstico de exclusão^{45,46}. Isso pode atrasar o diagnóstico, sendo os biomarcadores capazes de identificar a CMPP entre outras doenças. Os biomarcadores são um método econômico, não invasivo e facilmente mensurável para diagnosticar CMPP e estabelecer o prognóstico, ao mesmo tempo que fornecem informações relevantes sobre sua fisiopatologia complexa⁴⁷. É importante avaliar as triagens de biomarcadores durante os períodos pré-parto e pós-parto, devido aos padrões cinéticos distintos de hormônios específicos, fatores de crescimento e enzimas⁴⁸.

4.1 Biomarcadores moleculares

Recentemente, novas macromoléculas foram avaliadas para o diagnóstico, prognóstico e tratamento da IC na população em geral, com potencial de serem consideradas na CMPP. Esses novos biomarcadores de IC são estratificados de acordo com seu papel na patogênese da CMPP, ou seja, inflamação dos cardiomiócitos, fibrose, hipertrofia e apoptose⁴⁹. Troponinas, peptídeo natriurético cerebral (BNP), pró-BNP N-terminal (NT-proBNP) e peptídeos natriuréticos pró-atriais médio-regionais (MR-proANP) são biomarcadores rotineiramente usados no diagnóstico e monitoramento de IC, incluindo CMPP^{45,46}.

Peptídeos natriuréticos (NP) são produzidos em resposta ao estiramento atrial e têm alta especificidade para IC em geral. São bem estabelecidos no cenário agudo de CMPP, pois têm um valor preditivo negativo muito alto ao usar níveis de corte baixos (BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml e MR-proANP <120 pmol/l)^{45,46}. Hoevelmann et al⁵⁰ demonstraram que NT-proBNP >900 pg/ml estava associado a um prognóstico ruim para recuperação ventricular esquerda em uma coorte de 42 mulheres. A elevação nos níveis de NP e troponina não tem especificidade para CMPP e também pode estar presente em outras síndromes torácicas agudas, tanto cardíacas quanto não cardíacas, incluindo isquemia miocárdica, taquiarritmia, embolia pulmonar e pré-eclâmpsia³.

Vários biomarcadores foram identificados como potenciais indicadores de CMPP, incluindo microRNA-146a, cathepsina D, 16 kDa-PRL, interferon- γ , dimetilarginina assimétrica (ADMA) e sFlt1. Uma avaliação contínua está sendo conduzida para determinar sua precisão no diagnóstico de CMPP. Além disso, outros biomarcadores – como supressão solúvel de tumorigenicidade 2 (sST2); galectina 3 (Gal-3); relaxina, VEGF; fator de diferenciação de crescimento-15 (GDF-15); adrenomedulina (ADM); RNA longo não codificador; e proteínas de choque térmico – estão sob investigação por sua significância clínica na prática médica de rotina. Esses biomarcadores podem potencialmente melhorar as capacidades de diagnóstico e avançar o cuidado médico no gerenciamento de CMPP⁵¹.

4.2 Biomarcadores não moleculares

Esta categoria de biomarcadores inclui características físicas, parâmetros histológicos e de imagem (radiológicos) medidos como indicadores de processos biológicos normais, processos patológicos ou respostas à intervenção terapêutica. O diagnóstico de CMPP requer um alto índice de suspeita, pois pode se apresentar em qualquer ponto do continuum, desde sintomas insidiosos e inespecíficos de fadiga, mal-estar e congestão, que podem ser confundidos com alterações fisiológicas regulares da gravidez, até IC descompensada grave, aguda e dramática in extremis¹.

O médico deve obter uma história detalhada e um exame físico focado desde o início. Libhaber et al⁵² observaram que características físicas comuns, como hipotensão e taquicardia em repouso, eram preditores de desfechos ruins. Ferramentas subjetivas, mas úteis, como o status funcional da New York Heart Association (NYHA FC), o questionário de cardiomiopatia de Kansas City e o teste de caminhada de 6 minutos, podem ser utilizadas para rastrear a progressão da doença e monitorar o bem-estar dos pacientes^{45,46,53}. Biomarcadores não moleculares oferecem benefícios significativos, devido à facilidade de acessibilidade e integração perfeita em protocolos de saúde padrão, tornando-os uma opção prática e viável.

5. ELETROCARDIOGRAMA

Um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações é recomendado para investigação diagnóstica em pacientes com PPCM, pois é barato, seguro e amplamente disponível^{45,46,54}. Tibazarwa et al⁵⁵ relataram que mais de 90% dos pacientes com CMPP apresentam anormalidades inespecíficas no ECG, que incluem taquicardia sinusal, condução aberrante, comumente bloqueio de ramo esquerdo (BRE), fibrilação atrial (FA), repolarização, anormalidades (inversão da onda T) e intervalo QT corrigido prolongado (QTc). Em uma coorte de 66 pacientes com CMPP, Hoevelmann et al⁵⁶ verificaram que a arritmia sinusal no diagnóstico estava associada a bons resultados. A taquicardia sinusal e o intervalo QTc prolongado, por sua vez, foram considerados preditores de mau prognóstico.

6. IMAGEM CARDÍACA

A imagem cardiovascular na CMPP é classificada como não ionizante, que corresponde à ecocardiografia, e ionizante, incluindo radiografia de tórax, ressonância magnética cardíaca (RMC), tomografia computadorizada (TC), varredura de ventilação/perfusão (V/Q), angiografia coronária invasiva (ACI) e imagem de medicina nuclear (TC por emissão de fóton único

(SPECT)/tomografia por emissão de pósitrons (PET))⁵⁷. A imagem cardiovascular multimodal desempenha um papel relevante no diagnóstico, na estratificação de risco, no prognóstico e na orientação terapêutica de acompanhamento da CMPP⁵⁸.

6.1 Ecocardiografia

Ecocardiografia se refere a todas as técnicas de imagem de ultrassom cardíaco, sendo a modalidade de imagem preferida na CMPP, devido a sua disponibilidade disponível⁵⁹. A ecocardiografia transtorácica (ETT) é acessível, segura durante a gravidez e lactação, reprodutível e fornece avaliação estrutural e funcional cardíaca em tempo real, o que é necessário para diagnosticar a CMPP prontamente⁶⁰. Alterações estruturais adaptativas normais da gravidez incluem dilatação leve da câmara, espessamento da parede do VE, débito cardíaco elevado e aumento das pressões de enchimento do VE. A disfunção sistólica do VE com uma fração de ejeção de <45% com ou sem dilatação da câmara é um critério para o diagnóstico atual de CMPP¹.

Complicações como regurgitação mitral funcional, hipertensão pulmonar e trombo intramural podem ser identificadas no ETT⁶¹. A análise da deformação miocárdica, principalmente a deformação longitudinal global (SLG), foi validada como um parâmetro diagnóstico e prognóstico na IC⁶². Kiran et al⁶³, em uma coorte de 43 pacientes com CMPP, observaram baixa alteração da área fracionada do ventrículo direito (VD) e alto índice de volume atrial esquerdo (VE) na apresentação como preditores independentes de eventos adversos. O registro EORP PPCM confirmou a significância prognóstica da disfunção do VD. Além disso, FEVE <30% e dilatação do VE estão associados a desfechos ruins⁶⁴.

6.2 Ressonância magnética cardíaca (RMC)

A ressonância magnética cardiovascular (RMC) é a modalidade padrão ouro sem radiação para avaliar a estrutura e função cardíacas e a caracterização do tecido miocárdico. A principal vantagem é que a RMC tem maior resolução espacial e temporal, excelente precisão, reprodutibilidade, independência da janela acústica e maior sensibilidade para detectar trombos no VE⁶⁵. Trata-se de uma excelente técnica para descartar outros diagnósticos de IC de novo no período periparto e complementar a ecocardiografia, especialmente em casos com resultados inconclusivos ou incertos⁶⁶.

O realce tardio com gadolínio (RTG) significa fibrose miocárdica ou cicatriz, sendo geralmente encontrado nos segmentos médios do miocárdio ou subepicárdicos na parede lateral, mas também pode estar presente em outras áreas em um padrão difuso ou irregular na CMPP. O RTG pode ajudar a descartar diagnósticos como miocardite⁶⁷. Em uma coorte de 10 pacientes, Arora et al⁶⁵ relataram que o RTG estava associado a desfechos ruins. A RMC não está amplamente disponível e é cara. Há escassez de profissionais com experiência em interpretação e estudos baseados em gadolínio devem ser evitados durante o primeiro trimestre. Embora a RMC ofereça insights incomparáveis sobre a estrutura e função cardíacas, auxiliando na estratificação de risco, confirmando o diagnóstico, contribuindo para o prognóstico e monitorando o sucesso terapêutico, ela atualmente não é usada na prática clínica de rotina da CMPP⁶⁸.

7. IMAGEM CARDÍACA IONIZANTE

7.1 Radiografia de tórax

A radiografia de tórax é uma das investigações iniciais mais acessíveis e reprodutíveis na CMPP⁶⁰. Alterações radiológicas incluem cardiomegalia e infiltrados pulmonares, que variam com o grau de hipertensão venosa pulmonar, retratando a gravidade da pressão capilar média. Na CMPP, a utilidade da radiografia torácica na apresentação confirma o diagnóstico, estratifica a extensão da IC e exclui outras síndromes torácicas agudas¹.

7.2 Tomografia computadorizada

A tomografia computadorizada (TC) cardíaca não é a modalidade de imagem de primeira linha para avaliar a CMPP, mas pode ser usada com esse propósito¹. Sua função inclui aprimorar a ecocardiografia, quando o diagnóstico não é claro, avaliar a estrutura e a função cardíacas e detectar complicações intracardíacas e extracardíacas, como trombo intramural e embolia pulmonar. Além disso, pode ser usada para avaliar a doença arterial coronariana (DAC) e auxiliar na distinção da CMPP de outros tipos de cardiomiopatias e miocardite, fornecendo imagens detalhadas das características do tecido miocárdico^{69,70}.

A TC cardíaca tem vantagens devido à sua não invasividade, reprodutibilidade, independência de janelas acústicas ruins e alta resolução espacial. Pode ser benéfica em casos em que a intervenção cirúrgica é necessária, fornecendo informações anatômicas detalhadas. Se necessário, agentes de contraste iodados podem ser usados durante a gravidez e a amamentação. Porém, é importante observar que a TC raramente é usada em pacotes de cuidados de rotina de CMPP devido à radiação e ao custo^{1,69}. Nesse caso, a ecocardiografia transtorácica (ETT) e a RMC são preferidas, pois não envolvem radiação e podem oferecer conjuntos de dados funcionais e estruturais detalhados⁷⁰.

Embora a TC cardíaca não seja o principal método de imagem para CMPP, ela pode ser valiosa em situações clínicas específicas que exigem informações anatômicas detalhadas ou quando há suspeita de complicações. Seu uso deve ser cuidadosamente considerado, devido aos riscos da exposição à radiação, especialmente durante o período periparto⁷⁰.

7.3 Imagem nuclear

Técnicas de imagem nuclear, como TC por emissão de fóton único (SPECT), tomografia por emissão de pósitrons (PET) e cintilografia cardíaca ou imagem de perfusão miocárdica (IPM) têm uso limitado no diagnóstico de CMPP¹. Elas são usadas principalmente para distinguir CMPP de cardiomiopatia isquêmica. Uma cintilografia de ventilação/perfusão (V/Q) é particularmente útil para identificar ou descartar embolia pulmonar, que apresenta sintomas semelhantes à CMPP. As cintilografias V/Q envolvem menor exposição à radiação em comparação à angiografia pulmonar por TC, tornando-as mais seguras para mulheres no pós-parto⁶⁹.

Mas, é importante observar que mesmo baixas doses de exposição à radiação podem ser preocupantes, especialmente durante a gravidez. Além disso, essas técnicas podem ser caras e exigem experiência em cardiologia nuclear para interpretar os resultados com precisão⁷⁰. Embora tenha limitações, a imagem nuclear pode ser benéfica em certas situações para uma avaliação completa da CMPP. Pode ser essencial para descartar condições como embolia pulmonar e DAC, que apresentam sintomas semelhantes. Isso garante que a CMPP possa ser tratada de forma adequada e eficaz^{69,70}.

8. BIÓPSIA ENDOMIOCÁRDICA

A biópsia endomiocárdica não é usada rotineiramente para diagnosticar e prever CMPP, a menos que um transplante cardíaco seja considerado. É útil quando há suspeita de miocardite ou outras doenças metabólicas ou de armazenamento raras dos miócitos cardíacos¹.

9. GERENCIAMENTO DA CARDIOMIOPATIA PERIPARTO

O manejo clínico da CMPP é complexo, pois não há dados específicos da doença e baseados em evidências. Nesse caso, a estratégia terapêutica reflete outras formas de IC com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, direcionadas por diretrizes internacionais^{1,45,46,53,54,59,60}. Uma abordagem multidisciplinar é importante, pois a CMPP tem peculiaridades e nuances que necessitam da contribuição conjunta de cardiologistas, obstetras, intensivistas, cirurgiões cardíacos, anesthesiologistas, neonatologistas e enfermeiros⁷¹⁻⁷³.

Na PPCM estável, Arrigo et al⁷⁴ recomendam a abordagem terapêutica do esquema BOARD – bromocriptina, oxigênio, anticoagulação, relaxantes e diuréticos. A maioria das pacientes apresenta IC descompensada de novo, caracterizada por dispneia de esforço, que eventualmente progride para dispneia em repouso e sobrecarga de fluidos⁵⁹. Geralmente, suporte ventilatório e circulatório mecânico pode ser necessário, em caso de comprometimento cardiopulmonar com suporte inotrópico^{1,59,60}. Parto urgente com cesárea deve ser instituído⁶⁰.

O período periparto é altamente oxidativo e a expressão de STAT3 é protetora. Quando o suporte inotrópico é necessário, a noradrenalina e o levosimendan são preferidos à dobutamina, um agonista do receptor beta 1-adrenérgico. A dobutamina é controversa, pois tem sido associada a piores resultados, devido à ativação persistente do receptor beta 1-adrenérgico⁷⁵. Stepan et al⁷⁵ observaram que a estimulação crônica do receptor beta 1-adrenérgico foi associada à IC tanto no pós-parto quanto em camundongos com depleção de STAT3 específica de cardiomiócitos.

Na CMPP crônica no período pós-parto, a terapia médica direcionada por diretrizes (GDMT) consiste nos pilares da IC de medicamentos modificadores da doença, ou seja, inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)/inibidores do receptor de angiotensina/receptor de neprilisina (ARNI) e antagonista do receptor de mineralocorticoide (MRA)), inibidores do cotransportador de sódio-

glicose-2 (SGLT2) e betabloqueadores^{45,46,54}. A introdução hierárquica histórica da terapia da IC é uma área de desenvolvimento de diretrizes, pois é recomendado um início rápido de todas as classes de medicamentos, de preferência antes da alta hospitalar⁷¹⁻⁷³. Além disso, ivabradina, vericiguat, hidralazina e dinitrato de isossorbida podem ser adicionados em pacientes selecionadas com CMPP. Inibidores do SRAA não são recomendados durante a gravidez devido à fetotoxicidade. Em vez disso, uma combinação de hidralazina e nitratos pode ser usada^{45,46}.

Inibidores de SGLT2, ivabradina e vericiguat não são recomendados durante a gravidez e em mães que amamentam, devido à escassez de dados de. Terapias avançadas para IC em CMPP incluem terapia de ressincronização cardíaca, desfibrilador cardioversor implantável, dispositivo de assistência ventricular esquerda e transplante cardíaco. Essas terapias são usadas em países de alta renda e ainda não estão prontamente disponíveis em países de média e baixa renda, mesmo com esses países apresentando uma carga de doenças mais significativa⁷¹.

A anticoagulação geralmente é recomendada em pacientes com trombo intramural, doença tromboembólica venosa e fibrilação atrial. Em pacientes com CMPP com FE muito baixa, a anticoagulação profilática deve ser considerada^{1,60,74}. Desfibriladores cardíacos vestíveis são recomendados para CMPP recém-diagnosticado com FEVE <35% para risco de morte cardíaca súbita devido à taquicardia ventricular¹.

A bromocriptina é um agonista da dopamina que bloqueia a produção de prolactina. O medicamento é recomendado em pacientes com CMPP com disfunção sistólica ventricular esquerda grave ou aquelas que não desejam amamentar⁷⁴. Com base em evidências de estudos, as diretrizes da ESC recomendam adicionar bromocriptina para tratar CMPP aguda, especialmente em casos graves. No entanto, as diretrizes da AHA/ACC HF não aprovaram o uso de bromocriptina em PPCM porque ela não é aprovada pelo FDA para essa finalidade^{1,5-7}. Pacientes em tratamento bromocriptina são aconselhadas a tomar anticoagulantes preventivos, pois a bromocriptina é pró-trombótica⁶⁰⁻⁶⁴.

Recomenda-se que todas as pacientes diagnosticadas com CMPP sejam submetidas a testes genéticos se os recursos permitirem, especialmente aquelas com predisposição genética. Isso inclui pacientes com histórico familiar de CMPP, mutação conhecida de cardiomiopatia ou origens étnicas específicas. O processo envolve aconselhamento genético, extração de DNA, sequenciamento direcionado de genes conhecidos relacionados à cardiomiopatia e sequenciamento do genoma ou exoma. Quaisquer mutações identificadas são interpretadas. Mulheres com resultados genéticos positivos devem ser submetidas a aconselhamento genético pós-teste, e seus parentes devem ser rastreados para identificar indivíduos em risco que possam necessitar de acompanhamento cardíaco⁷⁶.

10. GESTÃO E PROGNÓSTICO A LONGO PRAZO

Fora da fase aguda, as pacientes com CMPP podem necessitar de tratamento crônico para IC⁷⁷. A maioria dos medicamentos convencionais para IC são seguros durante a amamentação. Conforme mencionado, os dados de segurança sobre novas terapias para IC ainda são insuficientes, mas seu uso após o parto está aumentando⁷⁸. Pacientes com disfunção VE persistente requerem terapia médica por toda a vida¹. Na ausência de sintomas congestivos, os diuréticos podem ser interrompidos e em relação aos pacientes com função VE recuperada, as indicações são menos claras. Há evidências de que uma disfunção longitudinal sutil do VE persiste neste subgrupo e casos de comprometimento adicional da FEVE ao longo do tempo foram relatados, mesmo sem gestações subsequentes³⁷.

Se a descontinuação dos medicamentos para IC for indicada, deve-se realizar uma redução cuidadosa em vez de abrupta¹. O acompanhamento clínico e ecocardiográfico rigoroso é clinicamente necessário. A FEVE se recupera na maioria dos casos – cerca de 76% deles –, geralmente nos primeiros seis meses após o parto, embora seja possível uma melhora posterior^{23,79,80}. Nota-se que a pré-eclâmpsia está associada a uma maior probabilidade de normalização da FEVE, mas também a uma menor sobrevida em 1 ano⁸¹. Jackson et al⁷⁹ elaboraram um registro com o objetivo de prever a probabilidade de recuperação, incluindo FEVE basal, diâmetro diastólico final do VE basal, índice de desenvolvimento humano, duração dos sintomas, duração do QRS e pré-eclâmpsia. Embora promissor, esse registro exige validação externa.

Entre as mulheres afro-americanas, as taxas de recuperação são mais baixas – aproximadamente 45% e a mortalidade é mais alta do que em outras etnias, relatada em até 11% dos casos em uma população composta por 96% de afro-americanas vs. 4% em um grupo de estudo de outras etnias^{82,83,38}. De forma geral, o risco de mortalidade e re-hospitalização é 12

vezes e 3 vezes maior em pacientes com CMPP do que em controles. Além disso, crianças nascidas de mulheres com CMPP têm um aumento de 5 vezes nas taxas de mortalidade e uma incidência 3 vezes maior de doença cardíaca no acompanhamento de longo prazo em comparação com descendentes de mães saudáveis⁷⁹.

11. RISCO DE RECORRÊNCIA E ACONSELHAMENTO PARA FUTURAS GESTAÇÕES

A tarefa mais complexa para cardiologistas ao avaliar pacientes com CMPP é, provavelmente, fornecer aconselhamento adequado sobre o risco individual da paciente de gestações subsequentes (SSPs). Normalmente, há um risco de recaída para todos os casos, embora variável. A recaída de CMPP tem sido definida de várias maneiras, como uma diminuição da FEVE <45% em pacientes com FEVE > 50% ou uma redução absoluta da FEVE em >10% em pacientes com FEVE <50% ou ainda uma diminuição absoluta em > 20% independente da FEVE basal^{84,85}.

Além disso, eventos cardiovasculares adversos não são raros nessas pacientes. Porém, os resultados de curto e longo prazo ainda são desconhecidos devido aos dados prospectivos limitados. A maioria das evidências vem de estudos observacionais retrospectivos, que muitas vezes carecem de dados – ou seja, FEVE do índice de gravidez, dimensões cardíacas, função ventricular esquerda e direita no início da gestação subsequente – e têm um pequeno tamanho de amostra, portanto, não é possível tirar conclusões definitivas^{86,87}.

Como muitas mulheres são jovens no momento do CMPP inicial e provavelmente desejam ter mais filhos, é fundamental fornecer a elas e a seus parceiros o máximo de informações para auxiliar na tomada de decisões. A educação e o envolvimento da paciente são essenciais, assim como o fornecimento de uma equipe multidisciplinar dedicada para fornecer todo o suporte necessário e minimizar os riscos de gestação subsequente^{86,87}.

Vários fatores contribuem para a recidiva da CMPP. Dados sugerem que a FEVE pré-gestacional é o preditor conhecido mais forte de desfecho em pacientes com CMPP com gestação subsequente. De fato, a maioria dos estudos relata pior prognóstico materno e fetal em caso de FEVE persistentemente reduzida. É importante ressaltar que, como o ponto de corte para definir a recuperação da função sistólica do VE em pacientes com CMPP que desejam gestação subsequente não é rigoroso, alguns estudos consideraram como recuperada a FEVE $\geq 55\%$ e outros $\geq 50\%$. Por isso, resultados provenientes de grupos diferentes podem ser difíceis de comparar⁸⁷.

Goland et al⁸⁸, por exemplo, recrutaram prospectivamente 45 CMPP com gestação subsequente e definiram a FEVE como recuperada quando $\geq 55\%$. Uma pequena redução na FEVE foi registrada na maioria dos pacientes, ocorrendo no terceiro trimestre e mais proeminente em pacientes com FEVE < 55% antes da gestação subsequente. Em pacientes com FEVE $\geq 55\%$, a FEVE média foi levemente reduzida, mas permaneceu dentro da faixa normal. Uma recaída foi observada em 25% das mulheres com FEVE pré-gestacional <55%, mas nenhuma morte ocorreu. Em seu estudo, Fett et al⁸⁹ observaram recidivas de CMPP em 29% dos casos, com uma taxa significativamente maior (46%) em mulheres com FEVE <55% em comparação a mulheres com FEVE $\geq 55\%$ (17%).

A taxa de recidiva de CMPP verificada por Codsí et al⁹⁰ foi de 21% após uma gestação subsequente em um grupo de 25 pacientes com PPCM, dos quais apenas um recuperou a função sistólica do VE. Elkayam et al⁸⁵ descreveram redução >20% na FEVE em 21% da coorte com recuperação do VE, sem casos de mortalidade, e em 44% das gestações com disfunção persistente do VE com alta taxa de mortalidade (19%) neste último grupo.

Um estudo multicêntrico de Hilfiker-Kleiner et al⁹¹ incluiu 34 mulheres com gestação subsequente e demonstrou um alto risco de recidiva em mulheres com disfunção VE persistente. Além disso, a morte ocorreu em até 25% das pacientes com CMPP com FEVE persistentemente reduzida antes da gestação subsequente, enquanto nenhuma morte foi registrada no grupo com função VE recuperada. Resultados piores em pacientes com FEVE persistentemente reduzida também foram relatados por Yameogo et al⁹².

Em uma revisão que incluiu 93 mulheres com disfunção VE persistente, quase 50% apresentaram diminuição adicional da FEVE, que persistiu em 39%, enquanto 16% das pacientes morreram. Os resultados fetais parecem ser piores entre mulheres com disfunção persistente do VE, com taxas mais altas de natimortos, abortos e partos prematuros. Com base nesses dados, as diretrizes atuais desencorajam as mulheres com FEVE não recuperada (<50–55%) a terem uma gestação subsequente⁹³.

Porém, é importante reforçar que a FEVE recuperada não garante uma gestação subsequente sem complicações. Embora a taxa de mortalidade seja geralmente baixa, essas

pacientes podem desenvolver comprometimento da FEVE, recidiva da CMPP e até mesmo complicações graves, como parada cardíaca, choque cardiogênico, arritmias ventriculares e até mesmo necessidade de dispositivos temporários de assistência mecânica do VE⁹³.

O estudo de Pachariyanon et al⁸⁴ relatou que – embora os resultados adversos de cinco anos e a mortalidade por todas as causas tenham sido maiores no grupo FEVE não recuperada em comparação ao grupo FEVE recuperada –, em um acompanhamento mediano de oito anos, nenhuma diferença significativa foi observada entre os dois grupos. Como este é o estudo de acompanhamento mais longo, existe a possibilidade de que eventos adversos em pacientes com CMPP e gestação subsequente ocorram mais tarde na vida, e isso precisa ser discutido com o paciente.

Com a finalidade de melhorar a estratificação de risco, o papel prognóstico adicional de índices de disfunção ventricular esquerda sutil foi investigado, incluindo strain longitudinal global (SLG) e reserva contrátil. No estudo de Suguhara et al⁹⁴, um SLG significativamente reduzido foi associado a piores resultados, mesmo após ajuste para FEVE. Da mesma forma, reserva contrátil reduzida, examinada com teste de estresse com exercício ou dobutamina, provou prever a ocorrência de eventos adversos na PPCM. No entanto, há falta de dados sobre o papel prognóstico desses índices em pacientes com PPCM com SSPs^{89,95}.

Além da função VE, fatores adicionais associados a maior risco de recidiva de CMPP e/ou desfechos ruins após gestação subsequente incluem descendência afro-americana, baixo nível socioeconômico, menor FEVE durante a gestação e obesidade. A perda de acompanhamento é outro fator prognóstico adverso^{84,92,93,96}. Pacientes com CMPP, portanto, precisam de acompanhamento ao longo da vida, mesmo em casos de FEVE recuperada. Isso é ainda mais relevante quando a gestação subsequente ocorre. Caso a paciente esteja em terapia farmacológica, a descontinuação de medicamentos possivelmente teratogênicos é obrigatória antes de tentar uma gestação subsequente. Antagonistas do eixo renina-angiotensina-aldosterona aos poucos devem ser reduzidos. O acompanhamento durante o processo de desmame é aconselhável e a estabilidade da FEVE por pelo menos três meses deve ser registrada antes de tentar engravidar⁹¹.

A terapia profilática com betabloqueadores foi sugerida e pode ser considerada em casos de gestação subsequente, embora haja escassez de dados. A administração de bromocriptina durante a gestação índice foi associada a melhores resultados de gestação subsequente tanto em pacientes africanas quanto caucasianas, embora mais dados de estudos maiores precisem confirmar isso⁹¹.

Em mulheres com CMPP que não desejam ou foram desencorajadas a ter uma gestação subsequente, a contracepção segura deve ser discutida e fornecida em tempo hábil. Pílulas anticoncepcionais combinadas devem ser evitadas, devido à alta ação trombogênica e hipertensiva dos componentes estrogênicos. Pílulas somente de progesterona, dispositivos contraceptivos intrauterinos ou implantes cutâneos de progesterona são as alternativas preferidas. Os métodos de barreira não devem ser usados isoladamente por causa de sua baixa eficácia. Métodos cirúrgicos, como vasectomia e oclusão tubária histeroscópica, também podem ser considerados e discutidos com a paciente e seu parceiro⁸⁶.

REFERÊNCIAS

1. Bauersachs J, König T, Van der Meer P, Petrie MC, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:827–843.
2. Karaye KM, Shehu MN, Ngantcha M, et al. Peripartum cardiomyopathy: a review article. *West Afr J Med.* 2023;40(1):104–113.
3. Sliwa K, Bauersachs J, Arany Z, et al. Peripartum cardiomyopathy: from genetics to management. *Eur Heart J.* 2021;42:3094–3102.
4. Viljoen C, Hoevelmann J, Sliwa K. Peripartum cardiomyopathy: risk factors and predictors of outcome. *Curr Opin Cardiol.* 2023;38(3):223–232.
5. Arany Z. Peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2024;390:154–164.

6. Albakri A. Peripartum cardiomyopathy: a review of literature on clinical status and meta-analysis of diagnosis and clinical management. *J Integr Cardiol*. 2018;4(3):1–12.
7. Azibani F, Sliwa K. Peripartum cardiomyopathy: an update. *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15:297–306.
8. Ritchie C. Clinical contribution to the pathology, diagnosis and treatment of certain chronic heart diseases. *Edinburgh Med Surg J*. 1849;2:333.
9. Porak C. De l'influence réciproque de la grossesse et des maladies du cœur. Dissertation, Medical Faculty of Paris; 1880.
10. Pyatt JR, Dubey G. Peripartum cardiomyopathy: current understanding, comprehensive management review and new developments. *Postgrad Med J*. 2011;87(1023):34–39.
11. Walsh JJ, Burch GE. Postpartal heart disease. *Arch Intern Med*. 1961;108(6):817–822.
12. Skaluba SJ, Berkson DM. Peripartum cardiomyopathy: case report and literature review. *Congest Heart Fail*. 2001;7(2):88–92.
13. Hull E, Hafkesbring E. Toxic postpartal heart disease. *New Orleans Med Surg J*. 1937;89:550–557.
14. Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation*. 1971;44(5):964–968.
15. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al. Peripartum cardiomyopathy. *J Am Med Assoc*. 2000;283(9):1183–1188.
16. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:767–778.
17. Hilfiker-Kleiner D, Haghighi A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: current state management and future perspectives. *Eur J Heart Fail*. 2015;36:1090–1097.
18. Davies MB, Arany Z, McNamara D, et al. Peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;75(2):209–221.
19. Wu VCC, Chen T, Yeh J, et al. Clinical outcomes of peripartum cardiomyopathy: a 15-year nationwide population-based study in Asia. *Medicine*. 2017;96(43):1–8.
20. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM). EURObservational Research Programme: a worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(9):1131–1141.
21. Karaye KM, Ishaq NA, Sai'du H, Balarabe SA, Ahmed BG, Adamu UG, et al. Peripartum cardiomyopathy in Nigeria (PEACE) registry investigators. Disparities in clinical features and outcomes of peripartum cardiomyopathy in high versus low prevalent regions in Nigeria. *ESC Heart Fail*. 2021;8:3257–3267.
22. Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, et al. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;100(2):302–304.
23. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R et al. IPAC investigators. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am College Cardiol*. 2015;66:905–914.

24. Sanderson JE, Adesanya CO, Anjorin FI, Parry EHO. Postpartum cardiac failure-heart failure due to volume overload? *Am Heart J.* 1979;97:613–621.
25. Isezuo SA, Abubakar SA. Epidemiologic profile of peripartum cardiomyopathy in a tertiary care hospital. *Ethnic Dis.* 2007;17:228–233.
26. Desai D, Moodley J, Naidoo D. Peripartum cardiomyopathy: experiences at King Edward VIII Hospital, Durban, South Africa, and a review of the literature. *Trop Doct.* 1995;25:118–123.
27. Seftel H, Susser M. Maternity and myocardial failure in African women. *Br Heart J.* 1961;23:4352.
28. Blauwet LA, Libhaber E, Forster O, et al. Predictors of outcome in 176 South African patients with peripartum cardiomyopathy. *Heart.* 2013;99:308–313.
29. Sigauke FR. An investigation into the clinical outcomes of peripartum cardiomyopathy at Klerksdorp/Tshepong Hospital Complex. Dissertation, University of KwaZulu Natal; 2015. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10413/16052>.
30. Forster OAEM. Peripartum cardiomyopathy – an autoimmune disease? Dissertation, University of Witwatersrand; 2007. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10539/5011>.
31. Sliwa K, Petrie MC, Vaan der Meer P et al. Clinical presentation, management, and 6-month outcomes in women with peripartum cardiomyopathy: an ESC EORP registry. *Eur Heart J.* 2020;41(39):3787–3797.
32. Gentry MB, Dias JK, Luis A, et al. African-American women have a higher risk for developing peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(7):654–659..
33. Sinkey RG, Rajapreyar IN, Szychowski JM, et al. Racial disparities in peripartum cardiomyopathy: eighteen years of observations. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(10):1891–1898.
34. Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006;97(12):1765–1768.
35. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation.* 2005;111(16):2050–5.
36. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39(34):3165–241.
37. Goland S, Modi K, Bitar F, et al. Clinical profile and predictors of complications in peripartum cardiomyopathy. *J Card Fail* 2009;15(8).
38. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, et al. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in north America: results of the IPAC study (investigations of pregnancy-associated cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol* 2015;66(8).
39. Davis MB, Arany Z, McNamara DM, Goland S, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(2):207–21.
40. Imran TF, Mohebbi D, Lopez D, et al. NT-proBNP and predictors of event free survival and left ventricular systolic function recovery in peripartum cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2022;357.
41. Hu CL, Li YB, Zou YG, et al. Troponin T measurement can predict persistent left ventricular dysfunction in peripartum cardiomyopathy. *Heart* 2007;93(4).

42. Damp J, Givertz MM, Semigran M, et al. Relaxin-2 and soluble Flt1 levels in peripartum cardiomyopathy. Results of the multicenter IPAC study. *JACC Heart Fail* 2016;4(5).
43. Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013;123(5).
44. Bauersachs J, König T, van der Meer P, et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019;21(7).
45. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–3726.
46. Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:895–1032.
47. Nasrien EI, Januzzi LJ. The future of biomarker-guided therapy for heart failure after guiding evidence-based therapy using biomarker intensified treatment in heart failure (GUIDEIT) study. *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15:37–43.
48. Ersboll AS, Goetze JP, Johansen M, et al. Biomarkers and their relation to cardiac function late after peripartum cardiomyopathy. *J Cardiac Fail*. 2021;27(2):168–175.
49. Biasucci LM, Maino A, Grimaldi MC, et al. Novel biomarkers in heart failure: new insights in pathophysiology and clinical perspective. *J Clin Med*. 2021;10:2771.
50. Hoevelmann J, Viljoen CA, Azibani F, et al. Prognostic value of NT-pro-BNP for myocardial recovery in peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2020;41(2):ehaa946.3185.
51. Hosseinpour A, Hosseinpour H, Kheshti F, Abdollahifard S, Attar A. Prognostic value of various markers in recovery from peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Soc Cardiol Heart Fail*. 2022;9(5):3483–3495.
52. Libhaber E, Sliwa K, Bachelier K, et al. Low systolic blood pressure and resting as predictors of outcome in patients with PPCM. *Int J Cardiol*. 2015;190:376–382.
53. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200.
54. Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145:895–1032.
55. Tibazarwa K, Lee G, Mayosi B, et al. The 12-lead ECG in peripartum cardiomyopathy. *Cardiovasc J Afr*. 2012;23(6):322–329.
56. Hoevelmann J, Viljoen CA, Manning K, et al. The prognostic significance of the 12-lead ECG in peripartum cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2018;276:177–184.
57. Leo I, Nakou E, Marvao, et al. Imaging in women with heart failure: sex-specific characteristics and current challenges. *Cardiac Fail Rev*. 2022.

58. Ricci F, Innocentiis C, Verrengia E, et al. The role of multimodality cardiovascular imaging in peripartum cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:4.
59. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the heart failure association of the European Society of Cardiology study group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1096.
60. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 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.* 2018;39(34):3165–3241.
61. Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, et al. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/Apo-1. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:701–705.
62. Sanusi M, Momin ES, Mannan V, et al. Using echocardiography and biomarkers to determine prognosis in peripartum cardiomyopathy: a systematic review. *Cureus.* 2022;14(6):e26130.
63. Kiran GR, Rajkumar C, Chandrasekhar P. Clinical and echocardiographic predictors of outcomes in peripartum cardiomyopathy: a single centre, six-month follow-up study. *India Heart J.* 2021;73:319–324.
64. Blauwet LA, Delgado-Montero A, Ryo K, et al. Right ventricular function in peripartum cardiomyopathy at presentation is associated with subsequent left ventricular recovery and clinical outcomes. *Circ Heart Fail.* 2016;9(5):e002756.
65. Aora NP, Mahajan N, Mohamad T. Cardiac resonance in peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J- Case Reports.* 2022;6:1–6.
66. Petryka-Mazurkiewicz J, Kryczka K, Mazurkiewicz L, et al. Cardiovascular magnetic resonance in peripartum cardiomyopathy: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Diagnostics.* 2021;11:1752.
67. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2024 ACC expert consensus decision pathway for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *JACC.* 2024;83(15):1444–1488.
68. Petryka-Mazurkiewicz J, Kryczka K, Mazurkiewicz L, et al. Cardiovascular magnetic resonance in peripartum cardiomyopathy: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Diagnostics.* 2021;11:1752.
69. Leo I, Nakou E, Marvao, et al. Imaging in women with heart failure: sex-specific characteristics and current challenges. *Cardiac Fail Rev.* 2022.
70. Ricci F, Innocentiis C, Verrengia E, et al. The role of multimodality cardiovascular imaging in peripartum cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:4.
71. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2024 ACC expert consensus decision pathway for the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *JACC.* 2024;83(15):1444–1488.
72. Luca F, Colivicchi F, Parrini I, et al. The role of the pregnancy heart team in clinical practice. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1135294.
73. Carlson S, Schultz J, Ramu B, et al. Peripartum cardiomyopathy: risks, diagnosis, and management. *J Multidiscip Healthc.* 2023;16:1249–1258.
74. Arrigo M, Blet A, Mebazaa A. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: welcome on BOARD. *Eur Heart J.* 2017;38(35):2680–2682.

75. Stapel B, Kohlhaas M, Ricke-Hoch M, et al. Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of beta-adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2017;38:349–361.
76. Lee S, Cho GJ, Park GU, et al. Incidence, risk factors, and clinical characteristics of peripartum cardiomyopathy in South Korea. *Circ Heart Fail*. 2018;11(4):e004134.
77. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *ur Heart J* 2021;42(36):3599–726.
78. Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. tenth ed. 2014.
79. Jackson AM, Macartney M, Brooksbank K, et al. A 20-year population study of peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2023;44(48):5128–41.
80. Biteker M, Ilhan E, Biteker G, Duman D, Bozkurt B. Delayed recovery in peripartum cardiomyopathy: an indication for long-term follow-up and sustained therapy. *Eur J Heart Fail* 2012;14(8).
81. Bello N, Rendon ISH, Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(18).
82. Amos AM, Jaber WA, Russell SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J* 2006;152(3).
83. Briasoulis A, Mocanu M, Marinescu K, et al. Longitudinal systolic strain profiles and outcomes in peripartum cardiomyopathy. *Echocardiography* 2016;33(9).
84. Pachariyanon P, Bogabathina H, Jaisingh K, Modi M, Modi K. Long-term outcomes of women with peripartum cardiomyopathy having subsequent pregnancies. *J Am Coll Cardiol* 2023;82(1):16–26.
85. Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001;344(21).
86. Sliwa K, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, et al. Long-term prognosis, subsequent pregnancy, contraception and overall management of peripartum cardiomyopathy: practical guidance paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2018;20(6):951–62.
87. De Rosa S, Brida M, Gatzoulis MA. A change of heart: empowering adults with congenital heart disease for a healthy change. *International Journal of Cardiology Congenital Heart Disease* 2023;14:100484.
88. Goland S, George J, Elkayam U, et al. Contemporary outcome of subsequent pregnancies in patients with previous peripartum cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2022;9(6):4262–70.
89. Fett JD, Fristoe KL, Welsh SN. Risk of heart failure relapse in subsequent pregnancy among peripartum cardiomyopathy mothers. *Int J Gynecol Obstet* 2010;109(1).
90. Codsí E, Rose CH, Blauwet LA. Subsequent pregnancy outcomes in patients with peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol* 2018;131(2).
91. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Masuko D, et al. Outcome of subsequent pregnancies in patients with a history of peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2017;19(12).
92. Yameogo NV, Samadoulougou AK, Kagambega LJ, et al. Maternal and fetal prognosis of subsequent pregnancy in black African women with peripartum cardiomyopathy. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18(1).

93. Elkayam U. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001;344(21).
94. Sugahara M, Kagiya N, Hasselberg NE, et al. Global left ventricular strain at presentation is associated with subsequent recovery in patients with peripartum cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32(12).
95. Resident RA, Karthikeya Reddy CK, Jain J. Risk stratification of women with peripartum cardiomyopathy at initial presentation: a dobutamine stress echocardiography study. *Indian Heart J* 2021;73.
96. Davis EM, Ewald G, Givertz MM, et al. Maternal obesity affects cardiac remodeling and recovery in women with peripartum cardiomyopathy. *Am J Perinatol* 2019;36(5).