

Miocardiopatia *Peripartum*

Caso clínico e Revisão sistemática da literatura

Tatiana Oliveira Guimarães¹, Mário G.Lopes², Dulce Brito³

¹Aluna de 6ºano da Faculdade de Medicina de Lisboa

²Professor Catedrático de Cardiologia da Faculdade de Medicina de Lisboa

³Professora Auxiliar convidada de Cardiologia- Faculdade de Medicina de Lisboa; Assistente Graduada de Cardiologia

Autor correspondente: dulcebrito@spc.pt

Resumo: A Miocardiopatia *Peripartum* é uma situação rara e em Portugal apenas estão publicados três casos clínicos, numa revisão de dez anos da literatura (PubMed e eMedicine). Com base numa dessas situações faz-se uma revisão do tema.

Abstract: Peripartum Cardiomyopathy is considered a rare situation and in Portugal only three case-reports are published (ten years review – Pubmed and eMedicine). A review of the theme is made.

Caso clínico ^a

Doente do género feminino, 40 anos de idade, melanodérmica, natural e residente no Brasil, divorciada e desempregada. IO 0000^b. Sem antecedentes pessoais e familiares relevantes. Em Setembro de 2003, às 38 semanas e 5 dias de gestação, sem intercorrências até à data, foi internada no serviço de um hospital distrital por rotura prematura de membranas com 5 horas (h) de evolução. À admissão, encontrava-se hemodinamicamente estável e na fase latente do trabalho de parto. Após 15 h, por paragem de progressão de trabalho de parto, foi submetida a cesariana com analgesia epidural, sem intercorrências. Logo após a cirurgia, iniciou subitamente ortopneia, palpitações e tosse seca e apresentou também hipotensão (PA 84/44 mmHg), taquicardia (FC 130 bpm), polipneia (FR 45 rpm) e fervores crepitantes basais. Iniciou-se oxigenoterapia (por máscara a 3 L/min), hidrocortisona (100 mg, ev), furosemida (40 mg, ev) e foi submetida a inalações de salbutamol. O estudo analítico revelou elevação das enzimas cardíacas CK (246 UI/L) e CK-MB (112 UI/L), troponina e D-dímeros negativos, hipoxémia (56 mmHg) e hipocápnia (29 mmHg). A radiografia torácica na projecção postero-anterior (PA) evidenciou aumento do índice cardio-torácico e infiltrado intersticial difuso bilateral compatível com congestão pulmonar. No electrocardiograma (ECG) observaram-se alterações inespecíficas de repolarização ventricular. O ecocardiograma mostrou

ausência de dilatação do ventrículo esquerdo, mas hipocinésia grave do septo interventricular, mais pronunciada a nível basal, com insuficiência mitral ligeira e fracção de ejeção ventricular (FEV) de 40%. De acordo com os sinais clínicos e o resultado dos exames complementares de diagnóstico colocou-se a hipótese de Miocardiopatia *Peripartum* (MCP). Instituiu-se de imediato terapêutica com digoxina (0,125 mg/dia PO), furosemida (20 mg, 8/8 h, ev), espironolactona (25 mg/dia, PO) e captopril (6,25 mg PO, 6/6h). Passado 24 h após o parto, a doente encontrava-se assintomática, com normalização dos valores laboratoriais e sem alterações electrocardiográficas. Contudo, o exame ecocardiográfico revelou persistência de hipocinésia ventricular esquerda, sobretudo basal, insuficiência mitral ligeira e FEV de 45%. Ao quarto dia de puerpério foi realizado ecocardiograma de controlo, o qual revelou uma melhoria da contratilidade septal mantendo hipocinésia do segmento basal. No dia seguinte teve alta medicada com digoxina, espironolactona e captopril nas doses prescritas anteriormente. Ao décimo primeiro dia de puerpério foi efectuado, em regime ambulatorio, um novo exame ecocardiográfico o qual não evidenciou quaisquer alterações com significado patológico, passando a doente a ser medicada apenas com captopril (6,25 mg/dia, PO). Ao fim de três meses, no contexto de nova reavaliação cardiológica, a doente encontrava-se clinicamente bem e ecocardiograficamente mantinha-se sem alterações, apresentando uma FEV de 61%. A medicação foi

descontinuada e a paciente regressou para o Brasil. Ao fim de sete anos, em Novembro de 2010, foi restabelecido o contacto com a doente, a qual comunicou a inexistência de novas gravidezes e também de qualquer tipo de sintoma sugestivo de insuficiência cardíaca. Informou ainda que não estava a fazer qualquer tipo de medicação nem seguimento médico em consulta de Cardiologia.

³O caso clínico acima mencionado, um dos três publicados em Portugal foi gentilmente cedido pela Dr^a Catarina Gama Pinto tendo sido complementado com a informação fornecida pela doente, aquando contactada em Novembro de 2010.

⁴Índice Obstétrico: número de partos de termo, número de partos prematuros, número de abortos ou gravidezes ectópicas e número de filhos vivos.

Introdução

A Miocardiopatia *Peripartum* (MCP) é uma entidade rara, associada à gravidez e que ocorre na ausência de etiologia identificável ou cardiopatia, estrutural ou funcional, prévia.

Descrita pela primeira vez em 1849 por Richie¹, caracteriza-se tipicamente pelo desenvolvimento de insuficiência cardíaca por disfunção sistólica ventricular no período que decorre entre o último mês de gravidez e os cinco meses pós-parto. O diagnóstico é de exclusão e muitas vezes retardado uma vez que os sintomas são semelhantes ao espectro dos sintomas fisiológicos da gravidez e pós-parto. A MCP é considerada como uma forma de miocardiopatia distinta ainda que fenotipicamente se assemelhe às miocardiopatias dilatadas. Está associada a grande morbilidade e mortalidade, mas também à possibilidade de recuperação total. A MCP é a causa mais frequente de morte materna relacionada com a gravidez.²No que concerne a casuísticas hospitalares, esta patologia é difícil de encontrar, o que poderá dever-se a baixa incidência na população portuguesa ou ao subdiagnóstico. O caso clínico acima apresentado serve como exemplo elucidativo da forma de apresentação desta patologia e da sua abordagem médica.

Definição

São várias as definições que se encontram na literatura para a MCP, havendo algum conflito em alguns dos critérios de diagnóstico estabelecidos por vários grupos, nomeadamente a existência de um período de tempo restrito para a sua manifestação e a necessidade de se apresentar como uma miocardiopatia dilatada. A Sociedade Europeia de Cardiologia definiu recentemente a MCP como uma

miocardiopatia idiopática que se apresenta com insuficiência cardíaca secundária a disfunção ventricular esquerda, que decorre no período entre o final da gravidez e os primeiros meses pós-parto e à qual não é possível atribuir nenhuma outra causa de insuficiência cardíaca. Trata-se de um diagnóstico de exclusão. O ventrículo esquerdo pode não estar dilatado, mas a FEV é quase sempre inferior a 45 %.³ Ao contrário de outras definições, a definição da Sociedade Europeia de Cardiologia, exclui as mulheres que desenvolvem MCP numa fase mais precoce da gravidez e refere que nem todos os casos de MCP se apresentam com dilatação ventricular esquerda.

Incidência

De acordo com a literatura, nas sociedades ocidentais a MCP ocorre em cada 3000 a 4000 gestações. Nos países em desenvolvimento é mais frequente, sendo a incidência de 1 em cada 1000 gestações, com a maior incidência no Haiti (1 em cada 300).⁴A explicação para a variação da incidência entre diferentes regiões geográficas é desconhecida, mas pensa-se que esteja relacionada com os antepassados, estilos de vida e hábitos culturais africanos.

Factores de risco

Apesar da etiopatogenia da MCP permanecer desconhecida, do ponto de vista epidemiológico, vários factores de risco para o seu desenvolvimento têm sido considerados, tais como idade materna avançada. Embora a doença possa ocorrer em qualquer idade, a incidência é maior nas mulheres com mais de 30 anos⁵, o que pode estar relacionado com o facto de este grupo ter uma prevalência mais alta de patologias não diagnosticadas, tais como tirotoxicose, estenose mitral ou hipertensão arterial, que em combinação com algumas complicações e alterações fisiológicas da gravidez, leva a edema pulmonar.⁶ Outros factores de risco apontados são a multiparidade, a descendência africana, a hipertensão gestacional ou pré-eclampsia/eclâmpsia, o abuso de cocaína, a deficiência de selénio, a gravidez gemelar e a terapia tocolítica superior a 4 semanas com beta agonistas como a terbutalina.⁷

Etiopatogenia

A MCP é habitualmente considerada como uma forma de doença miocárdica primária idiopática

associada ao estado gravídico.⁵ Apesar de uma série de mecanismos etiológicos plausíveis terem sido sugeridos, até ao momento, nenhum deles foi considerado em definitivo. O estudo da fisiopatologia desta doença tem sido limitado pela sua baixa incidência. Actualmente a MCPP é aceite como entidade clínica distinta, contudo, durante muito tempo foi considerada como miocardiopatia dilatada (MCD) idiopática colocada em evidência pelo stress hemodinâmico da gravidez. Tal hipótese deixou de ser considerada uma vez que a incidência da MCPP é maior no último trimestre da gravidez, e principalmente, no puerpério e não aquando do decurso do maior stress hemodinâmico, isto é, no segundo trimestre, além de que a recuperação total na MCPP ocorre em 30% dos casos, enquanto na MCD a recuperação total é rara (à excepção da MCD secundária a miocardite viral).⁷

Possíveis mecanismos associados ao desenvolvimento da MCPP

1- Prolactina, 16 kDa prolactina e catepsina D

O stress oxidativo aumenta durante uma gestação normal, atinge o seu pico máximo no último trimestre, e é compensado pelo aumento na capacidade anti-oxidante total. ⁷Um estudo recente mostrou que o excesso de stress oxidativo peri/pós-parto activa a catepsina D nos cardiomiocitos, o que leva a clivagem proteolítica da prolactina em 16kDa prolactina, um sub-fragmento com propriedades anti-angiogénicas, pró-apoptóticas e pró-inflamatórias, o que sugere um mecanismo possível para o desenvolvimento da MCPP³. Em concordância com estes dados está o facto da inibição da secreção da prolactina pela bromocriptina (agonista dos receptores D2 da dopamina) prevenir o desenvolvimento de MCPP em modelo animal. A inibição da secreção da prolactina parece ser um alvo na prevenção e terapia da MCPP.⁸ Sliwa e Hilfiker-Kleiner, no seu estudo piloto em 10 mulheres com MCPP tratadas com bromocriptina associada à terapêutica habitual da insuficiência cardíaca, obteve melhoria significativa da função sistólica aos 6 meses na maioria das mulheres tratadas com bromocriptina, quando comparado com o grupo controlo, formado por 10 mulheres medicadas apenas com terapêutica para a insuficiência cardíaca. ⁹ Contudo, tendo em conta o grande

número de mulheres que recupera a fracção de ejeção ventricular para mais de 50%, sem bromocriptina, o desafio será estabelecer quais as indicações para a sua utilização.⁹

2- Inflamação

A favor deste mecanismo aponta-se o facto de marcadores inflamatórios (sFas/Apo-1, PCR e INF-gama) estarem elevados nas doentes com MCPP e o efeito clínico benéfico da pentoxifilina demonstrado em estudo aleatorizado. Além disso a elevação do INF-gama é considerado como factor prognóstico.³

3- Vírus

A infecção viral do miocárdio, talvez não seja o desencadeante da MCPP, mas a fisiopatologia da MCPP poderá acelerar a lesão induzida por alguns tipos de vírus.⁸ Os trabalhos até agora apresentados na literatura são discordantes, encontrando-se descrições que relacionam enterovírus cardiotrópicos com a MCPP, enquanto outros não demonstram uma maior incidência de infecção viral na MCPP em comparação com outras formas de MCD.³ A hipótese de miocardite foi considerada uma vez que se demonstrou infiltrado linfocitário, edema dos miócitos, necrose e fibrose em biopsias ventriculares de mulheres com MCPP.¹⁰

4- Sistema auto-imune

A intervenção do sistema auto-imune na MCPP tem sido sugerida por vários estudos. Demonstrou-se que o soro de mulheres com MCPP altera *in vitro* a maturação de células dendríticas de forma diferente quando comparado com o das mulheres no pós-parto, saudáveis.⁸ Outros estudos constataram a existência de níveis altos de auto-anticorpos contra proteínas do tecido cardíaco em mulheres com MCPP³, o que não se verifica em mulheres com Miocardiopatia Dilatada.⁶ Porém, alguns autores defendem que durante a gravidez há libertação de células fetais na circulação sanguínea materna, que dado o estado de imunossupressão da gravidez não são rejeitadas, mas que após o parto poderão determinar uma resposta auto-imune.¹⁰

5- Genética

Apenas dois estudos sugerem que um sub-grupo de casos de MCPP resulta de causa genética.⁶ Casos clínicos de mulheres da mesma família que desenvolveram MCPP sugere um possível risco

familiar/genético. Contudo parece que algumas destas mulheres podem ter uma MCD colocada em evidência pelas alterações fisiológicas da gravidez.⁶

Sinais e Sintomas

Clinicamente, os sinais e sintomas desta patologia são de difícil distinção dos provocados pelas adaptações fisiológicas da gravidez e dos associados a outras formas de insuficiência cardíaca sistólica secundária a outras entidades. Muitas doentes referem, por ordem decrescente de frequência, dispneia (NYHA III a IV), tosse, ortopneia, palpitações, hemoptises, dor torácica e dor abdominal. Os sinais mais frequentes são, por ordem decrescente de frequência, cardiomegália, taquicardia, ferveres crepitantes, hipertensão e arritmias.⁴ Em 78% dos casos, os sintomas manifestam-se nos primeiros quatro meses pós-parto, apenas 9 % no último mês de gestação e 13 % quer um mês antes quer mais de 4 meses após o parto.³

Complicações

No que respeita às complicações, têm sido descritos casos de Tromboembolismo Pulmonar, Arritmias e Insuficiência Cardíaca Congestiva. A MCPP apresenta um elevado risco cardioembólico, em virtude do estado de hipercoaguabilidade associada à gravidez e à estase ventricular esquerda, não sendo raros os casos em que se detecta trombos ventriculares esquerdos quando a FEV é inferior a 35%.³ São necessários estudos prospectivos para quantificar o risco de tromboembolismo sistémico e venoso.³ Nas diferentes casuísticas publicadas a mortalidade tem variado 7-50% com maior número de mortes nos primeiros 3 meses pós-parto. As causas mais comuns de morte são a insuficiência cardíaca progressiva, arritmia ou tromboembolismo. A taxa de mortalidade relacionada com eventos embólicos tem sido mais de 30%.⁶

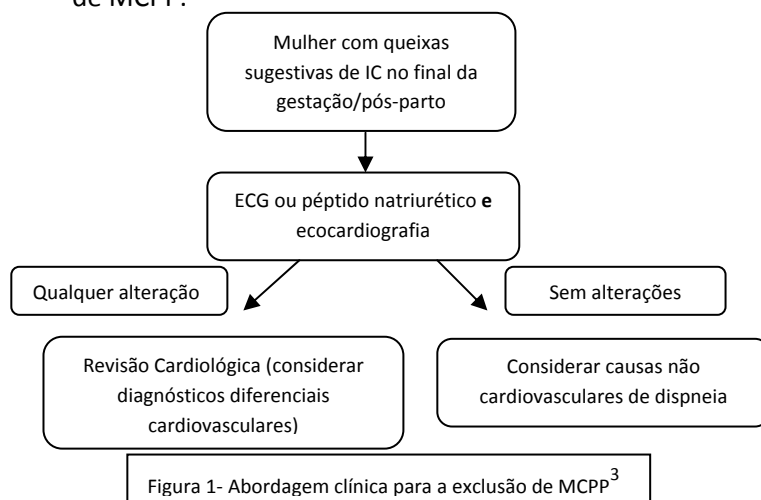
Prognóstico

Uma máxima clínica convencional é que 50% das doentes com MCPP tornam-se assintomáticas, com recuperação total da função e dimensões do ventrículo esquerdo, em 6 meses, com terapêutica intensiva para a insuficiência cardíaca; 25% mantêm disfunção ventricular esquerda estável e os restantes 25% desenvolvem disfunção ventricular esquerda progressiva que leva a múltiplos internamentos com

necessidade de suporte com catecolaminas e.v., colocação de pacemakers ventriculares ou transplante cardíaco.² O prognóstico de futuras gravidezes depende do grau de recuperação da função cardíaca. Nas mulheres com disfunção persistente futuras gravidezes estão contra-indicadas. Nas mulheres em que a função normaliza, os dados são discordantes, havendo um subgrupo que continua a apresentar alto risco de recorrência.¹¹

Diagnóstico

A MCPP deve ser considerada sempre que uma mulher apresente sintomas e sinais clínicos de insuficiência cardíaca durante as últimas semanas de gravidez ou no início do puerpério. O diagnóstico requer a exclusão de outras causas de insuficiência cardíaca tais como enfarto do miocárdio, sepsis, pré-eclâmpsia, embolia pulmonar, miocardiopatia dilatada idiopática, patologia valvular e vasculite pulmonar.¹⁰ Sendo um diagnóstico de exclusão é fundamental a realização de exames complementares de diagnóstico (ECD) para ajudar no seu esclarecimento e melhor caracterização. No entanto a maior parte dos exames habitualmente efectuados permitem mais uma avaliação morfo-funcional do que um esclarecimento etiológico. A figura 1 representa o algoritmo proposto pela Sociedade Europeia de Cardiologia para exclusão de MCPP.



Análises bioquímicas de rotina – na MCPP as contagens celulares geralmente são normais (a anemia pode ser causa de insuficiência cardíaca), com electrólitos e função renal dentro dos parâmetros fisiológicos. Nos casos de insuficiência cardíaca congestiva grave poderá haver insuficiência pré-renal. A maioria das doentes têm provas hepáticas normais, mas no caso de estarem alteradas poderá dever-se a

congestão hepática. Apesar de alguns estudos terem sugerido como causa de MCPP a deficiência de micronutrientes (vitamina A, B₁₂, C, E, selênio e betacaroteno) tal facto nunca foi comprovado, não sendo assim necessária avaliação destes.¹⁰

Os níveis de creatinina fosfoquinase (CK) podem estar elevados quer após parto normal quer após cesariana, devido à libertação desta enzima do útero e/ou do músculo esquelético. A CK proveniente da placenta tem uma fracção de CK-MB de 6% ou mais. Assim sendo sem uma apresentação clínica óbvia e alterações electrocardiográficas sugestivas de enfarte do miocárdio, o uso deste teste no puerpério é muito limitado. A elevação dos valores de troponina I parece ser melhor indicador de doença miocárdica quer seja devida a miocardite ou enfarte.⁶

ECG- deve ser realizado em todas as doentes em que haja suspeita de MCPP. Raramente é normal no doente com Insuficiência Cardíaca e pode ajudar no diagnóstico diferencial. O traçado pode ser normal, apresentar taquicardia sinusal, ou raramente fibrilhação auricular, caso a miocardiopatia seja grave. Outros achados não específicos são a baixa voltagem dos complexos QRS, a presença de critérios de hipertrofia ventricular esquerda, alterações não específicas do segmento ST-T e alterações na onda T.⁶

Peptido natriurético auricular tipo B (BNP) – é uma neurohormona secretada pelos ventrículos cardíacos em resposta a sobrecarga de volume ou pressão. Os níveis normais de BNP ao longo da gravidez não estão bem estabelecidos. Um estudo¹² mostrou que não há diferença significativa nos valores de BNP entre mulheres grávidas e respectivos controlos (mulheres não grávidas, com o mesmo peso, pressão arterial sistólica e etnia). Neste estudo o valor médio e a variação de BNP em mulheres grávidas foi 19 (10-143) pg/ml vs 10 (10-37) pg/ml nos controlos (p=0,003), não havendo diferença estatística significativa nos valores médios de BNP nos vários estádios da gravidez. O estudo concluiu que a gravidez está associada a pequeno, mas significativo, aumento dos níveis de BNP, ainda que estes permaneçam dentro dos níveis considerados normais.

Como resultado do aumento da pressão telediastólica, devido à disfunção sistólica, os níveis de BNP ou NT-proBNP tendem a estar aumentados na MCPP.³

Radiografia de tórax – pode mostrar cardiomegalia com hipertrofia ventricular esquerda,

edema pulmonar, congestão venosa pulmonar e derrame pleural.

Ecocardiografia - é um exame de imagem não invasivo fundamental quer no diagnóstico como no prognóstico, que permite avaliar a função ventricular, a estrutura e função valvular, as dimensões das cavidades cardíacas e a contractibilidade do miocárdio. As cavidades cardíacas aumentam ligeiramente durante a gravidez, geralmente dentro dos limites normais. Uma função cardíaca normal sugere um processo pulmonar ou edema pulmonar não cardiogénico, podendo uma disfunção diastólica ser documentada nas doentes com pré-eclâmpsia severa.⁶ A ecocardiografia é importante na exclusão de outras causas de miocardiopatia, tais como doença da válvula mitral, mixoma da aurícula esquerda e doença pericárdica.¹⁰ Além de outros parâmetros, caracteriza o padrão de miocardiopatia dilatada quantificando as dimensões das cavidades e a FEV, tipicamente inferior a 45% na MCPP. Este exame deve ser realizado antes da alta da doente e após 6 semanas, 6 meses e depois anualmente para avaliação da eficácia do tratamento médico e eventual regressão do padrão dilatado.

RMN – permite medições mais correctas dos volumes das cavidades cardíacas e da função ventricular que a ecocardiografia podendo ser útil em algumas situações duvidosas. Ajuda no diagnóstico de miocardite e no seu diagnóstico diferencial com isquémia atendendo a que o achado de realce tardio, quando existe, tem distribuição diferente nas duas situações.⁵ A sociedade Europeia de Radiologia recomenda que o gadolínio só seja utilizado depois do parto, a não ser que seja absolutamente necessário.³

Biópsia endomiocárdica – não é uma prática *standart*¹⁰, com indicação apenas em casos de miocardiopatia prévia, constatando-se numa grande percentagem de casos, infiltrado linfocitário, sem necrose.¹ As recomendações mais recentes não favorecem a sua utilização.⁵

Cateterismo cardíaco – poderá ser realizado aquando de ICC refractária à terapêutica clássica. É frequente encontrar-se pressões de enchimento ventriculares aumentadas, função sistólica ventricular esquerda diminuída e artérias coronárias sem alterações com significado patológico.¹ Este último achado permite excluir a existência de doença

coronária significativa quando há dúvidas clínicas no diagnóstico.

Discussão

A MCPP é uma doença rara, com apenas três casos publicados em Portugal^{1, 11, 13}, sendo um desses casos aqui apresentado. Na situação descrita, o quadro clínico de insuficiência cardíaca instalou-se subitamente, possivelmente desencadeado pelo stress associado ao trabalho de parto prévio. Não há dados que nos apontem para a existência prévia de disfunção ventricular mas as alterações ecocardiográficas (hipocontractibilidade septal e diminuição da FEV do ventrículo esquerdo) normalizaram posteriormente. A embolia pulmonar poderia dar um quadro clínico idêntico ao desta doente mas não é usual cursar com compromisso segmentar do ventrículo esquerdo e diminuição da FEV, e melhorar sem terapêutica dirigida para esta entidade.

No caso clínico apresentado verificamos a existência de dois factores de risco, a raça negra e idade da grávida. O diagnóstico diferencial é de grande importância uma vez que a MCPP é um diagnóstico de exclusão. O facto de não existir qualquer antecedente clínico de cardiopatia, terem sido excluídas outras causas de ICC, por ecocardiograma, e existir disfunção ventricular esquerda, permite classificar esta patologia como MCPP, dado cumprir os critérios definidos pela Sociedade Europeia de Cardiologia.

Conclusão

A MCPP é uma doença característica da idade fértil da mulher, de etiologia a esclarecer e rara, o que dificulta a sua investigação. A colaboração de cardiologistas e obstetras é fundamental para actuação diagnóstica e terapêutica apropriada. A existência de *Registos* desta entidade poderá ser um passo útil para melhor compreensão da sua etiopatogenia e evolução.

Referências bibliográficas

1. Pinto CG, Colaço J. Miocardiopatia Periparto. Acta Med Porto, 2007, 20:447-452.
2. Sutton, MST. Familial Occurrence of Peripartum Cardiomyopathy Presages a Genetic Rather Than an Environmental Cause. Curr Heart Fail Rep, 2010, 7: 153-155.

3. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner Denise, Petrie MC. 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. European Journal of Heart Failure, 2010, 12, 767-778.
4. Sliwa K, Tibazarwa K, Peripartum Cardiomyopathy in Africa: Challenges in Diagnosis, Prognosis, and Therapy. Progress in Cardiovascular Diseases 52, 2010, 317-325.
5. Ramaraj R, Sorrel V. Peripartum cardiomyopathy: Causes, diagnosis, and treatment. Cleveland Clin Journal of Medicine, May 2009, Volume 76.
6. Carson, MP., Peripartum Cardiomyopathy, emedicine, 2010
7. Ntusi NBA, Mayosi BM. Aetiology and risk factors of peripartum cardiomyopathy: A systematic review. International Journal of Cardiology 131, 2009, 168-179.
8. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Peripartum Cardiomyopathy: Recent insights in its Pathophysiology. Trends Cardiovasc Med 2008, 18: 173-179.
9. Fett JD. What's next in peripartum cardiomyopathy investigation?. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2010, 8(6), 743-746.
10. Muioli M, Menada MV, Bentivoglio G. Review article, Peripartum cardiomyopathy. Arch Gynecol Obstet, 2010, 281:183-188.
11. Maior, ST., Pinto F., Cardiomiopatia periparto? A propósito de um caso clínico, Rev Port CardioL, 2006, 25(7-8):717-722.
12. Hameed, A., Chan, K., Longitudinal Changes in the B-Type Natriuretic Peptide levels in normal Pregnancy and Postpartum, Clin. Cardio. 32, 8, E60-E62 (2009).
13. Brito, D., Lacerda Pais, A., Freitas P., Taquicardia incessante e miocardiopatia *peripartum*- um desafio terapêutico, Rev. Port. Cardiol. 16(2):157-163, 1997.