
CARDIOMIOPATIA PERIPARTO

SILMÉIA GARCIA ZANATI¹, MELIZA GOI ROSCANI¹, BEATRIZ BOJIKIAN MATSUBARA¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2009;19(1):61-6

RSCESP (72594)-1759

A cardiomiopatia periparto é rara e se caracteriza por disfunção ventricular esquerda e sintomas de insuficiência cardíaca, que se manifestam no período periparto em mulheres previamente saudáveis. A incidência de cardiomiopatia periparto varia de 1 em 1.300 a 1 em 15.000 gestações. A etiologia da cardiomiopatia periparto ainda é desconhecida, mas foram propostas várias causas, como viral, autoimune e idiopática. Os critérios diagnósticos consistem no desenvolvimento da síndrome de insuficiência cardíaca no último mês de gestação ou nos primeiros cinco meses pós-parto, ausência de uma causa determinável de insuficiência cardíaca, e ausência de doença cardíaca reconhecível anterior ao último mês de gestação. Também fazem parte dos critérios diagnósticos os seguintes achados ecocardiográficos: fração de ejeção < 45% e/ou fração de encurtamento < 30% ou dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo > 2,7cm/m² de área de superfície corpórea. Os fatores de risco para cardiomiopatia periparto incluem idade materna avançada, multiparidade, raça afro-americana, gemelaridade, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, e tocolise prolongada. A apresentação clínica das pacientes com cardiomiopatia periparto é similar à de outros pacientes com insuficiência cardíaca sistólica. O tratamento também é semelhante à terapia medicamentosa indicada para outras formas de insuficiência cardíaca sistólica. Cerca de metade das pacientes com cardiomiopatia periparto recuperam a função ventricular sem complicações. O prognóstico é pobre em pacientes com cardiomiopatia persistente, requerendo transplante cardíaco ou evoluindo para óbito. A persistência da disfunção ventricular após seis meses indica cardiomiopatia irreversível e piora da sobrevida. Gestações futuras são frequentemente desencorajadas pela alta mortalidade e risco de recorrência.

Descritores: Cardiomiopatia periparto. Ecocardiografia. Obstetrícia. Insuficiência cardíaca periparto. Cardiomiopatia associada à gestação.

PERIPARTUM CARDIOMYOPATHY

Peripartum cardiomyopathy is a rare disorder in which left ventricular dysfunction and symptoms of heart failure occur in the peripartum period in previously healthy women. Incidence of peripartum cardiomyopathy ranges from 1:1,300 to 1:15,000 pregnancies. The etiology is unknown, although viral, autoimmune, and idiopathic causes have been proposed. The diagnostic criteria are new-onset heart failure in the last month of pregnancy or until 5 months after delivery, absence of determinable cause for cardiac failure, and absence of a demonstrable heart disease before the last month of pregnancy. The diagnostic criteria also include echocardiographic findings such as ejection fraction less than 45% and/or fractional shortening less than 30%, along with a left ventricular end-diastolic dimension > 2.7 cm/m². Risk factors for peripartum cardiomyopathy include higher maternal age, multiparity, African American race, twinning, gestational hypertension, preeclampsia, and long-term tocolysis. The clinical presentation of patients with peripartum cardiomyopathy is similar to that of patients with systolic congestive heart failure. Early diagnosis and initiation of treatment are essential for a successful outcome. Treatment is similar to medical therapy used for systolic heart failure of any cause. About half of the patients of peripartum cardiomyopathy recover without complications. However, the prognosis is poor in patients with persistent cardiomyopathy. Persistence of ventricular dysfunction after 6 months indicates irreversible cardiomyopathy and portends worse survival. Future pregnancies are often discouraged because of the high mortality rate and risk of recurrence of the disease.

Key words: Peripartum cardiomyopathy. Echocardiography. Obstetrics. Peripartum heart failure. Pregnancy-associated cardiomyopathy.

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

Endereço para correspondência:

Silméia Garcia Zanati – Departamento de Clínica Médica – Faculdade de Medicina de Botucatu – Distrito de Rubião Jr. s/n – Botucatu, SP – CEP 18618-970

EPIDEMIOLOGIA

A cardiomiopatia periparto é uma cardiomiopatia dilatada rara e potencialmente fatal, de causa desconhecida, que ocorre no período periparto em mulheres sem cardiopatia prévia^{1,2}.

Classicamente, os três critérios clínicos utilizados para o diagnóstico da doença foram propostos, em 1971, por Demakis et al.² e Demakis e Rahimtoola³. Em 1999, Hibbard et al.⁴ propuseram um critério adicional de evidência ecocardiográfica de disfunção ventricular esquerda. Os quatro critérios estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 - Critérios para o diagnóstico da cardiomiopatia periparto

- Desenvolvimento de insuficiência cardíaca no último mês de gestação ou em cinco meses pós-parto
- Ausência de uma causa identificável da 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 descrita na literatura 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 entanto, essa incidência mostrou-se mais elevada em relatos recentes. No Haiti, foi observada a ocorrência da doença em 1:299 recém-nascidos vivos e em 1:1.000 recém-nascidos vivos na África do Sul^{2,5-7}. 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 de apresentar alta taxa de mortalidade, que varia entre 18% e 56%^{2,7}.

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 periparto^{2,5,7}. Um estudo observacional isolado, incluindo 28 casos, observou associação significativa entre obesidade e cesariana como via de parto e ocor-

rência de cardiomiopatia periparto⁸. Ford et al.⁹ descreveram associação com a história prévia de hipertensão arterial, também considerando a obesidade e a cesariana como fatores predisponentes. Por outro lado, relatos americanos^{10,11} e brasileiros¹² não referiram associação marcada da idade, raça e multiparidade. Conclui-se que, a rigor, a epidemiologia da doença não é bem definida.

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 a miocardite, a resposta imune anormal à gestação, a resposta mal-adaptada aos estresses hemodinâmicos da gestação, as citocinas ativadas por estresse e a tocolise prolongada⁷. Além disso, alguns relatos de cardiomiopatia periparto ocorrendo em membros de mesma família^{13,14} levaram à suspeita de que a cardiomiopatia dilatada idiopática familiar preexistente poderia ser clinicamente revelada pela gestação.

Desde a década de 80, vários estudos descreveram evidências histopatológicas de inflamação no miocárdio de pacientes com diagnóstico de cardiomiopatia periparto. O primeiro relato foi de Melvin et al.¹⁵, que analisaram fragmentos de tecidos obtidos por meio de biópsia endomiocárdica de três pacientes. Os autores observaram sinais de miocardite em todos os casos. No entanto, outros estudos descreveram a presença de miocardite entre 29% e 76% dos casos estudados^{11,12,16}. Não se sabe ao certo as causas dessa variabilidade de resultados. Uma possibilidade seria a precocidade e a transitoriedade do fenômeno. Midei et al.¹⁰ encontraram a maior incidência de miocardite em pacientes com cardiomiopatia periparto descrita na literatura, isto é, 76%. Nesse estudo, as biópsias endomiocárdicas foram realizadas até uma semana após o início dos sintomas de insuficiência cardíaca.

Sendo aceita a teoria de etiologia viral do processo, a questão relevante que se impõe é por que as mulheres grávidas seriam mais suscetíveis a miocardite na vigência de uma infecção viral. Uma possibilidade seria a menor resposta imunológica durante a gestação. Foi observado que ratas grávidas demonstraram aumento do risco de miocardite viral durante infecção por *coxsackievirus* e *echovirus*¹⁷.

A resposta imunológica alterada durante a gestação oferece o subsídio para outro mecanismo fisiopatológico da cardiomiopatia periparto. Nesse período, pode haver quimerismo das células de linhagem hematopoiética de feto para a mãe¹⁸. Parece que células fetais, da linhagem hematopoiética, ganhando a circulação materna não desencadeiam o pro-

cesso de reação antígeno-anticorpo. Essa ausência de resposta dever-se-ia à baixa imunogenicidade do haplótipo paterno das células quiméricas, ao estado natural de imunossupressão no organismo materno ou a ambos os fatores. Segundo essa hipótese, as células hematopoiéticas quiméricas se estabeleceriam no tecido cardíaco durante a gestação. Após esse período, haveria recuperação da competência imunológica, reconhecimento das células como estranhas e desencadeamento do processo inflamatório. A exposição à imunização prévia de gestações anteriores pode ter papel na indução da resposta inflamatória tecidual local. Citocinas (fator de necrose tumoral alfa [TNF- α] e interleucina-6 [IL-6]) e moléculas sinalizadoras de apoptose seriam liberadas, levando a miotoxicidade e miocardite. A associação de cardiomiopatia periparto com titulações elevadas de autoanticorpos contra proteínas do tecido cardíaco (por exemplo, translocador de adenina-nucleotídeo, α -cetoácido desidrogenase de cadeia ramificada) apoia a atividade imunológica anormal como possível mecanismo fisiopatológico da cardiomiopatia periparto⁷.

O terceiro mecanismo proposto para o desenvolvimento da cardiomiopatia seria o estresse hemodinâmico da gravidez. Essa é uma condição fisiológica associada a aumento da pré-carga e do débito cardíaco e redução da pós-carga¹⁹. Como consequência, há hipertrofia excêntrica transitória e, segundo alguns estudos, acompanhada de redução reversível da função sistólica do ventrículo esquerdo, que persistiria até os primeiros dias do período pós-parto^{1,7}. O prejuízo mais acentuado e persistente dessa disfunção explicaria o desenvolvimento da doença. No entanto, não há evidências consistentes que suportem essa hipótese¹¹.

Finalmente, foram apontadas como possíveis causas de agressão cardíaca: tocolise prolongada^{7,8}, elevação de citocinas pró-inflamatórias ativadas pelo estresse²⁰, anormalidades hormonais com efeitos no miocárdio²¹ e deficiência de selênio²², que torna o coração mais suscetível a lesão por infecções virais, hipertensão ou hipocalcemia.

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^{2,6,7} 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^{1-3,8}.

O ecocardiograma é considerado exame fundamental para o diagnóstico e a 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 (Figura 1). Pode haver trombos intracavitários, insuficiência das valvas atrioventriculares secundária à dilatação do anel, e derrame pericárdico. Ecocardiogramas seriados poderão sugerir a evolução favorável ou não, orientando para a terapêutica mais adequada^{7,8}.

A cintilografia miocárdica com gálio-67 oferece sensibilidade de 90% para o diagnóstico de miocardite. O citrato de gálio-67 é administrado por via endovenosa e as imagens de captação são obtidas após 48 horas. É um método que não requer hospitalização, com a vantagem de identificar, de forma global, possíveis alterações inflamatórias no miocárdio. O exame é indicado nos casos em que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo está acentuadamente reduzida, contraindicando realização da biópsia, e nas pacientes com tratamento imunossupressor, após o diagnóstico histopatológico de miocardite, evitando-se biópsias de repetição^{10,11}.

Os resultados do *Myocarditis Treatment Trial*²³ sugerem que a biópsia endomiocárdica deva ser reservada para as pacientes que poderiam ser beneficiadas por terapêutica imunossupressora, diante de deterioração rápida da função miocárdica e prognóstico reservado.

Como diagnósticos diferenciais, destacam-se: infarto do miocárdio, sepse, pré-eclâmpsia grave, embolia de líquido amniótico e embolia pulmonar²⁴.

Estudos^{1,2,7,11} sobre a história natural da cardiomiopatia periparto estimam que pouco mais da metade das pacientes apresenta regressão da disfunção ventricular, enquanto cerca de 25% evoluem para óbito em três meses por insuficiência cardíaca refratária, arritmias ou tromboembolismo^{23,25}, 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

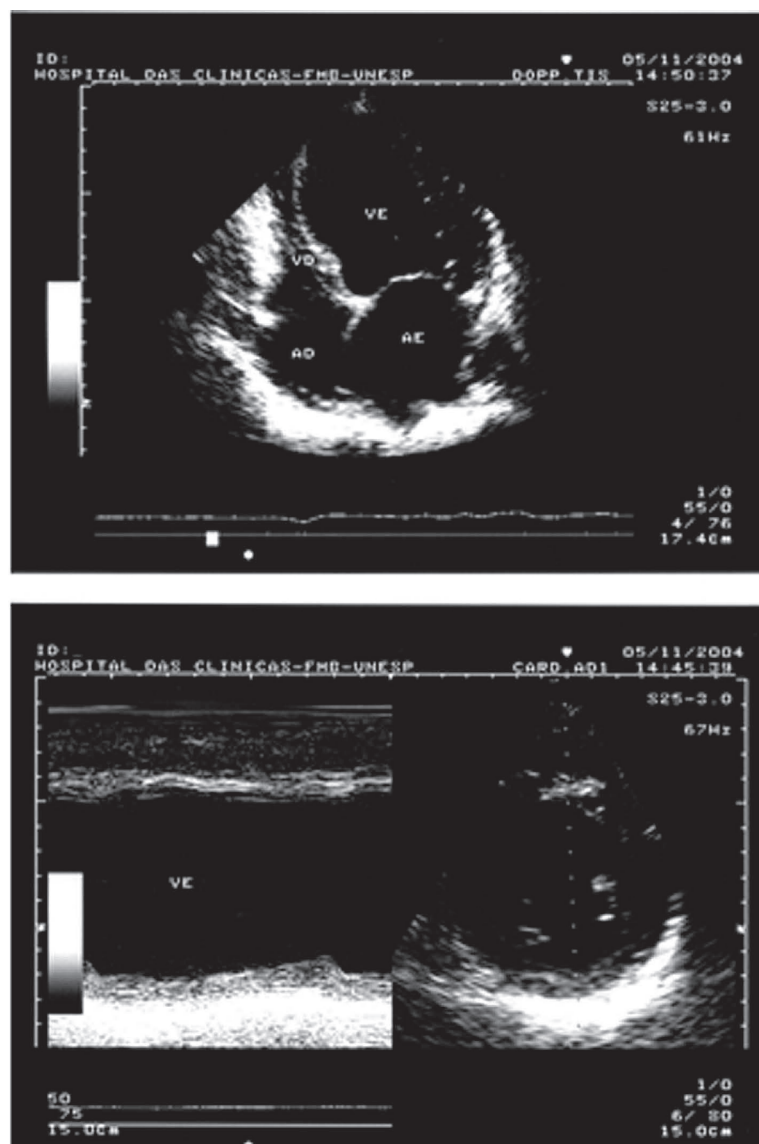


Figura 1. Cardiomiopatia dilatada. No painel superior, corte apical quatro câmaras, demonstrando dilatação significativa do ventrículo esquerdo. No painel inferior, ecocardiografia unidimensional, demonstrando dilatação ventricular esquerda significativa, com hipocontratilidade difusa.

de mortalidade cardíaca de 85% em cinco anos^{2,7,24}.

O pior prognóstico está relacionado com o aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, indicando maior comprometimento miocárdico, assim como o aparecimento de sintomas de insuficiência cardíaca mais tardiamente, em torno de duas a quatro semanas do puerpério¹². Em acompanhamento de 34 gestantes com diagnóstico de cardiomiopatia periparto, Resende et al.²⁶ observaram que o diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo maior que 70 mm foi o

único fator de mau prognóstico com significância estatística.

O risco de gravidez subsequente a 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 periparto²⁷.

Considera-se grupo favorável a uma nova gestação, após cardiomiopatia periparto, as pacientes que, em seis meses após o último parto, estiverem em classe funcional I/II da *New York Heart Association* (NYHA), apresentarem ritmo sinusal ao eletrocardiograma, área cardíaca normal à radiografia de tórax, função ventricular esquerda normal ou próximo do normal ao ecocardiograma, e idade < 35 anos. Uma nova gestação seria aconselhada somente às pacientes com essas características, pelo risco de recidiva. O intervalo gestacional ideal é de dois anos. Pacientes em classe funcional II, que necessitam de tratamento farmacológico, têm contraindicação relativa a nova gravidez²³.

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 obstetra²³.

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 sobre o feto e com a redução abrupta da pressão arterial⁶. Assim, no período pós-parto 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 neonatal⁷. A hidralazina é o agente de escolha no período pré-parto, em

adição a nitratos ou amlodipina. Esta última foi associada a melhor sobrevida em pacientes com cardiomiopatia não-isquêmica²⁸, podendo ter papel potencial no manejo da cardiomiopatia periparto. Os sintomas podem ser aliviados com o uso de digoxina e diuréticos. Os bloqueadores adrenérgicos, como carvedilol, reduzem a mortalidade na cardiomiopatia dilatada²⁹. Esses agentes não são contraindicados na gravidez, mas não há dados avaliando seu uso na cardiomiopatia periparto. A amiodarona deve ser evitada pelo risco de hipotireoidismo fetal e parto prematuro³⁰.

Pacientes com função cardíaca muito deprimida (fração de ejeção do ventrículo esquerdo < 35%) têm risco de tromboembolismo e a anticoagulação está indicada⁷, sendo a heparina não-fractionada ou a heparina de baixo peso molecular o medicamento de escolha durante a gestação, por não atravessar a barreira placentária e não causar malformações no recém-nascido. A varfarina é segura no período pós-parto^{1-3,7,8}.

Pode-se considerar a terapia imunossupressora (prednisona e azatioprina) em pacientes com miocardite documentada por biópsia endomiocárdica, quando não há melhora espontânea após duas semanas de terapia convencional para insuficiência cardíaca^{1,10,11,17}.

Quando, apesar da abordagem terapêutica máxima, o quadro hemodinâmico das pacientes não se estabilizar, deve-se considerar a hipótese de 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 citolítica mais agressiva^{7,8,10}.

Apesar do tratamento com enalapril, carvedilol, digoxina e diurético, os resultados clínicos de pacientes com cardiomiopatia periparto permanecem desfavoráveis, com taxa de mortalidade de 28% após seis meses de tratamento³¹.

Os resultados de estudo não-randomizado sugeriram que o tratamento com pentoxifilina melhora a classe funcional, reduz os diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo e reduz a concentração de TNF- α das pacientes com cardiomiopatia periparto. Esses resultados devem ser reavaliados por estudo randomizado³².

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.

REFERÊNCIAS

1. Veille JC. Peripartum cardiomyopathies: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148:805-18.
2. Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation.* 1971;44:1053-61.
3. Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation.* 1971;44:964-8.
4. Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet Gynecol.* 1999;94:311-6.
5. Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006;97:1765-8.
6. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet.* 2006;368:687-93.
7. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola SH, 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.
8. Witlin AG, Mabie WC, Sibai BM. Peripartum cardiomyopathy: an ominous diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:182-8.
9. Ford RF, Barton JR, O'Brien JM, Hollingsworth PW. Demographics, management, and outcome of peripartum cardiomyopathy in a community hospital. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1036-8.
10. Midei MG, De Ment SH, Feldman AM, et al. Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. *Circulation.* 1990;81:922-7.
11. O'Connell JB, Costanzo-Nordim MR, Subramanian R, et al. Peripartum cardiomyopathy: clinical hemodynamic, histologic and prognostic characteristics. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8:52-6.
12. Carvalho A, Brandão A, Martinez EE, et al. Prognosis in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1984;64:540-2.
13. Pierce JA. Familial occurrence of postpartal heart failure. *Arch Intern Med.* 1962;111:163-6.
14. Pearl W. Familial occurrence of peripartum cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1995;129:421-2.
15. Melvin KR, Richardson PJ, Olsen EG, et al. Peripartum cardiomyopathy due to myocarditis. *N Engl J Méd.* 1982;307:731-4.

16. Cenac A, Beaufils H, Soumana I, et al. Absence of humoral auto-immunity in peripartum cardiomyopathy. A comparative study in Niger. *Int J Cardiol.* 1990;26(1):49-52.
 17. Lyden DC, Huber SA. Aggravation of coxsackievirus, group B, type 3-induced myocarditis and increase in cellular immunity to myocyte antigens in pregnant Balb/c mice and animals treated with progesterone. *Cell Immunol.* 1984;87:462-72.
 18. Nelson JL. Pregnancy, persistent microchimerism and autoimmune disease. *J Am Med Womens Assoc.* 1998;53:31-2.
 19. Geva T, Mauer MB, Striker L, et al. Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling. *Am Heart J.* 1997;133:53-9.
 20. Mann DL. Stress activated cytokines and the heart. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1996;7:341-54.
 21. Coulson CC, Thorp JM Jr, Mayer DC, Cefalo RC. Central hemodynamic effects of recombinant human relaxin in the isolated, perfused rat heart model. *Obstet Gynecol.* 1996;87:610-2.
 22. Kothari SS. Aetiopathogenesis of peripartum cardiomyopathy: prolactin-selenium interaction? *Int J Cardiol.* 1977;60:111-4.
 23. Bhakta P, Biswas BK, Banerjee B. Peripartum cardiomyopathy: review of the literature. *Yonsei Med J.* 2007;48:731-47.
 24. Ray P, Murphy GJ, Shutt LE. Recognition and management of maternal cardiac disease in pregnancy. *Br J Anaesth.* 2004;93:428-39.
 25. McMullan MR, Moore CK, O'Connell JB. Diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy. *Hosp Pract.* 1993 Nov 15;28(11):89-92, 96-8, 103-4.
 26. Resende MVC, Barreto ACP, Medeiros C, et al. A miocardiopatia periparto é uma doença benigna? Análise de possíveis fatores prognósticos. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo.* 1992;1:76-80.
 27. 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;344:1567-71.
 28. Mohler ER, Sorensen LC, Ghali JK, et al. Role of cytokines in the mechanism of action of amlodipine: the PRAISE Heart Failure Trial. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:35-41.
 29. Pacher M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996;334:1349-55.
 30. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J.* 1995;130:871-6.
 31. 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;35:701-5.
 32. Sliwa K, Skudicky D, Candy G, et al. The addition of pentoxifylline to conventional therapy improves outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2002;4:305-9.
-