

Ghidul ESC de management al bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii

Grupul de Lucru pentru Managementul Bolilor Cardiovasculare în timpul Sarcinii, al Societății Europene de Cardiologie (ESC)

Însoțit de Societatea Europeană de Ginecologie (ESG), Asociația de Cardiologie Pediatrică Europeană (AEPC) și Societatea Germană de Medicină diferențiată pe sexul pacientului (DGesGM)

Autori/Membrii Grupului de Specialitate: Vera Regitz-Zagrosek (Președinte) (Germania)*, Carina Blomstrom Lundqvist (Suedia), Claudio Borghi (Italia), Renata Cifkova (Republica Cehă), Rafael Ferreira (Portugalia), Jean-Michel Foidart† (Belgia), J. Simon R. Gibbs (Marea Britanie), Christa Gohlke-Baerwolf (Germania), Bulent Gorenek (Turcia), Bernard Jung (Franța), Mike Kirby (Marea Britanie), Angela H.E.M. Maas (Olanda), Joao Morais (Portugalia), Petros Nihoyannopoulos (Marea Britanie), Petronella G. Pieper (Olanda), Patrizia Presbitero (Italia), Jolien W. Roos-Hesselink (Olanda), Maria Schaufelberger (Suedia), Ute Seeland (Germania), Lucia Torracca (Italia).

Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (CPG): Jeroen Bax (Președinte CPG) (Olanda), Angelo Auricchio (Elveția), Helmut Baumgartner (Germania), Claudio Ceconi (Italia), Veronica Dean (Franța), Christi Deaton (Marea Britanie), Robert Fagard (Belgia), Christian Funck-Brentano (Franța), David Hasdai (Israel), Arno Hoes (Olanda), Juhani Knuuti (Finlanda), Philippe Kolh (Belgia), Theresa McDonagh (Marea Britanie), Cyril Moulin (Franța), Don Poldermans (Olanda), Bogdan A. Popescu (România), Zeljko Reiner (Croatia), Udo Sechtem (Germania), Per Anton Sirnes (Norvegia), Adam Torbicki (Polonia), Alec Vahanian (Franța), Stephan Windecker (Elveția).

† Reprezentând Societatea Europeană de Ginecologie.

‡ Reprezentând Asociația de Cardiologie Pediatrică Europeană.

Alte structuri ESC care au participat la redactarea acestui document:

Asociații: Asociația Europeană de Intervenții Cardiovasculare Percutane (EAPCI), Asociația Europeană de Ritmologie (EHRA), Asociația de Insuficiență Cardiacă (HFA).

Grupuri de Lucru: Tromboză, Boli cardiace congenitale, Hipertensiunea și Cordul, Circulația Pulmonară și Funcția Ventriculului Drept, Valvulopatii, Farmacologie Cardiovasculară și Terapie Medicamentoasă, Urgență, Chirurgie Cardiovasculară.

Consilii: Practică Cardiologică, Îngrijire Cardiovasculară Primară, Imagistică Cardiovasculară.

Conținutul acestor ghiduri ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) au fost publicate doar pentru uz personal și educațional. Nu este autorizată folosirea lor în scop comercial. Nicio parte a acestor Ghiduri ale ESC nu poate fi tradusă sau reprodușă fără acordul scris din partea ESC. Acordul poate fi obținut după depunerea unei solicitări scrise la Oxford University Press, editor al European Heart Journal și parte autorizată să se ocupe cu aceste acorduri în numele ESC.

Notă. Ghidurile ESC reprezintă punctul de vedere al ESC și au fost redactate după o atentă analiză a evidențelor disponibile la momentul redactării lor. Personalul medical este încurajat să le folosească în practica lor clinică. Cu toate acestea, ghidurile nu se substituie responsabilității individuale a profesioniștilor din domeniul sănătății în luarea deciziilor potrivite în îngrijirea pacienților. Întră, de asemenea, în responsabilitatea cadrelor medicale verificarea regulilor și reglementărilor privitoare la medicamente și dispozitive medicale, la momentul prescrierii acestora.

© Societatea Europeană de Cardiologie 2011. Toate drepturile rezervate. Solicitări de permisiuni se pot adresa pe e-mail la: journals.permissions@oxfordjournals.org.

Recenzori: Helmut Baumgartner (Coordonator Recenzii CPG) (Germania), Christi Deaton (Coordonator Recenzii CPG) (Marea Britanie), Carlos Aguiar (Portugalia), Nawwar Al-Attar (Franța), Angeles Alonso Garcia (Spania), Anna Antoniou (Grecia), Ioan Coman (România), Uri Elkayam (USA), Miguel Angel Gomez-Sanchez (Spania), Nina Gotcheva (Bulgaria), Denise Hilfiker-Kleiner (Germania), Robert Gabor Kiss (Ungaria), Anastasia Kitsiou (Grecia), Karen T. S. Konings (Olanda), Gregory Y. H. Lip (Marea Britanie), Athanasios Manolis (Grecia), Alexandre Mebaaza (Franța), Iveta Mintale (Letonia), Marie-Claude Morice (Franța), Barbara J. Mulder (Olanda), Agnes Pasquet (Belgia), Susanna Price (Marea Britanie), Silvia G. Priori (Italia), Maria J. Salvador (Spania), Avraham Shotan (Israel), Candice K. Silversides (Canada), Sven O. Skouby† (Danemarca), Jörg-Ingolf Stein‡ (Austria), Pilar Tornos (Spania), Niels Vejlstrup (Danemarca), Fiona Walker (Marea Britanie), Carole Warnes (USA).

Declarațiile autorilor și recenzorilor sunt disponibile pe site-ul ESC: www.escardio.org/guidelines

Traducerea prezentului ghid a fost realizată de Bianca Moise, Irina Spînu, Cornelia Crăciunescu, Florin Mitu, Apăvăloaie Maria-Cristina, Bararu Iris, Gîrbea Alexandra și Munteanu Romulus, coordonată și revizuită de Daniel Gherasim.

Cuvinte cheie: Sarcină • Boli cardiovasculare • Ghiduri • Aprecierea riscului • Management • Boli congenitale • Valvulopatii • Hipertensiune • Insuficiență cardiacă • Aritmii

CUPRINS

Abrevieri și acronime.....	3158
1. Preambul	3150
2. Considerații generale.....	3151
2.1. Introducere	3151
2.2. Metodologie	3151
2.3. Epidemiologie	3151
2.4. Modificările hemodinamice, hemostatice și metabolice în sarcină	3151
2.5. Testarea genetică și consilierea	3152
2.6. Diagnosticul afecțiunii cardiovasculare în sarcină	3152
2.7. Evaluarea fetală	3154
2.8. Intervenții asupra mamei în timpul sarcinii	3155
2.9. Momentul declanșării și modalitatea de naștere: risc pentru mamă și copil	3155
2.10. Endocardita infecțioasă.....	3156
2.11. Estimarea riscului: contraindicații pentru sarcină	3157
2.12. Metode de contracepție și de întrerupere a sarcinii și fertilizarea <i>in vitro</i>	3159
2.13. Recomandări generale	3160
3. Bolile cardiace congenitale și hipertensiunea pulmonară	3160
3.1. Afecțiunile asociate cu risc matern crescut (Organizația Mondială a Sănătății III-IV; vezi și Secțiunea 2.11).....	3160
3.2. Afecțiuni asociate cu risc matern scăzut și moderat (Organizația Mondială a Sănătății I, II, și III; vezi și Tabelele 6 și 7).....	3163
3.3. Defecte congenitale specifice	3163
3.4. Recomandări pentru managementul bolilor cardiace congenitale	3166
4. Bolile aortei	3166
4.1. Riscul matern și fetal.....	3166
4.2. Sindroame specifice	3166
4.3. Management.....	3167
4.4. Recomandări privind managementul bolii aortice.....	3168
5. Valvulopatiile	3168
5.1. Leziuni valvulare stenozante	3168
5.2. Regurgitățile valvulare.....	3169
5.3. Fibrilația atrială valvulară (valve native)	3170
5.4. Proteze valvulare.....	3170
5.5. Protezele mecanice și tratamentul anticoagulant.	3170
5.6. Recomandări pentru managementul valvulopatiilor	3172
6. Boala arterială coronariană și sindroamele coronariene acute.....	3173
6.1. Riscul matern și fetal.....	3173
6.2. Management.....	3174
6.3. Recomandări pentru managementul bolii arteriale coronariene	3174
7. Cardiomiopatiile și insuficiența cardiacă.....	3174
7.1. Cardiomiopatia peripartum	3174
7.2. Cardiomiopatia dilatativă.....	3176
7.3. Cardiomiopatia hipertrofică	3176
7.4. Recomandări pentru managementul insuficienței cardiace.....	3177
8. Aritmii	3177
8.1. Aritmii asociate cu boli cardiace structurale și congenitale.....	3177
8.2. Aritmii specifice.....	3177
8.3. Terapia intervențională: ablația pe cateter....	3179
8.4. Defibrilatorul cardiac implantabil.....	3179
8.5. Bradiaritmiile	3179
8.6. Recomandări pentru managementul aritmiilor ...	3180
9. Afecțiunile hipertensive	3180
9.1. Diagnostic și evaluarea riscului	3181
9.2. Definiția și clasificarea hipertensiunii în sarcină..	3181
9.3. Managementul hipertensiunii în sarcină.....	3181
9.4. Tratamentul non-farmacologic și prevenția hipertensiunii în sarcinii.....	3182
9.5. Tratamentul farmacologic al hipertensiunii în sarcină	3182
9.6. Prognosticul postnatal	3183
9.7. Recomandări pentru managementul hipertensiunii	3183
10. Tromboembolismul venos în timpul sarcinii și postpartum.....	3183
10.1. Epidemiologie și riscul matern	3183
10.2. Factorii de risc pentru tromboembolismul venos asociat sarcinii și stratificarea riscului	3184
10.3. Prevenția tromboembolismului venos.....	3184
10.4. Managementul tromboembolismului venos acut	3185
10.5. Recomandări pentru prevenția și managementul tromboembolismului venos în sarcină și postpartum	3187
11. Terapia medicamentoasă în timpul sarcinii și alăptării	3187
11.1. Principii generale.....	3187
11.2. Recomandări pentru utilizarea medicamentelor .	3188
12. Mulțumiri.....	3191
13. Bibliografie	3191

LISTA TABELELOR

Tabel 1.	Clasele de recomandări
Tabel 2.	Niveluri de evidență
Tabel 3.	Dozele efective maternale și fetale estimate pentru diferite proceduri radiologice de diagnostic și intervenționale
Tabel 4.	Predictorii evenimentelor cardiovasculare maternale și scorul de risc din studiul CAR-PREG

Tabel 5.	Predictorii evenimentelor cardiovasculare maternale identificabili în bolile cardiace congenitale în studiile ZAHARA și Khairy	DSV	defect septal ventricular
Tabel 6.	Clasificarea modificată OMS a riscului cardiovascular maternal: principii	DSAV	defect septal atrioventricular
Tabel 7.	Clasificarea modificată OMS a riscului cardiovascular maternal: aplicare	IMC	indice de masă corporală
Tabel 8.	Predictorii maternali ai evenimentelor neonatale la femeile cu boală cardiacă	BNP	peptidul natriuretic tip B
Tabel 9.	Recomandări generale	TA	tensiune arterială
Tabel 10.	Recomandări pentru managementul bolilor congenitale	CDC	Centers for Disease Control
Tabel 11.	Recomandări pentru managementul bolilor aortei	CHADS	insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune, vârstă (> 75 ani), diabet, AVC
Tabel 12.	Recomandări pentru managementul valvulopatiilor	IC	interval de confidență
Tabel 13.	Recomandări pentru managementul bolii cardiace ischemice	DC	debit cardiac
Tabel 14.	Recomandări pentru managementul cardiomiopatiilor și insuficienței cardiace	CoA	coarctare de aortă
Tabel 15.	Recomandări pentru managementul aritmiilor	CT	tomografie computerizată
Tabel 16.	Recomandări pentru managementul hipertensiunii	BCV	boală cardiovasculară
Tabel 17.	Lista factorilor de risc pentru tromboembolismul venos	TAD	tensiune arterială diastolică
Tabel 18.	Prevalența trombofiliei congenitale și riscul asociat de tromboembolism venos în timpul sarcinii	CMD	cardiomiopatie dilatativă
Tabel 19.	Grupele de risc în concordanță cu factorii de risc: definiție și măsuri preventive	TVP	tromboză venoasă profundă
Tabel 20.	Recomandări pentru prevenția și managementul tromboembolismului venos în sarcina și peripartum	ECG	electrocardiogramă
Tabel 21.	Recomandări pentru medicație	FE	fracție de ejecție
		ESC	Societatea Europeană de Cardiologie
		ESH	Societatea Europeană de Hipertensiune
		ESICM	Societatea Europeană de Terapie Intensivă
		FDA	Food and Drug Administration
		CMH	cardiomiopatia hipertrofică
		ICD	defibrilator cardiac implantabil
		INR	international normalized ratio
		i.v.	intravenos
		HGMM	heparină cu greutate molecular mică
		VS	ventricul stâng
		FEVS	fracția de ejecție a ventriculului stâng
		LVOTO	obstrucție în tractul de ejecție a VS
		IRM	imagistică prin rezonanță magnetică
		SM	stenoză mitrală
		NT-proBNP	segmentul N-terminal al peptidului natriuretic tip B
		NYHA	New York Heart Association
		ACO	anticoagulare orală
		HTP	hipertensiune arterială pulmonară
		PAP	presiunea în artera pulmonară
		PCI	intervenție coronariană percutană
		CMPP	cardiomiopatia peripartum
		SP	stenoză valvulară pulmonară
		VD	ventricul drept
		TAS	tensiune arterială sistolică
		TSV	tahicardie supraventriculară
		TGA	transpoziție completă de vase mari
		RT	regurgitare tricuspidiană
		HNF	heparină nefracționată

ABREVIERI ȘI ACRONIME

ABPM	monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale
ACC	American College of Cardiology
ACE	enzima de conversie a angiotensinei
ACS	sindrom coronarian acut
FA	fibrilație atrială
AHA	American Heart Association
aPTT	timpul de tromboplastină parțial activată
AV	atrioventricular
BRA	blocant de receptor de angiotensină
SA	stenoză aortică
DSA	defect septal atrial

1. PREAMBUL

Ghidurile prezintă în mod sintetizat și evaluează toate evidențele disponibile la momentul redactării pe un anumit domeniu, cu scopul de a ajuta medicii să ia cea mai bună decizie de tratament la pacientul cu o anumită patologie, ținând seama de impactul pe prognostic și, de asemenea, de raportul risc-beneficiu, analizat în funcție de diagnostic sau de decizia terapeutică. Ghidurile nu se substituie, ci sunt complementare tratatelor medicale și acoperă toate capitolele curicului Societății Europene de Cardiologie. Ghidurile și recomandările ar trebui să ajute medicii să ia decizii în practica zilnică. Oricum, decizia finală în cazul unui pacient intră în responsabilitatea medicului curant.

În anii trecuți, a fost elaborat un număr mare de ghiduri, atât de SEC, cât și de alte societăți și organizații. Din cauza impactului pe care îl au în practica clinică, au fost stabilite criteriile de calitate în elaborarea ghidurilor, astfel încât toate deciziile să apară clar pentru cel ce consultă ghidul. Recomandările de formulare și redactare a ghidurilor SEC pot fi consultate pe site-ul SEC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Ghidurile SEC exprimă poziția oficială a SEC pe o temă dată și sunt actualizate periodic.

Membrii comitetului de redactare sunt selectați de SEC dintre profesioniștii reprezentativi implicați în îngrijirea pacienților cu patologia respectivă. Experții în domeniu selectați fac o analiză comprehensivă a evidențelor publicate în legătură cu diagnosticul, tratamentul și/sau prevenția unei condiții date, în concordanță cu reglementările Comitetului SEC pentru Ghidurile Practice (CGP). Se realizează o evaluare critică a diagnosticului și procedurilor terapeutice, inclusiv a raportului risc-beneficiu. Acolo unde există date, sunt incluse și estimări de prognostic pentru populații mai mari. Nivelul de evidență și puterea recomandărilor pe

o anumită opțiune de tratament sunt evaluate și stratificate în concordanță cu scalele predefinite, așa cum sunt prezentate în **Tabelele 1 și 2**.

Experții comitetelor de redactare și revizuire au completat declarații de interes, care pot fi percepute ca surse reale sau potențiale de conflict de interese. Aceste declarații au fost comprimate într-una singură, ea putând fi consultată pe site-ul SEC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Pe parcursul redactării unui ghid, orice schimbare a declarației de interes trebuie notificată către SEC și actualizată. Comitetul de redactare primește suport financiar doar de la SEC, fără vreo implicare a industriei farmaceutice.

Comitetul pentru ghiduri practice al ESC supervisează și coordonează pregătirea noilor ghiduri redactate de Grupurile de Specialitate, grupuri de experți sau de consens. Comitetul este, de asemenea, responsabil pentru procesul de aprobare a acestor ghiduri. Ghidurile ESC sunt supuse unei vaste revizuirii de către CPG și experți din afara Grupului. După revizuirea atentă, Ghidul este aprobat de către toți experții din cadrul Grupului de Specialitate. Documentul final este aprobat de CPG pentru publicarea în European Heart Journal. În redactarea ghidurilor se ia în considerare nu numai integrarea celor mai recente cercetări, dar și crearea unor instrumente educaționale și programe de implementare a recomandărilor. Pentru implementarea ghidurilor sunt produse versiuni prescurtate „de buzunar”, diapozitive, broșuri cu mesaje esențiale, precum și versiunea electronică pentru aplicații digitale (smartphone etc.). Aceste versiuni sunt prescurtate, recomandarea fiind de a consulta varianta in extenso disponibilă gratuit pe site-ul ESC.

Societățile Naționale sunt încurajate să-și însușească, să traducă și să implementeze ghidurile ESC. Implementarea programelor este necesară deoarece s-a dovedit că evoluția bolii poate fi influențată favorabil prin aplicarea recomandărilor clinice.

Tabelul 1. Clasele de recomandări

Clasa de recomandare	Definiție	Sugestii pentru utilizare
Clasa I	Dovezi sau/și acord general cu privire la faptul că un anumit tratament sau procedură sunt benefice, utile, eficiente.	Este recomandată/este indicată.
Clasa II	Dovezi contradictorii sau/și divergență de opinii asupra utilității/eficienței unui anumit tratament sau procedură.	
Clasa II a	Dovada/opinia este mai degrabă în favoarea utilității/eficienței	Ar trebui luată în considerare.
Clasa II b	Utilitatea/eficiența este mai puțin susținută de dovezi/opinii.	Poate fi luată în considerare.
Clasa III	Dovezi sau acord general că un anumit tratament sau procedură nu este utilă/eficace și în anumite cazuri poate fi chiar dăunătoare.	Nu este recomandată.

Tabelul 2. Niveluri de evidență

Nivel de evidență A	Date derivate din multiple trialuri clinice randomizate sau meta-analize.
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur trial clinic randomizat sau din studii largi non-randomizate.
Nivel de evidență C	Consens de opinii ale experților sau/și studii mici, studii retrospective, registre.

Pentru a verifica cum se corelează practica zilnică cu recomandările din ghiduri, sunt necesare evaluări și registre, completând astfel bucla între cercetarea clinică, scrierea ghidurilor și implementarea lor în practica clinică. Ghidurile nu înlocuiesc responsabilitatea individuală a cadrelor medicale în luarea celor mai adecvate decizii, individualizate pentru fiecare pacient. De asemenea, intră în responsabilitatea cadrelor medicale să verifice regulile și reglementările aplicabile la medicație și dispozitive medicale, la momentul prescripției.

2. Considerații generale

2.1. Introducere

În prezent 0,2-4% dintre toate sarcinile din țările industrializate sunt complicate de afecțiuni cardiovasculare (CVD)¹, iar numărul pacientelor care dezvoltă probleme cardiace în sarcină este în creștere. Cu toate acestea, numărul pacientelor care se prezintă la medic este redus. Cunoașterea riscurilor asociate cu patologia cardiovasculară în timpul sarcinii și managementul lor au o importanță capitală pentru consilierea pacientelor înainte de sarcină. De aceea, ghidul privind managementul afecțiunilor cardiovasculare în sarcină are o relevanță foarte mare. Acest ghid trebuie să sublinieze faptul că toate măsurile privesc nu doar mama, ci și fătul. De aceea, trebuie ținut tratamentul optim pentru ambii. O terapie favorabilă pentru mamă poate fi asociată cu o afectare a copilului, iar, în cazuri extreme, măsurile de tratament care protejează supraviețuirea mamei pot cauza decesul fătului. Pe de altă parte, terapiile care protejează copilul pot conduce la un rezultat suboptimal pentru mamă. Deoarece studiile prospective sau randomizate lipsesc, cu câteva excepții, recomandările din acest ghid corespund în cea mai mare parte cu nivelul de evidență C.

Unele concluzii generale au fost desprinse din acest ghid: consilierea și managementul femeii de vârstă fertilă la care se suspectează o afecțiune cardiacă trebuie să înceapă înainte de apariția sarcinii; acestea ar trebui consiliate de echipe interdisciplinare; pacientele cu risc înalt trebuie tratate în centre specializate; iar procedurile de diagnosticare și intervențiile trebuie efectuate de specialiști cu experiență tehnică vastă și în tratarea pacientelor însărcinate. Reprezintă o prioritate crearea de registre și studii prospective pentru a îmbunătăți nivelul actual de cunoștințe în domeniu.

2.2. Metodologie

Ghidul se bazează pe o cercetare sistematică a literaturii din ultimii 20 de ani din baza de date a Institutelor Naționale Medicale (PubMed). Publicațiile și recoman-

dările societăților de cardiologie europene și americane sunt de asemenea luate în considerare: American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)², ESC în 2003³, Grupul de Lucru de Valvulopatii al ESC⁴, ghidul Societății Germane de Cardiologie (German Society of Cardiology)^{5,6}, și ESC Task Force în Managementul Valvulopatiilor 2007⁷.

2.3. Epidemiologie

Spectrul afecțiunilor cardiovasculare în sarcină se schimbă și diferă de la o țară la alta. În țările occidentale, riscul de afecțiuni cardiovasculare în sarcină a crescut din cauza vârstei tot mai avansate a femeii la prima sarcină și a creșterii prevalenței factorilor de risc cardiovascular – diabet, hipertensiune și obezitate. De asemenea, tratamentul afecțiunilor cardiace congenitale s-a îmbunătățit, contribuind la creșterea numărului de femei cu afecțiuni cardiace care ajung la vârstă fertilă⁸. În țările vestice boala cardiacă a mamei reprezintă acum principala cauză de deces matern în timpul sarcinii⁹.

Complicațiile hipertensive sunt cele mai frecvente evenimente cardiovasculare în timpul sarcinii, acestea întâlnindu-se în 6-8% din cazuri¹⁰. În țările occidentale, boala cardiacă congenitală este cea mai frecventă afecțiune cardiovasculară în sarcină (75-82%), predominând afecțiunile cu șunt (20-65%)^{11,12}. Boala cardiacă congenitală se întâlnește doar în 9-19% din sarcini în afara Europei și Americii de Nord. Boala valvulară reumatică predomină în restul țărilor, reprezentând 56-89% din toate bolile cardiovasculare din sarcină^{11,12}.

Cardiomiopatiile sunt rare, însă reprezintă cauze severe de complicații cardiovasculare în sarcină. Cardiomiopatia peri-partum (PPCM) este cea mai comună cauză de complicații severe¹³.

2.4. Modificările hemodinamice, hemostatice și metabolice în sarcină

Sarcina induce schimbări în sistemul cardiovascular pentru a satisface cererea metabolică ridicată a mamei și fătului. Acestea includ creșterea volumului sanguin și a debitului cardiac (CO), precum și reducerea rezistenței vasculare sistemice și a presiunii sangvine (BP).

Volumul de plasmă ajunge la un maxim de 40% peste nivelul de referință la 24 de săptămâni de gestație. O creștere de 30-50% a debitului cardiac apare în sarcina normală. La începutul sarcinii CO ridicat este cauzat în principal de creșterea debitului bătaie; în sarcina avansată, debitul cardiac crește în principal prin creșterea frecvenței cardiace. Frecvența cardiacă începe să crească în săptămâna 20 și crește până în săptămâna 32 de gestație. Ea rămâne crescută 2-5 zile după naștere. Pre-

siunea arterială sistemică (SBP) scade în mod normal în prima parte a sarcinii, iar presiunea arterială diastolică (DBP) este de obicei cu 10 mmHg sub valoarea de referință în al doilea trimestru. Această scădere a presiunii arteriale este cauzată de vasodilatația activă obținută prin acțiunea mediatorilor locali, precum prostaciclina și oxidul nitric. În al treilea trimestru, presiunea arterială diastolică crește progresiv, putând reveni până la termen la valorile din afara sarcinii.

Inima își poate crește dimensiunile cu până la 30%, fapt datorat parțial vasodilatației. Datele privind funcția sistolică și diastolică în sarcină sunt rare. Funcția sistolică crește prima, însă poate scădea în ultimul trimestru. Rapoartele privind funcția diastolică sunt contradictorii.

Sarcina induce o serie de schimbări hemostatice, cu o creștere a concentrației de factori de coagulare, fibrinogen și o creștere a adezivității trombocitelor, precum și o scădere a fibrinolizei, care conduce la hipercoagulabilitate și un risc crescut de evenimente trombo-embolice. În plus, obstrucționarea întoarcerii venoase prin lărgirea uterului cauzează stază și o creștere adițională a riscului de trombo-embolism.

Homeostazia glucidelor materne se poate schimba, iar nivelurile de colesterol cresc pentru a se adapta necesităților materno-fetale.

Schimbările fiziologice, care apar în sarcină, pot afecta absorbția, excreția și bio-disponibilitatea tuturor medicamentelor¹⁴. Volumul sanguin intravascular crescut explică în parte dozele mai mari de medicamente necesare pentru a obține concentrația plasmatică terapeutică și adaptările de dozaj necesare în timpul tratamentului. Mai mult, perfuzia renală ridicată și metabolismul hepatic mai mare cresc eliminarea medicamentelor. Modificările farmacocineticii medicamentelor variază în magnitudine în timpul diferitelor etape ale sarcinii, făcând necesară monitorizarea atentă a pacienților și ajustarea dozelor de medicamente.

Contrațiile uterine, poziția (lateral stânga vs. decubit dorsal), durerea, anxietatea, efortul, sângerările și involuția uterină determină schimbări hemodinamice semnificative în timpul travaliului și post-partum. Anestezia, analgezia, hemoragia și infecția pot induce un stres cardiovascular adițional. Presiunea arterială sistolică și presiunea arterială diastolică cresc cu 15-25% și respectiv 10-15% în timpul contracțiilor uterine. Aceste creșteri sunt asociate cu o mărire a presiunii din lichidul amniotic și în venele intratoracice, precum și în lichidele cerebrospinale și extradurale. CO crește cu 15% în etapa incipientă a travaliului, cu 25% în prima etapă și cu 50% în timpul eforturilor de expulzie¹⁵. Totodată,

CO atinge o valoare de 80% imediat post-partum, din cauza auto-transfuziei asociate cu involuția uterină și reabsorbției edemelor de la nivelul membrelor inferioare.

În concluzie, adaptările fiziologice la sarcină influențează evaluarea și interpretarea funcției cardiace și a statusului clinic.

2.5. Testarea genetică și consilierea

Un aspect important în îngrijirea femeilor tinere cu afecțiuni cardiovasculare îl reprezintă consultul prin care se evaluează riscul de moștenire a defectelor cardiace de către descendenții lor. Riscul este semnificativ crescut în comparație cu părinții fără afecțiuni cardiovasculare, unde riscul este ~1%. În plus, există diferențe mari între bolile cardiace ereditare, iar riscul pentru descendenți depinde de condiția în care numai mama, numai tatăl sau ambii părinți suferă de defecte cardiace ereditare. În general, riscul este mai mare atunci când mama este afectată, mai degrabă decât tatăl¹⁶. Riscul de recurență variază între 3% și 50% în funcție de tipul de afecțiune cardiacă maternă.

Copiii părinților cu o afecțiune cardiacă ce se transmite autozomal dominant (de ex. sindromul Marfan, cardiomiopatia hipertrofică sau sindromul QT lung) au un risc de moștenire de 50% indiferent de sexul părintelui afectat.

Fenotipul final va fi de asemenea determinat de penetranța incompletă și efectele pleiotropice și poate varia semnificativ. Pentru defectele care se transmit poligenic, riscul de recurență este mai puțin definit. Ereditatea autozomală recesivă și recesivă legată de cromozomul X sunt rare.

Testarea genetică poate fi utilă:

- în cardiomiopatii și canalopatii, cum ar fi sindroamele de QT lung¹⁷.
- atunci când sunt afectați alți membri ai familiei.
- când pacientul are caracteristici dismorfe, retard mental/ întârziere în dezvoltare sau când sunt prezente alte anomalii congenitale non-cardiace, în sindroamele precum Marfan, deleția 22q11, Williams-Beuren, Alagille, Noonan și sindromul Holt-Oram.

Pentru un număr din ce în ce mai crescut de defecte genetice, screening-ul genetic prin biopsie viloză corionică poate fi recomandat în a 12-a săptămână de sarcină. Toate femeile cu afecțiuni cardiace congenitale ar trebui să efectueze o ecocardiografie fetală între săptămânile 19 și 22 de sarcină. Măsurarea grosimii cutei nucale între săptămânile 12 și 13 de sarcină reprezintă un test de screening precoce pentru femeile cu vârsta

de peste 35 de ani. Sensibilitatea în detectarea unui defect cardiac este de 40%, în timp ce specificitatea metodei este de 99%. Incidența afecțiunii cardiace congenitale în cazul unei grosimi a cutei nucleare normale este de ~1/1000¹⁸.

Profilul ereditar diferă de la o afecțiune la alta, astfel încât consilierea genetică de către un genetician este recomandată cu tărie pentru pacienți și membrii familiei lor¹⁷. Testarea genetică după consilierea atentă se face pentru identificarea rudelor asimptomatice sau fără boală dar la risc, pentru a dirija urmărirea clinică pentru apariția bolii, accentuând astfel măsurile de prevenire și tratament. Este recomandată la pacienții cu afecțiuni genetice cunoscute, cu atât mai mult dacă există variante de tratament¹⁷.

2.6. Diagnosticul afecțiunii cardiovasculare în sarcină

Următoarele proceduri sunt semnificative pentru diagnosticul și gestionarea afecțiunilor cardiovasculare în sarcină.

Istoricul și investigația clinică

Multe afecțiuni pot fi descoperite luând cu atenție un istoric personal și familial, în speță cardiomiopatiile, sindromul Marfan, bolile cardiace congenitale, moartea subită juvenilă, sindromul QT lung și tahicardia ventriculară catecolaminergică (VT) sau sindromul Brugada. Este important să se insiste asupra eventualelor morți subite în familie. Aprecierea dispneei este importantă pentru diagnosticul și prognosticul leziunilor valvulare și a insuficienței cardiace. O examinare fizică minuțioasă, luând în considerare schimbările fiziologice care apar în sarcină (Secțiunea 2.4), este obligatorie, incluzând auscultația pentru identificarea unor sufluri noi sau schimbări ale caracteristicilor celor cunoscute, precum și căutarea semnelor de insuficiență cardiacă. Atunci când apare dispneea în sarcină sau când se ascultă un suflu nou patologic, se indică un examen ecocardiografic. Este crucial să se măsoare tensiunea arterială în poziție culcată pe stânga lateral (vezi Secțiunea 9), folosind o metodă standardizată, și să se caute proteinuria, în special în cazul unui istoric personal sau familial de hipertensiune sau pre-eclampsie. Oximetria ar trebui verificată la pacienta cu afecțiuni cardiace congenitale.

Electrocardiograma

Marea majoritatea a pacientelor însărcinate au o electrocardiogramă (ECG) normală. Inima este rotată spre stânga și pe ECG de suprafață există o deviație axi-

ală stângă de 15-20°. Modificările obișnuite sunt reprezentate de modificări tranzitorii ale segmentului ST și ale unde T, prezența unei unde Q și unde T inversate în derivația III, o undă Q micșorată în derivația AVF și unde T negative în derivațiile V1, V2 și, ocazional, V3. Modificările ECG pot fi asociate unei schimbări graduale în poziția inimii și pot mima hipertrofia ventriculară stângă (LV) și alte afecțiuni cardiace structurale.

Monitorizarea Holter trebuie recomandată pacienților cunoscute anterior cu aritmie paroxistică, persistentă documentată (tahicardie ventriculară, fibrilație atrială (AF) sau flutter atrial) sau celor care descriu palpitații.

Ecocardiografia

Deoarece ecocardiografia nu implică expunerea la radiații, este ușor de efectuat și poate fi repetată ori de câte ori este nevoie. În prezent, ecocardiografia a devenit o investigație importantă în timpul sarcinii și reprezintă metoda preferată de screening pentru evaluarea funcției cardiace.

Ecocardiografia transesofagiană

Transductoarele multiplanare au făcut din ecocardiografia trans-esofagiană o metodă utilă ecocardiografică în evaluarea adulților, de exemplu, cu afecțiuni cardiace complexe congenitale. Ecocardiografia transesofagiană, deși este rar necesară, este relativ sigură pe perioada sarcinii. Prezența conținutului gastric, riscul de vomă și aspirația, și creșterea bruscă a presiunii intra-abdominale sunt elemente de luat în calcul. În plus, dacă se folosește sedarea trebuie realizată monitorizarea fetală.

Testul de efort

Testarea la efort este utilă pentru a evalua obiectiv capacitatea funcțională, răspunsul cronotrop și al presiunii arteriale, precum și aritmiile induse de efort fizic. A devenit o parte integrală din urmărirea pacienților cu afecțiuni cardiace congenitale, precum și a pacienților cu afecțiuni cardiace valvulare asimptomatice^{19,20}. Testul de efort trebuie efectuat la pacientele cu afecțiuni cardiace cunoscute, preferabil înainte de sarcină pentru evaluarea riscului.

Comitetul recomandă efectuarea testului de efort submaximal pentru atingerea a 80% din frecvența cardiacă maximă predictivă la pacientele însărcinate asimptomatice cu suspiciunea de boală cardiovasculară. Nu există dovezi care să arate că ar crește riscul de avort spontan²¹. Cicloergometrul în poziția înclinată pare să

fie cea mai confortabilă modalitate, însă mersul pe bandă sau cicloergometrul obișnuit pot fi, de asemenea, folosite. Testul de stres cu dobutamină trebuie evitat. Dacă se folosește analiza gazelor respiratorii, limita este un raport de schimb respirator de 1.0. Ecocardiografia de stres pe cicloergometru are o specificitate mai ridicată în detectarea prezenței și extinderii ischemiei la pacientele cu risc înalt pentru boală coronariană ischemică. De asemenea, aceasta poate fi folosită și înainte de concepție pentru a evalua rezerva miocardică la pacientele cu istoric de cardiomiopatie peripartum, dar cu funcția ventriculului stâng recuperată [(fracție de ejeție ventricul stâng (FEVS)], precum și la pacientele cu alte cardiomiopatii, cu afecțiuni cardiace congenitale sau valvulare, cu FEVS la limita normalului sau ușor redusă. Scintigrafia nucleară trebuie evitată în timpul sarcinii din cauza expunerii la radiații.

Expunerea la radiații

Efectele radiațiilor asupra fătului depind de doza de radiații și vârsta gestațională la care apare expunerea. Dacă este posibil, procedurile trebuie întârziate până cel puțin la finalul perioadei de organogeneză majoră (>12 săptămâni de la ultima menstruație). Nu există dovezi prin care să se evidențieze un risc fetal crescut de malformații congenitale, dizabilitate intelectuală, întârziere în creștere sau pierderea sarcinii la doze de radiații administrate femeii însărcinate de mai puțin de 50 mGy^{22,23} (www.bt.cdc.gov/radiation/prenatalphysician.asp; date accesate în 31 octombrie 2007).

Poate exista o creștere redusă a riscului (1:2000 vs. 1:3000) de cancer infantil. Pragul la care apare un risc crescut de malformații congenitale nu a fost determinat cu precizie. Unele dovezi sugerează că riscul de malformații este ridicat la doze de peste 100 mGy, în timp ce riscul între 50 și 100 mGy este mai puțin clarificat. În primele 14 zile de la fertilizare, expunerea la radiații de peste 50 mGy nu determină anomalii fetale sau deces, supraviețuirea fără anomalii fiind regula. După primele 14 zile, expunerea la radiații de peste 50 mGy poate fi asociată cu un risc crescut de malformații congenitale,

întârziere în creștere și dizabilitate intelectuală.

Cele mai multe proceduri medicale nu expun fătul la nivele mari de radiații (**Tabelul 3**). Pentru majoritatea procedurilor de diagnostic medical, implicând doze pentru făt de până la ~1 mGy, riscul de cancer infantil este foarte scăzut. (Documente ale „Health Protection Agency, Radiation, Chemical and Environmental Hazards”, martie 2009. „RSE-9 Protecția pacientelor însărcinate în timpul expunerii în scop diagnostic la radiații ionizante. Consiliere din partea „Health Protection Agency, the Royal College of Radiologists, and the College of Radiographers”).

Ca regulă generală, conform cu principiul „cât mai redus posibil” (ALARA), toate dozele de radiații cauzate de expunerile medicale trebuie păstrate la un nivel cât mai mic²⁴.

Radiografia toracică

Doza fetală de la o radiografie toracică este <0,01 mGy²⁵. Oricum, o radiografie toracică trebuie făcută numai dacă alte metode nu sunt suficiente în clarificarea cauzei dispneei, tusei sau a altor simptome.

Dacă informațiile de diagnostic necesare pot fi obținute cu o modalitate de imagistică ce nu folosește radiație ionizantă, aceasta trebuie folosită ca test de prima linie. Dacă trebuie efectuat un studiu care folosește radiație ionizantă, doza de radiație pentru făt trebuie păstrată cât mai redusă posibil (preferabil <50 mGy). Riscurile și beneficiile efectuării sau neefectuării examinării trebuie comunicate. Se recomandă documentarea dozei de radiații primite de mamă în evidențele medicale, în special dacă fătul este în câmpul de vizualizare^{26,27}.

Imagistica prin rezonanță magnetică și tomografia computerizată

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) poate fi utilă în diagnosticarea afecțiunilor cardiace complexe sau a patologiei aortei²⁸. Trebuie efectuată numai dacă alte măsuri de diagnostic, inclusiv ecocardiografia transtoracică și transesofagiană, nu sunt suficiente

Tabelul 3. Doze efective estimate fetale și maternelor pentru diferite proceduri de diagnostic și intervenții radiologice

Procedura	Expunere fetală		Expunere maternă	
	<0,01 mGy	<0,01 mSv	0,1 mGy	0,1 mSv
Radiografie toracică (PA și lateral)				
CT toracic	0,3 mGy	0,3 mSv	7 mGy	7 mSv
Angiografie coronariană	1,5 mGy	1,5 mSv	7 mGy	7 mSv
PCI sau ablație prin cateter de radiofrecvență	3 mGy	3 mSv	15 mGy	15 mSv

*Expunerea depinde de numărul de proiecții sau incidente
 CT – tomografie computerizată
 PA – post-anterior
 PCI – intervenție coronariană percutanată

pentru un diagnostic complet. Sunt disponibile puține date despre efectul asupra organogenezei, însă IRM este probabil sigură, în special după primul trimestru²⁹.

Se presupune că gadoliniul poate traversa bariera fetoplacentară, însă datele sunt limitate. Riscurile de expunere pe termen lung a fătului la ionii de gadolinu³⁰ nu sunt cunoscute și de aceea gadoliniul trebuie evitat.

Tomografia computerizată (CT)³¹ nu este de obicei necesară pentru diagnosticarea afecțiunilor cardiovasculare în sarcină și, din cauza dozei de radiații pe care o implică examinarea, nu este recomandată. Excepția este reprezentată de cazul în care poate fi necesară pentru un diagnostic cert sau excluderea definitivă a embolismului pulmonar. Pentru această indicație CT se recomandă doar dacă nu sunt suficiente alte modalități de diagnostic (vezi Secțiunea 10). În aceste situații se poate folosi o doză mică de radiații 1-3 mSv.

Cateterismul cardiac

În angiografia coronariană expunerea medie la radiații la nivel abdominal neprotejat prin scut este de 1,5 mGy. Din această doză <20% ajunge la făt datorită atenuării produse de țesuturi. Reducerea expunerii la radiații se face prin protejarea uterului gravid cu scut împotriva radiației directe și, în special, scurtarea timpului fluoroscopic. Abordarea radială este preferabilă și trebuie efectuată de un operator cu experiență. Studiile electrofiziologice cu scop de ablație trebuie efectuate numai dacă aritmiile sunt refractare la tratamentul medical și dacă determină degradare hemodinamică. Dacă se efectuează, sistemele de mapping electroanatomic trebuie folosite pentru a reduce doza de radiații³².

Recomandările generale pentru diagnostic și măsurile terapeutice în timpul sarcinii sunt listate în **Tabelul 9**.

2.7. Evaluarea fetală

Ecografia din primul trimestru permite o măsurare precisă a vârstei gestaționale și detectarea din timp a sarcinii multiple și a malformațiilor. Diagnosticarea malformațiilor cardiace congenitale poate fi realizată mai devreme de 13 săptămâni și, în familiile cu afecțiuni cardiace, această limită de timp este adecvată pentru începerea screening-ului afecțiunilor cardiace congenitale. O analiză a acurateții ecografiilor din primul trimestru pentru detectarea afecțiunilor cardiace congenitale majore a arătat o sensibilitate și o specificitate de 85% [95% interval de confidență (CI) 78-90%] și respectiv 99% (95% CI 98-100%). Examinarea din timp în sarcină permite părinților să ia în considerare toate opțiunile, inclusiv întreruperea sarcinii, dacă există

malformații majore³³.

Perioada optimă pentru screening-ul sarcinilor normale pentru afecțiuni cardiace congenitale³⁴ este 18-22 de săptămâni de gestație, atunci când vizualizarea inimii și a tracturilor de ieșire este optimă. Devine mai dificil după 30 de săptămâni, când fătul este mai strâns în cavitatea amniotică. Screening-ul din al doilea trimestru (18-22 de săptămâni) pentru detectarea anomaliilor fetale trebuie efectuat de specialiști cu experiență, în special în cazul sarcinilor cu factori de risc pentru anomalii cardiace congenitale³⁵.

Anatomia și funcția cardiacă, fluxul arterial și venos și ritmul trebuie evaluate. Atunci când se suspectează o anomalie cardiacă fetală, următoarele proceduri devin obligatorii:

- O ecocardiografie completă fetală pentru evaluarea structurii și funcției cardiace, fluxului venos și arterial, și a ritmului.
- Scanarea detaliată a anatomiei fetale pentru a căuta anomalii asociate (în special la degete și oase).
- Istoricul familial pentru a căuta sindroame familiale.
- Istoricul medical al mamei pentru a identifica afecțiuni medicale cronice, boli virale sau medicațiile teratogenice.
- Cariotipul fetal (cu screening pentru deleție în 22q11.2 când sunt prezente anomaliile conotruncale)
- Adresarea la un specialist în medicină materno-fetală, cardiolog pediatru, genetician și/ sau neonatolog pentru a discuta prognosticul, opțiunile și managementul obstetrical și neonatal.
- Nașterea într-o instituție care poate asigura îngrijiri neonatale cardiologice, dacă este necesar.

Velocimetria Doppler (uterină, ombilicală, renală fetală și a arterelor cerebrale și aortei descendente) asigură o apreciere non-invazivă a stării hemodinamice fetoplacentare. Modificări ale indexului Doppler în artera ombilicală se corelează cu dezvoltarea deficitară vasculară fetoplacentară, hipoxia fetală, acidoza și evoluția perinatală nefavorabilă. Cele mai severe modificări pre-terminale ale unde Doppler la nivelul arterei ombilicale sunt absența vitezei end-diastolice și viteza end-diastolică inversată. Prezența vitezei end-diastolice inversate dincolo de săptămâna 28 determină luarea deciziei de naștere imediată prin cezariană. Dacă viteza end-diastolică este absentă trebuie să se ia în considerare nașterea după completarea perioadei de 32 de săptămâni³⁶.

Testarea profilului biofizic fetal este indicată în sarcini cu risc de compromitere fetală. Testarea trebuie efectuată o dată sau de mai multe ori pe săptămână, în funcție de situația clinică. Pentru determinarea unui scor sunt folosite patru variabile biofizice ecografice (mișcarea fetală, tonusul, respirația și volumul de lichid amniotic) și rezultatele testării fără solicitare (non-stres testing). Prezența lor echivalează cu absența unei hipoxemii/acidemii semnificative la nivelul sistemului nervos central. Un făt compromis prezintă pierderea accelerării frecvenței cardiace fetale, mișcări reduse ale corpului și respirației, hipotonie și, mai puțin acut, reducerea volumului de lichid amniotic. Între 70% și 90% din decesele fetale târzii prezintă dovezi de compromitere cronică și/sau acută. Detectarea sonografică a semnelor de compromitere fetală permite intervenții rapide care pot preveni sechelele fetale^{37,38}.

2.8. Intervenții asupra mamei în timpul sarcinii

2.8.1. Tratamentul percutanat

Se aplică aceleași restricții ca pentru angiografia diagnostică coronariană (vezi Secțiunea 2.6). Dacă intervenția este absolut necesară, cel mai bun moment pentru a interveni este considerat a fi după a patra lună, în al doilea trimestru. În acest moment, organogeneza este completă, tiroida fetală este încă inactivă, iar volumul uterului este încă redus, astfel încât există o distanță mai mare între fetus și torace decât în ultimele luni de sarcină. Timpii pentru fluoroscopie și cineangiografie trebuie să fie cât mai mici posibil, iar uterul gravidei trebuie să fie protejat cu scut de radiația directă. Heparina trebuie administrată în doză de 40-70 U/kg, urmărind un timp de coagulare activat de cel puțin 200 de s., dar fără să depășească 300 de s.

2.8.2. Intervenția chirurgicală cardiacă cu bypass cardio-pulmonar

Mortalitatea maternă în timpul bypass-ului cardio-pulmonar este acum similară cu aceea întâlnită în cazul femeilor neînsărcinate, care suferă proceduri cardiace comparabile¹. Totuși, există o morbiditate semnificativă, incluzând deteriorare neurologică tardivă la 3-6% dintre copii, iar mortalitatea fetală rămâne ridicată³⁹. Din acest motiv, chirurgia cardiacă este recomandată numai când terapia medicamentoasă sau procedurile intervenționale au eșuat, iar viața mamei este amenințată. Cea mai bună perioadă pentru intervenția chirurgicală este între săptămânile 13 și 28^{40,41}. Intervenția chirurgicală în timpul primului trimestru se însoțește de un risc ridicat de malformații fetale, iar în timpul celui de-al treilea trimestru, există o incidență mai ridicată

de naștere prematură și complicații maternale. Cunoaștem, din studiile anterioare, faptul că vârsta de gestație are un mare impact asupra evoluției neonatale⁴². Îmbunătățirile recente în domeniul îngrijirii nou-născuților au sporit rata de supraviețuire a copiilor prematuri. La 26 de săptămâni, rata supraviețuirii este, în general, de circa 80%, 20% având deteriorări neurologice severe. Din acest motiv, poate fi luată în considerare nașterea prin cezariană înainte de operația de bypass cardio-pulmonar, dacă perioada de gestație este mai mare de 26 de săptămâni⁴³. Dacă nașterea este avantajoasă sau nu pentru copil la această perioadă de gestație, aceasta depinde de mai mulți factori: sex, greutatea estimată, administrarea de corticosteroizi înainte de naștere, precum și statistica rezultatelor unității respective de maternitate. Atunci când perioada de gestație este de 28 de săptămâni sau mai mult, trebuie luată în considerare nașterea, înainte de intervenția chirurgicală. Înainte de operație, trebuie administrată mamei o cură completă (cel puțin 24h) de corticosteroizi. În timpul bypass-ului cardio-pulmonar, trebuie monitorizate pulsul fătului și tonusul uterin, în plus față de monitorizarea standard a pacientei. Debitul cardiac $> 2,5 \text{ L/min./m}^2$ și presiunea perfuziei $> 70 \text{ mmHg}$ sunt obligatorii pentru a menține debitul sanguin utero-placental corespunzător; debitul pulsatil, deși controversat, pare mai eficient pentru păstrarea fluxului sanguin utero-placental. Hematocritul mamei $> 28\%$ este recomandat pentru a optimiza alimentarea cu oxigen. Este recomandată perfuzia normo-termică, atunci când este posibil și, de asemenea, este preferată gestionarea corectă a pH-ului, pentru a se evita hipocapnia răspunzătoare pentru vasoconstricția utero-placentală și hipoxia fatului. Trebuie minimizată durata bypass-ului cardio-pulmonar⁴⁴.

2.9. Momentul declanșării și modalitatea de naștere: risc pentru mamă și copil

Naștere cu mare risc

Inducerea, gestionarea travaliului, nașterea și supravegherea post-natală necesită competență specifică și management prin colaborarea unor cardiologi, obstetricieni și anesteziști cu experiență, în cadrul unităților experimentate de medicină materno-fetală^{45,46}.

Declanșarea nașterii

Începutul spontan al travaliului este potrivit pentru femeii cu funcție cardiacă normală și este preferat travaliului indus, pentru majoritatea femeilor cu boli cardiace. Aprecierea momentului declanșării travaliului se face individualizat, în conformitate cu statusul cardiac al gravidei, scorul Bishop (un scor bazat pe starea pri-

mei părți ieșite și 4 caracteristici ale cervixului: dilatare, estompare, consistență și poziție), starea fătului și maturitatea plămânilor. Din cauza lipsei datelor prospective și a influenței caracteristicilor individuale ale pacientei, nu există instrucțiuni standard, prin urmare managementul trebuie să fie individualizat. La femeile cu patologie cardiacă congenitală ușoară necorectată, precum și la acelea care au suferit intervenții chirurgicale cardiace reușite, cu minime defecte restante, gestionarea travaliului și a nașterii este aceeași ca și la femeile gravide normale.

Inducerea travaliului

Sunt indicate administrarea de oxitocină și ruperea artificială a membranelor, atunci când scorul Bishop este favorabil. Un timp îndelungat de inducere trebuie evitat dacă cervixul este nefavorabil. Deși nu există nici o contraindicație absolută pentru misoprostol sau dinoproston, există un risc teoretic de vasospasm coronarian și un risc redus de aritmii. Dinoprostonul are efecte mai profunde asupra tensiunii arteriale decât prostaglandin E1 și, prin urmare, este contraindicat în bolile cardiovasculare active. Metodele mecanice, de pildă un cateter Foley, ar fi de preferat față de agenții farmacologici, în mod special pentru pacientele cu cianoză, acolo unde o scădere a rezistenței vasculare sistemice și/sau a tensiunii arteriale ar fi dăunătoare⁴⁷.

Nașterea naturală sau prin cezariană

Modul preferat de naștere este cel natural, cu un plan de naștere individualizat, care informează echipa despre declanșarea nașterii (spontană/indusă), metoda de inducere, analgezia/anestezia regională, precum și nivelul de monitorizare necesar. În cazul leziunilor de mare risc, nașterea trebuie să aibă loc într-un centru terțiar, cu o echipă de îngrijire multidisciplinară, formată din specialiști. Nașterea naturală este asociată cu o pierdere mai scăzută de sânge și un risc mai redus de infecție, comparativ cu nașterea prin cezariană, care, de asemenea, crește riscul de tromboză venoasă și trombo-embolism⁴⁸. În general, nașterea prin cezariană este rezervată indicațiilor obstetricale. Nu există niciun consens în legătură cu contraindicațiile absolute pentru nașterea naturală, recomandările depinzând de starea mamei la momentul nașterii și de toleranța cardio-pulmonară anticipată a pacientei. Nașterea prin cezariană trebuie luată în considerare la pacientele cărora li se administrează anticoagulant pe cale orală (OAC) și cărora li se declanșează travaliul înainte de termen, la pacientele cu sindromul Marfan și cu un diametru

aortic >45 mm, la pacientele cu disecție de aortă acută sau cronică, precum și la cele cu insuficiență cardiacă acută refractară. Nașterea prin cezariană poate fi luată în considerare în cazul pacientelor cu sindromul Marfan, cu un diametru al aortei de 40-45 mm^{7,49,50} (vezi, de asemenea, Secțiunea 4.3).

În unele centre, nașterea prin cezariană este recomandată femeilor cu stenoza aortică severă (SA) și pentru pacientele cu forme severe de hipertensiune pulmonară (incluzând sindromul Eisenmenger) sau cu insuficiență cardiacă acută^{7,46} (vezi Secțiunile specifice). Nașterea prin cezariană poate fi luată în considerare pentru pacientele cu proteze mecanice valvulare cardiace, pentru a preveni problemele din cazul nașterii naturale planificate. În cazul unor asemenea paciente, o trecere prelungită la heparină/heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) ar putea, într-adevăr, să fie necesară pentru un timp îndelungat înaintea nașterii naturale, în mod special atunci când situația obstetricală este nefavorabilă. Aceasta ar crește riscul maternal (vezi, de asemenea, Secțiunile 5.5 și 5.6).

Monitorizare hemodinamică

Sunt monitorizate presiunea arterială sistemică și frecvența cardiacă a mamei, deoarece anestezia epidurală lombară poate cauza hipotensiune. Puls oximetria și monitorizarea ECG continuă sunt utilizate dacă e necesar. Un cateter Swan-Ganz pentru monitorizare hemodinamică este rar utilizat, dacă este indicat vreodată, din cauza riscului aritmogen, de sângerare și a complicațiilor trombo-embolice, la îndepărtarea acestuia⁵¹.

Anestezie/analgezie

Analgezia epidurală lombară este recomandată adesea, deoarece ea reduce creșterea activității simpatice determinate de durere, reduce imboldul de a împinge și oferă anestezie pentru operație. Analgezia epidurală lombară continuă, cu anestezice sau opioide locale, sau anestezia spinală opioidă continuă pot fi administrate în siguranță. Totuși, anestezia regională poate cauza hipotensiune sistemică și trebuie utilizată cu precauție la pacientele cu leziuni valvulare obstructive. Perfuzia intravenoasă (i.v.) trebuie monitorizată cu atenție⁵².

Travaliu

În travaliu, femeia trebuie așezată într-o poziție decubit-laterală, pentru a atenua impactul hemodinamic al contracțiilor uterine⁵³. Contracțiile uterine trebuie să coboare capul fătului spre perineu, fără împingerea mamei, pentru a evita efectele nedorite ale manevrei Valsalva^{54,55}.

Nașterea poate fi asistată cu forceps jos sau extragere prin aspirare. Nu este recomandată profilaxia antibiotică de rutină. Este recomandată monitorizarea electrocardiografică continuă a pulsului fătului.

Nașterea la femeile pe anticoagulant, cu proteze valvulare

Anticoagulatele orale trebuie schimbate cu HGMM sau heparină nefracționată (HNF) din a 36-a săptămână. Femeile tratate cu HGMM trebuie să fie trecute pe HNF i.v., cu cel puțin 36 de ore înainte de inducerea travaliului sau de nașterea prin cezariană. Administrarea HNF trebuie întreruptă cu 4-6 ore înaintea nașterii planificate și reluată la 4-6 ore după naștere, dacă nu există complicații hemoragice (vezi, de asemenea, Secțiunea 5.5). Poate fi necesară nașterea de urgență, la o pacientă cu o valvă mecanică, căreia i se administrează anticoagulare terapeutică, și în această situație există un risc major de hemoragie maternă severă. Dacă nașterea de urgență este necesară, în timp ce pacienta se află încă sub tratament cu HNF sau HGMM, trebuie luată în considerare protamina. Protamina va inversa numai parțial efectul anticoagulant al HGMM. În cazul unei nașteri urgente, la o pacientă aflată sub tratament cu anticoagulate orale în doză terapeutică, este de preferat nașterea prin cezariană, pentru a reduce riscul de hemoragie intra-craniană la fătul complet anticoagulat. Dacă este necesară nașterea de urgență, trebuie administrată plasmă proaspătă congelată, înainte de nașterea prin cezariană, pentru a obține un raport normalizat internațional (INR) de ≤ 24 . Poate fi, de asemenea, administrată oral vitamina K (0,5-1 mg), dar durează 4-6 ore pentru a influența INR. Dacă mama a fost sub tratament anticoagulat oral la momentul nașterii, nou-născutului anticoagulat i se poate administra plasmă proaspătă congelată și trebuie să primească vitamina K. Fătul poate rămâne anticoagulat timp de 8-10 zile după întreruperea anticoagularii orale la mamă.

Aritmii ventriculare în timpul sarcinii și travaliului

Aritmiile sunt cele mai des întâlnite complicații cardiace din timpul sarcinii, la femeile cu și fără boli cardiace structurale^{12,56,57}. Ele se pot manifesta pentru prima dată în timpul sarcinii, sau sarcina poate exacerba aritmii preexistente⁵⁸⁻⁶⁰. Ghidurile ACC/AHA/ESC din 2006 pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenirea morții subite de cauză cardiacă recomandă ca femeile însărcinate, cu sindrom QT prelungit, care au avut simptome, să beneficieze de terapie continuă cu β -blocant, de-a lungul sarcinii, în timpul

nașterii și post-partum, cu excepția cazului în care există contraindicații precise. Utilizarea de β -blocant în timpul travaliului nu previne contracțiile uterine și nașterea naturală⁶¹.

Îngrijirea post-partum

După îndepărtarea placentei, se administrează oxitocină i.v.lent (< 2 U/min.), care previne hipotensiunea sistemică, pentru a evita riscul de apariție a hemoragiei materne. Analogii de prostaglandină F sunt utili în tratamentul hemoragiei post-partum, cu excepția situației în care nu este de dorit o creștere a presiunii arteriale pulmonare (PAP). Metilergonovina este contraindicată, din cauza riscului ($> 10\%$) de vasoconstricție și hipertensiune^{62,63}. Îngrijirea atentă a picioarelor, ciorapii cu suport elastic, precum și mobilizarea timpurie sunt importante pentru reducerea riscului de tromboembolism. Nașterea este asociată cu modificări hemodinamice importante și schimbări de fluide, în special în primele 12-24 de ore, care pot precipita insuficiența cardiacă la femeile cu boli cardiace structurale. Prin urmare, trebuie continuată monitorizarea hemodinamică pentru cel puțin 24 de ore după naștere⁶⁴.

Alăptarea

Lactația este asociată cu un risc redus de bacteremie, secundară mastitei. La pacientele cu simptome puternice/suferinde, trebuie considerată hrănirea cu biberonul.

2.10 Endocardita infecțioasă

Endocardita infecțioasă din timpul sarcinii este rară, cu o incidență totală estimată de 0,006% (1 la 100.000 de sarcini)⁶⁵ și cu o incidență de 0,5% la pacientele cu boli cardiace valvulare sau congenitale cunoscute⁶⁶. Incidența este mai ridicată în cazul dependentelor de droguri. Pacientele cu riscul cel mai mare de endocardită infecțioasă sunt acelea cu o proteză valvulară sau cu material protetic utilizat pentru reconstrucția valvulară cardiacă, cu un istoric de endocardită infecțioasă anterioară și anumite paciente cu boală cardiacă congenitală.

2.10.1 Profilaxie

Se aplică aceleași măsuri, specificate în ghiduri, ca și pentru pacientele neînsărcinate⁶⁷. Profilaxia endocarditei este acum recomandată numai pacienților cu un risc înalt de dobândire a endocarditei, în timpul procedurilor cu grad ridicat de risc, cum ar fi procedurile dentare. În timpul nașterii, indicația pentru profilaxie a fost controversată și, dată fiind lipsa de dovezi convingătoare asupra faptului că endocardita infecțioasă este

determinată fie de nașterea naturală, fie de cea prin cezariană, nu este recomandată profilaxia cu antibiotice, în timpul nașterii naturale sau prin cezariană^{67,68}.

2.10.2 Diagnosticare și evaluarea riscului

Diagnosticarea endocarditei infecțioase în timpul sarcinii implică aceleași criterii ca la pacientele neîn-sărcinate⁶⁷. În ciuda progresului în diagnosticarea și tratamentul endocarditei infecțioase, morbiditatea și mortalitatea maternă rămân ridicate, fiind raportate la 33% în cadrul unui studiu (în principal, din cauza insuficienței cardiace și complicațiilor trombo-embolice)⁶⁹. Mortalitatea fetală este, de asemenea, ridicată, de 29%. Insuficiența cardiacă, datorată regurgitarii valvulare acute este cea mai des întâlnită complicație, necesitând o intervenție chirurgicală de urgență, atunci când tratamentul medical nu poate stabiliza pacientul⁶⁷. Embolizările cerebrale și periferice reprezintă, de asemenea, complicații frecvente.

2.10.3 Tratament

Endocardita infecțioasă trebuie tratată în același fel ca și la pacienta neîn-sărcinată, gândindu-ne la efectele fetotoxice ale antibioticelor (vezi Secțiunea 11). Dacă este diagnosticată endocardita infecțioasă, antibioticele trebuie administrate pe baza culturii și a rezultatelor de sensibilitate față de antibiotice, precum și a protocoalelor de tratament locale. Antibioticele care pot fi administrate în timpul tuturor trimestrelor de sarcină sunt penicilina, ampicilina, amoxicilina, eritromicina, mezlocilina și cefalosporine⁷⁰. Toate acestea sunt incluse în grupa B a clasificării *Food and Drug Administration* (FDA). Vancomicina, imipenemul, rifampicina și teicoplanina fac toate parte din grupa C, ceea ce înseamnă că nu poate fi exclus riscul, iar raportul risc-beneficiu trebuie evaluat în mod atent. Există un risc definit pentru făt în toate trimestrele sarcinii, în ceea ce privește medicamentele din grupa D (aminoglicozide, quinolone și tetraciline), prin urmare, acestea trebuie utilizate numai în cazul unor indicații vitale⁷¹. Intervenția chirurgicală de protezare valvulară în timpul sarcinii trebuie rezervată cazurilor de insucces al terapiei medicamentoase, ca și în cazul recomandărilor pentru pacientele neîn-sărcinate⁶⁷. Un fătus viabil trebuie născut înaintea intervenției chirurgicale, acolo unde este posibil (vezi Secțiunea 2.8.2).

2.11 Estimarea riscului: contraindicații pentru sarcină

2.11.1 Consiliere pre-sarcină

Riscul sarcinii depinde de patologia cardiacă specifică și de starea clinică a pacientei. Este recomandată

consilierea individuală efectuată de experți. Adolescenților ar trebui să le fie oferite sfaturi referitoare la contracepție, iar problemele legate de sarcină trebuie discutate imediat ce tinerele devin active din punct de vedere sexual. Se impune realizarea unei evaluări a riscului, înainte de sarcină, iar medicamentele trebuie verificate, astfel încât cele care sunt contraindicate în timpul sarcinii să fie oprite sau schimbate cu medicamente similare, acolo unde este posibil (vezi Secțiunea 11.2, **Tabelul 21**). Planul de urmărire trebuie discutat cu pacienta și, dacă este posibil, cu partenerul ei. Femeile cu o patologie cardiacă importantă ar trebui urmărite în echipă, de către un obstetrician și un cardiolog cu experiență în tratamentul pacientelor însărcinate și cu boală cardiacă, din fază incipientă. Pacientele cu risc înalt ar trebui supravegheate de o echipă multidisciplinară experimentată, în cadrul unui centru specializat. Toate femeile cu boli cardiace ar trebui evaluate cel puțin o dată înainte de sarcină și în timpul sarcinii, și ar trebui recomandată nașterea în spital.

2.11.2 Evaluarea riscului: estimarea riscului matern și fetal

Există câteva abordări disponibile, pentru estimarea riscului de complicații cardiovasculare materne. Riscul specific bolii poate fi evaluat, și este descris în acest ghid în cadrul secțiunilor specifice fiecărei boli. În general, riscul complicațiilor crește odată cu amplificarea complexității bolii^{56,72}.

Tabelul 4. Predictorii ai evenimentelor cardiovasculare materne și scorul de risc din studiul CARPREG¹²

Eveniment cardiac anterior (insuficiență cardiacă, atac ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral înainte de sarcină sau aritmie).
Clasa funcțională NYHA bazală >II sau cianoză.
Obstrucție cardiacă stângă (aria valvei mitrale <2 cm ² , aria valvei aortice <1,5 cm ² , gradient maxim în tractul de eiecție VS >30 mmHg, la ecocardiografie).
Funcție sistolică a ventriculului sistemic redusă (fracție de eiecție <40%).

Tabelul 5. Predictorii ai evenimentelor cardiovasculare materne identificate în bolile cardiace congenitale în studiile ZAHARA și Khairy

Predictori ZAHARA⁵⁷
Istoric de evenimente aritmice.
Clasa funcțională NYHA bazală >II.
Obstrucție cardiacă stângă (gradient maxim la aortă >50 mmHg).
Proteză valvulară mecanică.
Regurgitare moderată/severă la nivelul valvei atrioventriculare (posibil legată de disfuncția ventriculară).
Regurgitare moderată/severă la nivelul valvei atrioventriculare sub-pulmonare (posibil legată de disfuncția ventriculară).
Utilizarea unei medicații cardiace pre-sarcină.
Boala cardiacă cianogenă corectată sau necorectată.
Predictori Khairy⁷⁶
Istoric de fumat.
Funcție a ventriculului sub-pulmonar redusă și/sau regurgitare pulmonară severă.
NYHA = New York Heart Association.

Scor risc CARPREG: pentru fiecare predictor CARPREG prezent este acordat un punct. Estimarea riscului de complicații materne cardiovasculare.

0 puncte 5%; 1 punct 27%; > 1 punct 75%

VS = ventriculul stâng; NYHA = New York Heart Association.

Studiile referitoare la o afecțiune specifică sunt în general retrospective și cu un număr prea mic de cazuri pentru a identifica predictorii ai unui prognostic negativ. Prin urmare, estimarea riscului poate fi perfecționată, prin luarea în considerare a indicatorilor de predicție care au fost identificați în cadrul studiilor care au inclus populații mai mari, cu diverse boli. Pe baza acestor indicatori de predicție au fost dezvoltate câteva scoruri de risc, dintre care scorul CARPREG este cel mai cunoscut și cel mai larg utilizat. Acest scor de risc a fost validat în cadrul câtorva studii și pare valoros pentru

Clasa de risc	Riscul sarcinii după afecțiunea medicală
I	Fără un risc crescut identificat sau fără/creștere ușoară a morbidității.
II	Creștere ușoară a mortalității materne sau creștere moderată a morbidității.
III	Creștere semnificativă a riscului mortalității materne sau morbiditate severă. Sfatul unui specialist este necesar. Dacă se continuă sarcina, este necesară monitorizare intensivă cardiologică și obstetricală pe timpul sarcinii, nașterii și postpartum.
IV	Risc extrem de mortalitate maternă sau morbiditate severă; sarcina este contraindicată. Dacă sarcina apare, întreruperea sarcinii trebuie pusă în discuție. Dacă sarcina continuă, se aplică măsurile de la clasa a III-a.

Modificat după Thorne et al.²
OMS = Organizația Mondială a Sănătății

predicția riscului matern, deși poate determina supraestimare^{57,73}. Scorul de risc CARPREG este descris în **Tabelul 4**. La femeile cu boli cardiace congenitale, scorul de risc CARPREG¹² poate fi asociat, de asemenea, cu un risc mai mare de evenimente cardiovasculare tardive, post-sarcină⁷⁴. Indicatorii de predicție din studiul

Tabelul 7. Clasificarea OMS modificată a riscului cardiovascular matern: aplicare

Condiții medicale ce corespund riscului OMS I
<ul style="list-style-type: none"> Necomplăcută, mică sau ușoară <ul style="list-style-type: none"> stenoză pulmonară persistență de canal arterial prolaps de valvă mitrală Leziuni simple corectate cu succes (defect septal atrial sau ventricular, persistență de canal arterial, drenaj venos pulmonar aberant) Extrasistole atriale sau ventriculare, izolate
Condiții medicale ce corespund riscului OMS II sau III
OMS II (dacă pacienta este bine și fără complicații)
<ul style="list-style-type: none"> Defect septal atrial sau ventricular neoperat Tetralogie Fallot corectată Majoritatea aritmiilor
OMS II-III (în funcție de pacientă)
<ul style="list-style-type: none"> Insuficiență ventriculară stângă ușoară Cardiomiopatie hipertrofică Boală valvulară ce nu corespunde OMS I sau IV Sindrom Marfan fără dilatare aortică Aorta <45 mm în boala aortică asociată cu valvă aortică bicuspidă Coarctăție corectată
OMS III
<ul style="list-style-type: none"> Valvă mecanică Ventricul drept sistemic Circulație Fontan Boli cardiace cianogene (necorectate) Alte boli cardiace complexe Dilatare aortică de 40-45 mm în sindromul Marfan Dilatare aortică de 45-50 mm în boli aortice, asociate cu valvă aortică bicuspidă
Condiții medicale ce corespund riscului OMS IV (sarcină contraindicată)
<ul style="list-style-type: none"> Hipertensiune arterială pulmonară de orice cauză Disfuncție severă a ventriculului sistemic (FEVS <30%, NYHA III- IV) Cardiomiopatie peripartum anterioară cu disfuncție reziduală a ventriculului stâng Stenoză mitrală severă, stenoză aortică simptomatică severă Sindrom Marfan cu aorta dilatăată >45 mm Dilatare aortică >50 mm în insuficiența aortică, cu valvă aortică bicuspidă Coarctăție severă nativă
<p>Adaptat din Thorne et al.²³ FEVS = fracție de ejecție a ventriculului stâng NYHA = New York Heart Association; OMS = Organizația Mondială a Sănătății.</p>

ZAHARA⁵⁷ (**Tabelul 5**) nu au fost încă validați în alte studii. Trebuie notat faptul că indicatorii de predicție și scorurile de risc din studiile CARPREG și ZAHARA sunt dependente în mare măsură de populație. Factori importanți de risc, cum sunt hipertensiunea arterială pulmonară și dilatarea aortei, nu au fost identificați, deoarece au fost sub-reprezențați în cadrul acestor studii. Studiul CARPREG a inclus bolile cardiace dobândite și congenitale, în timp ce studiul ZAHARA a investigat numai o populație cu patologie cardiacă congenitală.

Grupul de Lucru recomandă ca evaluarea riscului matern să fie efectuată în conformitate cu clasificarea riscului modificată a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS)⁷². Clasificarea riscului integrează toți factorii de risc cardiovascular materni cunoscuți, incluzând bolile cardiace de bază și orice altă co-morbiditate. Aceasta include contraindicații pentru sarcină care nu sunt incluse în scorurile de risc CARPREG și ZAHARA. Principiile generale ale acestei clasificări sunt reprezentate în **Tabelul 6**. O aplicație practică este oferită în **Tabelul 7**. La femeile din clasa OMS I, riscul este foarte redus, iar urmărirea cardiologică în timpul sarcinii poate fi limitată la una sau două vizite. La cele din clasa OMS II, riscul este redus sau moderat, putând fi recomandată urmărirea în fiecare trimestru. Pentru femeile din clasa OMS III, există un risc înalt de complicații, fiind recomandat controlul cardiologic și obstetrical frecvent în timpul sarcinii (lunar sau bilunar). Femeile din clasa OMS IV trebuie sfătuite împotriva sarcinii dar, dacă rămân gravide și nu vor lua în considerare întreruperea sarcinii, va fi necesară urmărirea lunară sau bilunară.

Complicațiile neonatale apar la 20-28% dintre pacientele cu boli cardiace^{12,56,57,75,76}, cu o mortalitate neonatală între 1% și 4%^{12,56,57}. Evenimentele materne și neonatale sunt strâns corelate⁵⁷. Predictorii complicațiilor neonatale sunt enumerați în **Tabelul 8**.

Tabelul 8. Predictorii maternali de evenimente neonatale la femeile cu boli cardiace
1. Clasă NYHA bazală >II sau cianoză ¹²
2. Obstrucție la nivelul cordului stâng al mamei ^{12,76}
3. Fumat în timpul sarcinii ^{12,57}
4. Sarcină multiplă ^{12,57}
5. Utilizare de anticoagulante orale în timpul sarcinii ¹²
6. Proteză valvulară mecanică ⁵⁷
Modificat din Siu et al. ¹² (investigatori CARPREG); Khairy et al. ⁷⁶ ; Drenthen/Pieper et al. ⁵⁷ (investigatori ZAHARA) NYHA = New York Heart Association.

2.12 Metode de contracepție, de întrerupere a sarcinii și fertilizarea in vitro

2.12.1 Metode de contracepție

Metodele contraceptive includ anticoncepționale hormonale combinate (estrogen/progesteron), metode

pe bază de progesteron exclusiv, dispozitive intrauterine și contracepția de urgență. Utilizarea lor trebuie să fie echilibrată împotriva riscului de sarcină.

În 2010, Centrele pentru Controlul Afecțiunilor (CDC) au modificat sugestiile OMS pentru criteriile medicale de eligibilitate pentru utilizarea contraceptivelor la femeile cu boli cardiovasculare.[<http://www.cdc.gov/Mmwr/preview/mmwrhtml/rr59e0528a13.htm>]. Injecțiile lunare cu medroxiprogesteron acetat sunt nepotrivite pentru pacientele cu insuficiență cardiacă, din cauza tendinței de retenție a fluidelor. Contraceptivele orale în doză redusă conținând 20 μg de etil-estradiol sunt sigure pentru femeile cu un potențial trombogenic redus, dar nu pentru femeile cu patologie valvulară complexă^{77,78}.

Pe lângă metodele de barieră (prezervativul), dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel este cel mai sigur și cel mai eficient contraceptiv care poate fi utilizat la femeile cu boli cardiace congenitale cianogene și patologie vasculară pulmonară. Acesta reduce pierderea de sânge la menstruație cu 40-50% și induce amenoreea la un procent semnificativ de utilizatori⁷⁹. Trebuie reținut faptul că aproximativ 5% dintre paciente dezvoltă reacții vasovagale la momentul implantului, prin urmare, pentru acelea cu patologie cardiacă complexă (de exemplu, Fontan, Eisenmenger), implanturile intrauterine sunt indicate doar când tabletele pe bază numai de progesteron sau implanturile cutanate s-au dovedit inacceptabile și, dacă sunt utilizate, trebuie implantate numai într-un mediu spitalicesc. Un dispozitiv intrauterin din cupru este acceptat la femeile non-cianotice sau ușor cianotice. Profilaxia antibiotică nu este recomandată la momentul introducerii sau îndepărtării, din moment ce nu crește riscul de infecție pelviană. Dacă apare sângerarea abundentă la momentul menstruației, dispozitivul trebuie îndepărtat. Este contraindicat la femeile cianotice, cu niveluri ale hematocritului >55%, deoarece tulburările hemostatice intrinseci cresc riscul de sângerare menstruală abundentă.

2.12.2 Sterilizarea

Ligaturarea trompelor este realizată de obicei în siguranță, chiar și la femeile cu un risc relativ înalt. Din cauza anesteziei asociate și a inflației abdomenului, nu este, totuși, lipsită de risc la pacientele cu hipertensiune arterială pulmonară, cianoză și circulație Fontan. Riscul poate fi mai redus prin folosirea tehnicilor histeroscopice minim invazive, cum ar fi dispozitivul Essure. Sterilizarea histeroscopică este efectuată prin introducerea unei micro-insertii metalice sau a unei matrice polimerice în porțiunea interstițială a fiecărei trompe

uterine. La trei luni după instalare, sunt confirmate așezarea corectă a dispozitivului și ocluzia bilaterală a trompelor prin imagistică pelviană. Avantajele sterilizării histeroscopice includ capacitatea de a efectua procedura în ambulatoriu și fără o incizie. Un dezavantaj îl reprezintă perioada de așteptare de 3 luni, până când ocluzia trompelor este confirmată⁸⁰. Vasectomia pentru partenerul masculin reprezintă o altă opțiune eficientă, dar prognosticul pe termen lung al partenerului femeii trebuie luat în considerare, deoarece partenerul masculin poate să trăiască mai mulți ani decât ea. Dată fiind lipsa de date publicate despre contracepție în cazul insuficienței cardiace, sfaturile trebuie oferite de către medici sau ginecologi cu pregătire corespunzătoare.

2.12.3 Metode pentru întreruperea sarcinii

Întreruperea sarcinii trebuie discutată cu femeile a căror gestație reprezintă un risc major pentru mamă sau făt. Primul trimestru este cel mai sigur moment pentru întreruperea electivă a sarcinii, care trebuie efectuată în spital, mai degrabă decât în ambulator, astfel încât să fie disponibile toate serviciile de urgență. Metoda, inclusiv necesitatea anesteziei, trebuie luată în considerare pe bază individuală. Pacientele cu risc înalt trebuie tratate într-un centru cu experiență, cu secție de chirurgie cardiacă. Profilaxia endocarditei nu este recomandată cu fermitate de către cardiologi⁸¹, dar tratamentul ar trebui individualizat. Ginecologii recomandă de obicei profilaxia cu antibiotice pentru a preveni endometrita post-avort, care apare la 5-20% dintre femeile care nu iau antibiotice^{82,83}.

Dilatarea și evacuarea sunt cele mai sigure proceduri atât în primul cât și în al doilea trimestru al sarcinii. Dacă evacuarea chirurgicală nu este posibilă în al doilea trimestru, prostaglandinele E1 sau E2, sau misoprostol, o prostaglandină sintetică asemănătoare din punct de vedere structural cu prostaglandina E1, pot fi administrate pentru a stimula evacuarea uterului⁸⁴. Aceste medicamente sunt absorbite în circulația sistemică și pot scădea rezistența vasculară sistemică și tensiunea arterială, crescând de asemenea frecvența cardiacă, efecte care sunt mai importante pentru E2 decât pentru E1.

Până în săptămâna a șaptea de gestație, mifepriston este o alternativă la chirurgie. În timpul administrării prostaglandinelor E, este necesară monitorizarea saturației arteriale în oxigen cu ajutorul puls-oximetrului și administrarea norepinefrinei în perfuzie, la o doză care să mențină presiunea arterială diastolică ce reflectă rezistența vasculară sistemică. Prostaglandinele F ar trebui evitate datorită creșterii semnificative a presiunii

din artera pulmonară și scăderii perfuziei coronariene⁸⁵.

Avortul prin administrarea de substanțe saline ar trebui evitat deoarece absorbția salină poate determina expansiunea volumului intravascular, insuficiență cardiacă și tulburări de coagulare.

2.12.4 Fertilizarea *in vitro*

Fertilizarea *in vitro* poate fi luată în considerare atunci când riscul procedurii în sine, inclusiv a stimulării hormonale și a sarcinii sunt scăzute. Fertilizarea *in vitro* se poate complica cu tromboembolism, atunci când nivelul ridicat de estradiol poate precipita statusul protrombotic⁸⁶.

2.13 Recomandări generale

Tabelul 6. Recomandări generale		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Evaluarea riscului și consilierea anterioară sarcinii este indicată la toate femeile cunoscute sau la cele la care se suspectează boli cardiovasculare sau aortice congenitale sau dobândite.	I	C
Evaluarea riscului trebuie realizată la toate femeile cu boli cardiace de vârstă fertilă și după concepție.	I	C
Pacientele cu risc înalt trebuie tratate în centre specializate de o echipă multidisciplinară.	I	C
Consilierea genetică trebuie oferită femeilor cu boli cardiace congenitale sau aritmii congenitale, cardiomiopatii, boli aortice sau malformații genetice asociate cu BCV.	I	C
Ecocardiografia trebuie realizată la orice gravidă cu semne și simptome cardiovasculare nou apărute sau ce nu pot fi explicate.	I	C
Anterior operației cardiace, o cură completă de corticosteroizi trebuie administrată mamei când este posibil.	I	C
Pentru profilaxia endocarditei infecțioase în sarcină trebuie folosite aceleași măsuri ca în afara sarcinii.	I	C
Nașterea vaginală este recomandată ca primă alegere pentru majoritatea pacientelor.	I	C
IRM (fără gadolinum) este o alternativă la pacientele la care ecocardiografia este insuficientă.	IIa	C
La pacientele cu hipertensiune severă, nașterea vaginală cu anestezie epidurală și nașterea instrumentală trebuie avute în vedere.	IIa	C
Când vârsta gestațională este de cel puțin 28 de săptămâni, nașterea prematură înaintea operației cardiace trebuie luată în considerare.	IIa	C
Operația de cezariană trebuie avută în vedere pentru indicații obstetricale sau pentru dilatarea aortei ascendente >45 mm, stenoză aortică severă, naștere prematură și anticoagulare orală, sindrom Eisenmenger sau insuficiență cardiacă severă.	IIa	C
Operația de cezariană trebuie avută în vedere în sindromul Marfan cu un diametru aortic de 40-45mm.	IIb	C
Radiografia toracică cu protecția fătului poate fi realizată dacă alte metode de investigare a dispneei nu au avut succes.	IIb	C
Cateterizarea cardiacă are indicații foarte stricte și se realizează în timp limitat și cu protecția fătului.	IIb	C
CT și studiile electrofiziologice, cu protecția fătului, pot fi avute în vedere la anumite pacienți pentru afecțiuni vitale.	IIb	C
Operația de bypass sau chirurgia valvulară poate fi avută în vedere când terapia conservativă și medicală nu au dat rezultate, în situații cu risc vital pentru mamă și în care tratamentul percutan nu se poate realiza.	IIb	C
Terapia antibiotică profilactică în timpul nașterii nu este recomandată.	III	C

a = clasa de recomandare; b = nivelul de evidență

CT = computer tomograf; BCV = boli cardiovasculare; IRM = imagistică prin rezonanță magnetică

3. BOLILE CARDIACE CONGENITALE ȘI HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

Multe femei cu boală cardiacă congenitală tolerează bine sarcina. Riscul sarcinii depinde atât de boala cardiacă de bază, cât și de factori adiționali precum funcția ventriculară și valvulară, clasa funcțională și prezența cianozei. Rata sarcinilor pierdute este mai mare în bolile cardiace complexe (**Figura 1**)⁵⁶. Complicațiile cardiace materne sunt prezente în 12% din sarcinile duse la termen și, din nou, frecvența crește pe măsură ce se amplifică și complexitatea bolii. Pacientele care prezintă complicații pe parcursul sarcinii pot prezenta de asemenea, un risc mai mare de evenimente cardiace tardive, după sarcină⁷⁴. Complicațiile fetale, inclusiv mortalitatea fetală (4%) sunt mai frecvente decât în rândul populației generale.

Diagnostic

De obicei, bolile cardiace congenitale sunt cunoscute și diagnosticate înainte de sarcină. Evaluarea pre-concepție, incluzând istoricul medical, ecocardiografia și testarea capacității de efort le sunt indicate tuturor pacientelor, cu teste diagnostice suplimentare recomandate în funcție de particularitățile individuale. Statusul funcțional anterior sarcinii și istoricul evenimentelor cardiace anterioare au o valoare prognostică particulară

(vezi **Tabelele 4 și 5**). De asemenea, dozarea peptidului natriuretic tip B (BNP)/pro-peptidului natriuretic tip B N-terminal (NT-pro-BNP) poate fi utilă în stratificarea riscului. Un test de efort anterior sarcinii în care este atinsă o capacitate de efort <70% din valoarea prezisă, cu o scădere a presiunii arteriale, sau o scădere a saturației oxigenului, permite identificarea unor femei la risc pentru dezvoltarea simptomelor, sau a complicațiilor, pe perioada sarcinii. Procedurile diagnostice care pot fi utilizate pe perioada sarcinii sunt enumerate în secțiunea 2.621. Pentru evaluarea ulterioară a riscului, vezi Secțiunea 2.11.

3.1 Afecțiunile cu risc matern crescut (Organizația Mondială a Sănătății (III-IV; vezi și Secțiunea 2.11)

Pacientele cu clasă NYHA III/IV sau cu scăderea marcată a funcției ventriculului sistemic prezintă risc crescut pe perioada sarcinii, împreună cu alte condiții specifice discutate mai jos. În plus, anumite condiții specifice prezintă un risc crescut mai ales pe perioada sarcinii.

3.1.1 Hipertensiunea pulmonară

Riscul matern

Hipertensiunea pulmonară cuprinde un grup de boli cu fiziopatologii diferite, printre care hipertensiunea arterială pulmonară, hipertensiunea pulmonară din bolile cordului stâng, hipertensiunea pulmonară core-

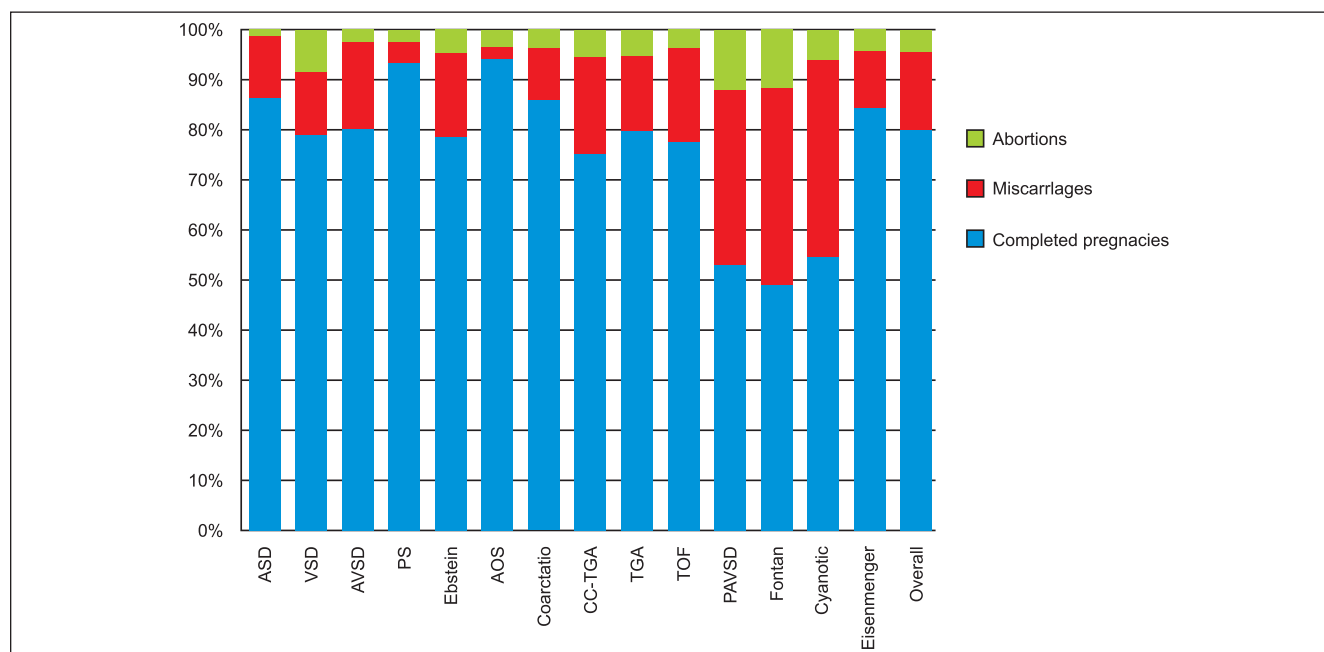


Figura 1. Distribuția pierderilor de sarcină, a sarcinilor duse la termen (> 20 de săptămâni de durată a sarcinii) și a avorturilor electiv pentru fiecare boală cardiacă congenitală separat și în total. ASD = defect septal atrial; AVSD = defect septal atrioventricular; AOS = stenoză aortică; CC-TGA = transpoziție corectată de vase mari; CHD = boală cardiacă congenitală; Coarctation = coarctăție de aortă; Ebstein = anomalie Ebstein; Eisenmenger = sindrom Eisenmenger; Fontan = pacienți după reparație Fontan; PAVSD = atrezie pulmonară cu defect septal ventricular; PS = stenoză valvulară pulmonară; TGA = transpoziție completă de vase mari; TOF = tetralogie Fallot; VSD = defect septal ventricular.

lată cu bolile pulmonare și/sau hipoxia, hipertensiunea pulmonară cronică trombo-embolică și hipertensiunea pulmonară cu mecanism neclar sau multifactorial. Hipertensiunea arterială pulmonară include formele idiopatice și ereditare, precum și hipertensiunea pulmonară asociată cu bolile cardiace congenitale, cu sau fără intervenție chirurgicală de corecție anterioară⁸⁷. O presiune arterială pulmonară medie (PAPm) ≥ 25 mmHg în repaus este un indicator al hipertensiunii pulmonare⁸⁷. La pacientele cu hipertensiune arterială pulmonară severă și sindrom Eisenmenger este raportat un risc crescut de mortalitate maternă (30-50% în seriile mai vechi și 17-33% în studiile mai recente)^{87,88}. Decesul matern survine în ultimul trimestru de sarcină și în primele luni după naștere din cauza crizelor hipertensive pulmonare, trombozei pulmonare, sau insuficienței cardiace drepte refractare. Aceasta survine chiar și la pacientele cu dizabilități mici sau chiar fără dizabilități înainte sau pe perioada sarcinii. Factorii de risc pentru mortalitatea maternă sunt: spitalizarea tardivă, severitatea hipertensiunii pulmonare și anestezia generală⁸⁷. Cel mai probabil, riscul crește în paralel cu severitatea hipertensiunii pulmonare. Totuși, chiar și formele cu severitate moderată ale bolii vasculare pulmonare se pot agrava pe perioada sarcinii, ca rezultat al scăderii rezistenței vasculare sistemice și a suprasarcinii ventriculului drept, fără a se cunoaște valorile limită. Nu se știe exact dacă riscul este de asemenea crescut la pacientele cu boli congenitale, după închiderea cu succes a șuntului și cu presiuni pulmonare ușor crescute (ex: după închiderea defectului septal atrial, cu o presiune medie de 30 mmHg), dar aceste riscuri sunt probabil mai mici și sarcina poate fi avută în vedere, după evaluarea atentă a riscului, pe baza tuturor metodelor de diagnostic disponibile într-un centru specializat⁸⁹.

Riscul obstetrical și fetal

Ratele de supraviețuire neonatală sunt raportate între 87-89%⁸⁷.

Management

Urmărirea

Dacă sarcina survine, posibilitatea întreruperii ei trebuie oferită pacientelor. Având în vedere riscurile pe care le implică anestezia, întreruperea sarcinii trebuie efectuată într-un centru terțiar, cu experiență în managementul pacienților cu hipertensiune pulmonară arterială. Dacă pacienta dorește să continue sarcina, aceasta trebuie îndrumată spre un centru cu experiență în HTP arterială, cu toate opțiunile terapeutice disponibili

le⁶⁸. Trebuie depuse toate eforturile pentru menținerea volumului circulant și evitarea hipotensiunii sistemice, hipoxiei și acidozei, care pot precipita insuficiența cardiacă refractară. Pacientele trebuie să primească aport suplimentar de oxigen, în caz de hipoxemie. Prostaclicina i.v. sau iloprost sub formă de aerosoli au fost utilizați ocazional în perioada antenatală și peripartum pentru a ameliora condițiile hemodinamice în timpul nașterii⁹⁰. În cazul pacientelor care se află pe tratament specific pentru hipertensiune pulmonară arterială anterior sarcinii, se poate lua în considerare continuarea acestei terapii, după informarea prealabilă asupra efectelor teratogene ale unor medicamente precum bosentanul. Monitorizarea hemodinamică cu cateter Swan-Ganz se poate asocia cu complicații serioase, precum ruptura de arteră pulmonară, în timp ce utilitatea sa nu a fost demonstrată; de aceea, se recomandă rar, sau chiar niciodată.

Tratamentul medical

În cazul pacientelor la care există indicație de terapie anticoagulantă stabilită anterior sarcinii, anticoagularea ar trebui menținută și pe durata sarcinii⁸⁹. În hipertensiunea pulmonară arterială asociată cu șunturi cardiace congenitale, în absența hemoptiziei semnificative, tratamentul anticoagulant ar trebui luat în considerare la pacienții cu tromboză arterială pulmonară sau semne de insuficiență cardiacă. În hipertensiunea pulmonară arterială asociată cu boli ale țesutului conjunctiv, tratamentul anticoagulant ar trebui avut în vedere pe considerente individuale. În hipertensiunea pulmonară arterială asociată cu hipertensiune portală, anticoagularea nu este recomandată pacientelor cu risc crescut de sângerare.

Pe perioada sarcinii, tipul tratamentului anticoagulant (HNF vs. HGMM) trebuie ales pe considerente individuale. Nu sunt disponibile studii randomizate care să compare eficacitatea diferitelor tipuri de heparină și nici studii referitoare la riscul asociat cu înlocuirea tratamentului cu anticoagulante orale, fie cu heparină nefracționată, fie cu heparine cu greutate moleculară mică, pe perioada sarcinii. Trebuie realizată o evaluare a riscului în funcție de tipul de anticoagulant ales. Din cauza riscului crescut de sângerare la aceste paciente, administrarea subcutană a HGMM sau a HNF este de preferat în comparație cu anticoagularea orală pe perioada sarcinii. Trebuie reținut faptul că pot apărea interacțiuni medicamentoase semnificative cu terapia HTP-specifică și este necesară monitorizarea cu atenție a anticoagularii (monitorizare INR pentru anticoagu-

lante orale, monitorizarea timpului parțial de trombo-plastină activat-aPTT în caz de HNF; nivelele anti-Xa în caz de HGMM).

Nașterea

Tipul de naștere trebuie individualizat. Nașterea prin operație cezariană planificată sau nașterea pe cale vaginală sunt de preferat, comparativ cu nașterea prin operație cezariană de urgență.

3.1.2. Pacientele cu sindrom Eisenmenger

Riscul matern

Pacientele cu Sindrom Eisenmenger necesită atenție specială, din cauza asocierii hipertensiunii pulmonare cu cianoză secundară șuntului dreapta-stânga. Vasodilatația sistemică crește șuntul dreapta-stânga și scade fluxul pulmonar, ducând la accentuarea cianozei și eventual la un sindrom de debit cardiac scăzut. Datele din literatură raportează o mortalitate maternă crescută de 20-50%, ce survine cel mai frecvent în perioada peri- sau post-partum⁹¹.

Riscul obstetrical și fetal

Cianoza determină creșterea semnificativă a riscului fetal, cu probabilitate redusă de a da naștere unui făt viu (<12%), dacă saturația oxigenului este <85%.

Management

Urmărirea

Dacă sarcina survine, posibilitatea întreruperii ei trebuie oferită pacienților; totuși și întreruperea sarcinii comportă un risc⁶⁸. Dacă pacienta dorește să continue sarcina, aceasta trebuie urmărită într-un centru specializat. Repausul la pat poate fi benefic. Tromboembolismul reprezintă un risc major la pacientele cianotice, motiv pentru care pacientele ar trebui să facă profilaxia acestei afecțiuni, după evaluare hematologică și investigarea hemostazei. Terapia anticoagulantă trebuie utilizată cu precauție, pacientele cu Eisenmenger fiind predispuse la hemoptizii și trombocitopenie. Riscurile și beneficiile anticoagulării trebuie cântărite cu atenție și decizia individualizată în fiecare situație. La pacientele cu insuficiență cardiacă, diureticele trebuie utilizate judicios și în doza cea mai mică, eficientă terapeutic, pentru a evita hemoconcentrația și depleția volumului intravascular. Microcitoza și deficitul de fier sunt frecvente și trebuie tratate cu suplimente de fier orale sau i.v., evitând un efect de rebound. Sunt indicate reevaluări clinice frecvente, cu măsurarea saturației oxigenului și hemoleucogramă completă.

Nașterea

Dacă starea mamei sau a fătului se deteriorează, trebuie planificată o naștere prematură prin operație cezariană. Având în vedere riscul pe care îl presupune anestezia, aceasta trebuie realizată într-un centru terțiar, cu experiență în managementul unor astfel de paciente. La celelalte, internarea temporară, nașterea electivă planificată și anestezia regională incrementală pot ameliora prognosticul matern⁶⁸.

3.1.3. Bolile cardiace cianogene fără hipertensiune pulmonară

Riscul matern

Bolile congenitale cardiace cianogene sunt în general corectate înainte de sarcină, dar unele cazuri inoperabile, sau cu operații paleative pot ajunge la vârsta fertilă. Complicațiile materne (insuficiența cardiacă, tromboza sistemică sau pulmonară, aritmiile supraventriculare, endocardita infecțioasă) survin la 30% din pacientele cianotice însărcinate. Dacă saturația oxigenului în repaus este <85%, riscul mortalității materno-fetale este substanțial și sarcina este contraindicată. Dacă saturația oxigenului în repaus este de 85-90%, se recomandă măsurarea ei în timpul efortului. Dacă saturația scade semnificativ și precoce, pacientele trebuie atenționate că sarcina presupune un prognostic prost.

Riscul obstetrical și fetal

Gradul hipoxemiei materne este cel mai important predictor pentru evoluția fătului. Cu o saturație a sângelui matern peste 90% măsurată în condiții de repaus, prognosticul fetal este bun (<10% mortalitate fetală). Dacă totuși, saturația în oxigen a sângelui matern este sub 85%, șansa unui făt născut viu este de 12%, motiv pentru care sarcina ar trebui descurajată⁹¹.

Management

Urmărire

Pe perioada sarcinii se recomandă restricționarea activității fizice și aportul suplimentar de oxigen (cu monitorizarea saturației în oxigen). Din cauza riscului crescut de embolii paradoxale, combaterea stazei venoase prin purtarea de ciorapi elastici și evitarea ortostatismului sunt importante. În cazul repausului prelungit la pat, se ia în discuție administrarea profilactică de heparină. Hematocritul și hemoglobina nu reprezintă indicatori fideli ai hipoxemiei. Tromboembolismul reprezintă un risc major pentru pacienții cianotici, de aceea pacienții trebuie consiliați pentru profilaxie după evaluarea hematologică și investigarea hemostazei.

Terapia medicală

Tromboprofilaxia cu HGMM trebuie luată în considerare, dacă hemostaza este normală. Diureticele și terapia cu fier sunt indicate și manageriate în mod similar ca în cazul pacientelor cu sindrom Eisenmenger.

Nașterea

Nașterea pe cale vaginală este recomandată în majoritatea cazurilor. Dacă apare deteriorarea condiției materne sau fetale, se impune planificarea unei operații cezariene timpurii. Având în vedere riscurile anesteziei, aceasta trebuie realizată într-un centru terțiar cu experiență în managementul acestor paciente. La altele, internarea temporară, nașterea electivă planificată și anestezia regională incrementală pot ameliora prognosticul matern⁶⁸.

3.1.4 Obstrucția severă a tractului de ejecție a ventriculului stâng

Obstrucția severă a tractului de ejecție a ventriculului stâng (LVOTO) constituie o contraindicație pentru sarcină și trebuie tratată anterior sarcinii, sau, femeile trebuie consiliate să evite sarcina. Poate fi valvulară, supralvalvulară sau cauzată de o stenoză aortică subvalvulară – membranoasă, discretă sau tipul tunelar. Managementul stenozei supralvalvulare și subvalvulare este descris doar în prezentări de cazuri din sarcină și este probabil similar cu managementul pacientelor cu stenoză valvulară, deși valvulotomia cu balon nu constituie o opțiune terapeutică⁹². Managementul sarcinii în stenoza aortică (severă) este descris în secțiunea bolilor cardiace valvulare (Secțiunea 5).

3.2 Afecțiunile cu risc matern scăzut și moderat (Organizația Mondială a Sănătății I, II și III; vezi și Tabelele 6 și 7)

La pacientele care au suferit anterior intervenției chirurgicale de corecție de succes, fără implantare de valvă mecanică, sarcina este frecvent bine tolerată, dacă toleranța la efort este bună, funcția ventriculară normală și statusul funcțional sunt bune. Deși pacientele trebuie informate cu privire la riscul adițional (adesea mic), sarcina nu trebuie descurajată. Pacientele trebuie evaluate până la sfârșitul primului trimestru și stabilit un plan de urmărire cu definirea intervalelor de timp și a investigațiilor necesare (precum ecocardiografia). Planul de urmărire trebuie individualizat ținând cont de complexitatea bolii cardiace și de statusul clinic al pacientei. Unele afecțiuni congenitale se pot agrava pe perioada sarcinii, de aceea datele programate pentru

reevaluare trebuie să fie flexibile. Nașterea pe cale vaginală poate fi planificată în majoritatea cazurilor^{3,93,94}.

3.3 Boli cardiace congenitale specifice

3.3.1 Defectul septal atrial

Riscul matern

Sarcina este bine tolerată de majoritatea femeilor cu DSA. Singura contraindicație o constituie prezența HTP sau a Sindromului Eisenmenger (vezi secțiunile 3.2.1 și 3.2.2)⁹⁵. Închiderea unui DSA semnificativ hemodinamic trebuie realizată înaintea sarcinii. Complicațiile tromboembolice au fost descrise în până la 5% din cazuri⁹⁶. Aritmiile survin mai frecvent decât la femeile sănătoase, în special dacă DSA este necorectat sau închis la o vârstă mai avansată și femeia însărcinată are >30 de ani^{95,96}.

Riscul obstetrical și fetal

La pacientele cu DSA necorectat există un risc mai mare de pre-eclampsie și făt mic pentru vârsta gestațională. În DSA corectat nu există riscuri suplimentare.

Management

De obicei, pe parcursul sarcinii, două evaluări sunt suficiente. Pentru DSA tip ostium secundum, închiderea intervențională cu device, poate fi realizată în timpul sarcinii, dar se indică doar în cazul în care există o deteriorare a stării mamei (cu ghidare ecocardiografică transesofagiană sau intracardiacă). Nu se indică închiderea unui DSA mic sau a unui foramen ovale patent, în scopul prevenirii emboliilor paradoxale. Din cauza riscului crescut de embolii paradoxale la pacientele cu șunt rezidual, este importantă prevenirea stazei venoase (utilizarea de ciorapi elastici și evitarea ortostatismului), precum și mobilizarea precoce după naștere. În cazul repausului prelungit la pat, administrarea profilactică de heparină ar trebui avută în vedere⁹⁷. Este importantă îngrijirea minuțioasă, cu eliminarea bulelor de aer din căile de abord i.v., care ar putea duce la embolizare sistemică, datorită șuntului dreapta-stânga, în timpul travaliului.

Nașterea spontană, pe cale vaginală este indicată în majoritatea situațiilor.

3.3.2 Defectul septal ventricular

Riscul matern

Defectul septal interventricular (DSV) mare cu hipertensiune pulmonară (vezi situațiile de risc matern crescut - Secțiunea 3.1). DSV mic, perimembranos (fără dilatarea cavităților stângi) are un risc mic de complicații în timpul sarcinii⁹⁸. DSV corectat are un bun prognostic în timpul sarcinii, când funcția VS este

păstrată. Se recomandă evaluarea prezenței unui posibil defect (rezidual), a dimensiunilor cardiace și estimarea presiunii pulmonare.

Riscul obstetrical și fetal

Pre-eclampsia poate surveni mai frecvent decât în rândul populației generale⁹⁸.

Management

De obicei, pe parcursul sarcinii, două evaluări sunt suficiente, iar nașterea spontană, pe cale vaginală, este recomandată.

3.3.3 Defectul septal atrio-ventricular

Riscul matern

După corecție, sarcina este în general bine tolerată, dacă regurgitarea valvulară reziduală nu este severă și funcția ventriculară este normală (clasă de risc OMS II). Pacientele cu regurgitare valvulară atrioventriculară stângă severă, simptomatice, sau cu disfuncție ventriculară, ar trebui tratate chirurgical înainte de sarcină, în special reparare valvulară⁷. În cazul defectului atrio-ventricular cu hipertensiune pulmonară (vezi situațiile de risc matern crescut - Secțiunea 3.1.1). Corecția înainte de sarcină a unui defect septal atrioventricular semnificativ hemodinamic¹⁹ ar trebui avută în vedere. Agravarea clasei NYHA, aritmiile, agravarea regurgitării la nivelul valvei atrio-ventriculare, au fost descrise pe perioada sarcinii⁹⁹. Riscul de insuficiență cardiacă este mic și apare doar la femeile cu regurgitare severă sau disfuncție ventriculară stângă.

Riscul obstetrical și fetal

Complicațiile obstetricale sunt legate în general de riscul de insuficiență cardiacă acută în timpul sau imediat după naștere și depind de prezența simptomelor și de presiunea arterială pulmonară din timpul nașterii. Mortalitatea infantilă a fost de 6%, cauzată mai ales de prezența unei boli cardiace congenitale complexe⁹⁹.

Management

Urmărirea

Pe perioada sarcinii, se recomandă evaluare cel puțin o dată în fiecare trimestru. Evaluarea clinică și ecocardiografică este indicată lunar sau bilunar la pacientele cu regurgitare valvulară moderată, severă sau cu disfuncție ventriculară. În defectele septale atrio-ventriculare necorectate, există risc de embolie paradoxală (vezi Secțiunea 3.3.1 pentru măsurile de prevenție a tromboembolismului).

Nașterea

Nașterea spontană, pe cale vaginală, este recomandată în majoritatea situațiilor.

3.3.4 Coarctația de aortă

Riscul matern

Sarcina este frecvent bine tolerată de paciente, după corecția coarctației de aortă (CoA) (clasă de risc OMS II). (Re) coarctația semnificativă trebuie corectată înainte de sarcină. Femeile cu CoA nativă, necorectată, precum și cele cu CoA corectată dar cu hipertensiune reziduală, cu CoA reziduală sau anevrism aortic, au un risc crescut de ruptură aortică și ruptură a unui anevrism cerebral în timpul sarcinii sau al nașterii. Alți factori de risc pentru această complicație sunt dilatarea de aortă și valva aortică bicuspidă și ar trebui evaluați înainte de momentul concepției.

Riscul obstetrical și fetal

A fost raportat un număr crescut de boli hipertensive și avorturi spontane^{100,101}.

Management

Monitorizarea atentă a tensiunii arteriale este justificată și se indică reevaluarea regulată, cel puțin o dată pe trimestru. Hipertensiunea trebuie tratată, deși tratamentul agresiv la femeile cu coarctație reziduală este de evitat, pentru a preveni hipoperfuzia placentară. În cazul reoarctației de aortă, intervenția percutană este posibilă pe perioada sarcinii, dar se asociază cu un risc mai mare de disecție de aortă și trebuie efectuată doar în cazul hipertensiunii severe, persistente, în ciuda terapiei medicale maxime, cu afectare maternă sau fetală. Utilizarea de stenturi acoperite, poate diminua riscul de disecție.

Nașterea

Nașterea spontană, pe cale vaginală, este de preferat, cu utilizarea anesteziei epidurale în special la pacientele hipertensive.

3.3.5 Stenoza valvulară pulmonară și regurgitarea

Riscul matern

Stenoza valvulară pulmonară (PS) este în general bine tolerată în timpul sarcinii¹⁰²⁻¹⁰⁴. Totuși, în cazul stenozei severe pot surveni complicații precum insuficiența ventriculară dreaptă și aritmii. Corectarea stenozei pe perioada sarcinii (în general prin valvuloplastie cu balon) ar trebui realizată în cazul stenozei severe (Gradient max Doppler >64 mmHg)^{19,68,105}.

Regurgitarea pulmonară severă reprezintă un predictor independent al complicațiilor materne, în special la pacientele cu disfuncție ventriculară^{76,106}. La

pacientele simptomatice sau cu disfuncție de VD din cauza regurgitării pulmonare severe, înlocuirea valvulară pulmonară (preferabil bioproteză) este de luat în considerare înainte de momentul concepției.

Riscul obstetrical și fetal

La femeile cu stenoză pulmonară poate crește incidența complicațiilor obstetricale materne, în special cele legate de hipertensiune, inclusiv (pre-) eclampsia¹⁰³. Incidența complicațiilor fetale pare de asemenea mai mare decât în cadrul populației generale¹⁰³. În general, regurgitarea pulmonară nu aduce un risc fetal suplimentar.

Management

Urmărire

Stenoza pulmonară ușoară și moderată este considerată leziune cu risc scăzut (clase de risc OMS I și II) (Tabelele 6 și 7) și evaluarea trimestrială este considerată suficientă. La pacientele cu stenoză pulmonară severă, se recomandă evaluarea cardiacă lunară sau bilunară, inclusiv ecocardiografică pentru determinarea statusului clinic și pentru monitorizarea funcției VD. În timpul sarcinii, la pacientele cu stenoză pulmonară severă simptomatică, neresponsivi la terapia medicală și la repausul la pat, se poate recurge la valvuloplastia percutană.

Nașterea

Nașterea pe cale vaginală este recomandată pacienților cu stenoză pulmonară non-severă, sau stenoză pulmonară severă în clasă NYHA I/II. Cezariana este recomandată pacienților cu stenoză pulmonară severă și clasă NYHA III/IV, în ciuda terapiei medicale și a repausului la pat, la care nu s-a putut efectua valvulotomie pulmonară percutană sau la care această procedură a eșuat.

3.3.6 Stenoza aortică

Stenoza aortică congenitală este cauzată cel mai frecvent de o valvă aortică bicuspidă. La pacienții tineri, rata progresiei stenozei este mai mică comparativ cu pacienții vârstnici¹⁰⁷. Deoarece valva aortică bicuspidă se asociază cu dilatarea aortică și disecția de aortă, dimensiunile aortice ar trebui măsurate înainte de sarcină și în timpul sarcinii. Riscul de disecție este crescut în timpul sarcinii (vezi și Secțiunea 4.3)^{108,109}. Toate femeile cu valvă aortică bicuspidă ar trebui să aibă o evaluare imagistică a aortei ascendente înainte de sarcină și corecția chirurgicală ar trebui indicată când diametrul aortei depășește 50 de mm. Pentru recomandări

în ceea ce privește managementul femeilor însărcinate cu stenoză aortică, a se vedea Secțiunea 5 despre bolile valvulare cardiace.

3.3.7 Tetralogia Fallot

Riscul matern

La pacientele care nu au suferit intervenție chirurgicală de corecție, aceasta este indicată înainte de momentul concepției. În general, femeile cu tetralogie Fallot corectată tolerează bine sarcina (clasă de risc OMS II). S-au raportat complicații cardiace în timpul sarcinii la până la 12% din paciente. Aritmiile și insuficiența cardiacă survin în mod particular¹¹⁰. Alte complicații sunt reprezentate de tromboembolism, dilatarea progresivă a arcului aortic și endocardita. Disfuncția ventriculului drept și/sau regurgitarea pulmonară moderat-severă reprezintă factori de risc pentru complicațiile cardiovasculare și sarcina se poate asocia cu creșterea persistentă a dimensiunii VD. La pacientele simptomatice cu dilatare marcată a ventriculului drept cauzată de regurgitarea pulmonară severă, ar trebui indicată înlocuirea valvulară pulmonară (homograft) înainte de momentul concepției¹⁹.

Riscul obstetrical și fetal

Riscul complicațiilor fetale este crescut.

Management

Urmărire

Urmărirea trimestrială este suficientă la majoritatea pacienților. La pacientele cu regurgitare pulmonară severă, se indică evaluarea cardiacă lunară sau bilunară, cu ecocardiografie. Dacă insuficiența ventriculară dreaptă survine pe parcursul sarcinii, trebuie inițiată terapia diuretică și recomandat repausul la pat. Implantarea valvulară transcatereter sau nașterea prematură ar trebui luate în calcul la pacientele care nu răspund la tratamentul conservator.

Nașterea

Nașterea pe cale vaginală este recomandată în majoritatea cazurilor.

3.3.8 Boala Ebstein

Riscul matern

Pacientele cu boală Ebstein fără cianoză și insuficiență cardiacă, tolerează bine sarcina, în mod frecvent (clasă de risc OMS II). Pacientele simptomatice cu cianoză și/sau insuficiență cardiacă ar trebui tratate înainte de momentul concepției și consiliate să nu rămână însărcinate. În cazul regurgitării tricuspidiene severe, simptomatice, corecția ar trebui efectuată înainte de

momentul concepției. Problemele hemodinamice survenite în perioada sarcinii depind atât de severitatea regurgitării tricuspidiene, precum și de capacitatea funcțională a ventriculului drept^{111,112}. Leziunile frecvent asociate sunt reprezentate de DSA și Sindromul Wolff-Parkinson-White. Incidența aritmiilor poate crește în timpul sarcinii și se asociază cu un prognostic prost¹¹¹.

Riscul obstetrical și fetal

Riscul de naștere prematură și mortalitate fetală este ridicat¹¹².

Management

Urmărire

Chiar și cazurile cu regurgitare tricuspidiană severă și insuficiență cardiacă pot fi de obicei controlate medical pe perioada sarcinii. Pacientele cu anomalie Ebstein și sunt interatrial pot prezenta pe perioada sarcinii inversarea șuntului și cianoză. Există de asemenea un risc crescut de embolii paradoxale (vezi Secțiunea 3.4.2).

Nașterea

Nașterea pe cale vaginală este recomandată în majoritatea cazurilor.

3.3.9 Transpoziția de mari vase

Riscul matern

Deși multe femei tolerează relativ bine sarcina, după o operație de switch atrial (procedeul Senning sau Mustard), pacientele au un risc crescut de dezvoltare a complicațiilor precum aritmiile (uneori amenințătoare de viață) și insuficiență cardiacă (clasă de risc OMS III)⁹³. O parte din aceste femei au un ritm de bază bradicardic sau un ritm joncțional. În aceste situații betablocantele trebuie utilizate cu precauție sau chiar deloc. Un declin ireversibil al funcției ventriculului drept a fost descris în 10% din cazuri. Pacientele cu disfuncție de VD mai mult decât moderată sau regurgitare tricuspidiană severă ar trebui sfătuite să evite sarcina.

Riscul obstetrical și fetal

Pre-eclampsia și hipertensiunea indusă de sarcină precum și complicațiile fetale se întâlnesc mai frecvent decât în cazul sarcinilor normale.

Management

Urmărirea

Este recomandat ca pacientele cu intervenție chirurgicală de corecție prin procedeul Mustard sau Senning să fie urmărite cardiac și ecocardiografic lunar sau bi-

lunar din punct de vedere al simptomatologiei, funcției VD și ritmului cardiac.

Nașterea

Pacientelor asimptomatice cu funcție ventriculară bună sau moderată li se recomandă nașterea pe cale vaginală. Dacă funcția ventriculară se deteriorează, trebuie planificată nașterea prematură, prin operație cezariană, pentru a evita apariția sau agravarea insuficienței cardiace¹¹³.

Operația de switch arterial

Până în prezent, au fost studiate doar serii mici de paciente însărcinate cu operație de switch arterial¹¹⁴. Riscul sarcinii pare mic la aceste paciente, dacă există o stare clinică bună anterior momentului concepției. Se recomandă nașterea pe cale vaginală.

3.3.10 Transpoziția corectată a marilor vase

Riscul matern

În cazul pacientelor cu transpoziție corectată congenitală a marilor vase (numită de asemenea discordanță atrioventriculară și ventriculo-arterială), riscul depinde de statusul funcțional, de funcția ventriculară, de prezența aritmiilor și leziunile asociate. Pacientele au un risc crescut de a dezvolta complicații precum aritmiile (uneori amenințătoare de viață) și insuficiență cardiacă (clasă de risc OMS III). Aceste paciente au predispoziție pentru a dezvolta bloc atrio-ventricular, motiv pentru care beta-blocantele trebuie utilizate cu mare precauție. Un declin ireversibil al funcției VD a fost descris în 10% din cazuri^{115, 116}. Pacientele cu clasă funcțională NYHA III sau IV, cu disfuncție ventriculară importantă (fracție de ejeție <40%), sau regurgitare tricuspidiană severă, trebuie consiliate să evite sarcina.

Riscul obstetrical și fetal

Rata avorturilor spontane este crescută.

Management

Urmărire

Se recomandă evaluarea ecografică repetată a funcției VD sistemic (la fiecare 6-8 săptămâni) și evaluarea simptomelor și ritmului cardiac.

Nașterea

Pacientelor asimptomatice cu funcție ventriculară bună sau moderată, li se recomandă nașterea pe cale vaginală. Dacă funcția ventriculară se deteriorează trebuie planificată nașterea prematură, prin operație ceza-

riană, pentru a evita apariția sau agravarea insuficienței cardiace.

3.3.11 Circulația Fontan

Riscul matern

Deși există cazuri de sarcină fără complicații la paciente selecționate, cu monitorizare intensivă, acestea sunt sarcini cu risc moderat sau înalt și pacientele trebuie urmărite atent (clasă de risc OMS III sau IV). Există probabil un risc matern mai mare în cazul unui circuit Fontan suboptimal și se recomandă evaluarea cu grijă în perioada anterioară concepției. Au fost descrise aritmii atriale și deteriorarea clasei NYHA^{117,118}. Pacientele cu saturația oxigenului <85% în repaus, disfuncție ventriculară și/sau regurgitare atrio-ventriculară moderat-severă sau cu enteropatie cu pierdere de proteine, ar trebui consiliate să evite o eventuală sarcină.

Riscul obstetrical și fetal

Riscul fetal include nașterea prematură, făt mic pentru vârsta gestațională și mortalitate fetală în până la 50% din cazuri.

Management

Urmărire

Se recomandă ca pacientele cu circuit Fontan să fie evaluate frecvent pe perioada sarcinii și în primele săptămâni postpartum (la fiecare 4 săptămâni) și îngrijire într-o unitate specializată. Inhibitorii enzimei de conversie trebuie întreruși. Terapia anticoagulantă constituie de asemenea o problemă. Deși complicațiile tromboembolice nu au fost descrise în literatură la pacientele cu circuit Fontan în timpul sarcinii, riscul trebuie considerat crescut și terapia anticoagulantă ar trebui luată în considerare¹¹⁹. Riscul tromboembolic poate fi scăzut la pacientele tratate prin corecție totală Fontan cavo-pulmonară.

Nașterea

În general, nașterea pe cale vaginală reprezintă prima alegere. Dacă funcția ventriculară se deteriorează, trebuie planificată o operație cezariană prematură, într-un centru experimentat, pentru a evita dezvoltarea și agravarea insuficienței cardiace.

3.4 Recomandări pentru managementul bolilor cardiace congenitale

Tabel 10. Recomandări pentru managementul bolilor cardiace congenitale

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Înlăturarea stenozei anterior concepției (în general prin valvulotomie cu balon) trebuie realizată în stenoza pulmonară valvulară severă (gradient Doppler maxim > 64mmHg).	I	B ^{68,105}
Ar trebui efectuată individualizarea programului de urmărire pe perioada sarcinii, de la două vizite până la vizite lunare.	I	C
Pacientele cu boală Ebstein simptomatică, cu cianoză și/sau insuficiență cardiacă trebuie tratate înaintea sarcinii sau consiliate să evite o eventuală sarcină.	I	C
Înlocuirea valvulară pulmonară (bioproteză) ar trebui realizată înaintea sarcinii la pacientele simptomatice, cu dilatare marcată a ventriculului drept, cauzată de regurgitarea pulmonară severă.	I	C
Înlocuirea valvulară pulmonară (bioproteză) ar trebui avută în vedere înaintea sarcinii la pacientele asimptomatice, cu dilatare marcată a ventriculului drept, cauzată de regurgitarea pulmonară severă.	IIa	C
Toate femeile cu valvă aortică bicuspidă ar trebui să aibă o evaluare imagistică a aortei ascendente înainte de sarcină și intervenția chirurgicală ar trebui avută în vedere dacă diametrul aortic depășește 50 de mm.	IIa	C
Terapia anticoagulantă trebuie avută în vedere la pacientele cu circuit Fontan pe perioada sarcinii.	IIa	C
Tratamentul anticoagulant asociat ar trebui avut în vedere în hipertensiunea arterială pulmonară, la pacientele la care se suspectează embolia pulmonară drept cauză a hipertensiunii pulmonare (sau cauză parțială).	IIa	C
Pacientele care primesc terapie pentru hipertensiunea arterială pulmonară înainte de a rămâne însărcinate trebuie să ia în considerare continuarea terapiei, după ce sunt informate asupra efectelor teratogene.	IIa	C
Femeile cu hipertensiune pulmonară trebuie sfătuite să evite sarcinac.	III	C
Femeile cu o saturație a oxigenului sub 85% în repaus trebuie sfătuite să evite sarcina.	III	C
Pacientele cu transpoziție de vase mari și un ventricul drept sistemic cu disfuncție mai mult decât moderată și/sau regurgitare tricuspidiană severă trebuie sfătuite să evite sarcina.	III	C
Pacientele cu circuit Fontan cu disfuncție ventriculară și/sau regurgitare valvulară atrioventriculară severă, sau cu cianoză, sau cu enteropatie cu pierdere de proteine, trebuie sfătuite să evite sarcina.	III	C

^a Clasă de recomandare

^b Nivel de evidență

^c Vezi textul pentru descriere detaliată și excepții

VD = ventricul drept; RT = regurgitare tricuspidiană

4. BOLILE AORTEI

Există câteva afecțiuni ereditare, cu interesarea aortei toracice, predispunând pacienții atât la formare de anevrism, cât și la disecție de aortă. Acestea includ sindromul Marfan, valva aortică bicuspidă, sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Turner și formele familiale ale disecției de aortă, anevrismului, sau ectazia anulo-aortică. De asemenea, alte forme de boli cardiace congenitale (ex: tetralogia Fallot, coarctația de aortă) se pot însoți de dilatare aortică sau formare de anevrisme, sau poate fi vorba de o patologie aortică non-ereditară. Factorii de risc pentru patologia aortică în populația generală sunt hipertensiunea și vârsta maternă avansată. Sarcina este o perioadă cu risc crescut pentru toate pacientele cu patologie aortică, patologia aortică fiind raportată drept una dintre principalele cauze de morta-

litate maternă în raportul 2003-2005 a „UK Confidential Enquiry into Maternal and Child Health”⁴⁹. Recent, a fost publicat ghidul pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală aortică toracică⁵⁰.

Diagnostic

În prezent, sunt disponibile un număr de proceduri imagistice și teste genetice discutate în Secțiunile 2.5 și 2.6.

4.1 Riscul matern și fetal

Pe perioada sarcinii, pe lângă modificările hemodinamice, au loc și modificări hormonale, care duc la modificări histologice ale aortei, crescând susceptibilitatea pentru disecție¹²⁰. Disecția survine cel mai frecvent, în ultimul trimestru de sarcină (50%), sau în perioada precoce post-partum (33%). Riscurile pe care le presupune sarcina trebuie discutate înainte de momentul concepției, cu toate pacientele cu boală aortică cunoscută și/sau diametru mărit al rădăcinii aortice. Femeile cu antecedente personale de disecție de aortă au un risc crescut de complicații aortice pe perioada sarcinii. Din păcate, nu toate pacientele cu patologie aortică conștientizează riscul. De aceea, toate femeile cu sindrom Marfan dovedit genetic, sau cu altă patologie aortică familială, ar trebui consiliate asupra riscului de disecție și a recurenței riscului și să aibă o evaluare completă, inclusiv de tip imagistic, a întregii aorte înainte de sarcină (vezi Secțiunea 2.7). Nu a fost dovedit niciun efect ireversibil al sarcinii asupra dilatării aortice¹²¹. Diagnosticul de disecție de aortă trebuie avut în vedere la toate pacientele cu durere toracică pe perioada sarcinii, deoarece acest diagnostic este frecvent omis.

4.2 Sindroame specifice

4.2.1 Sindromul Marfan

Pacientele cu sindrom Marfan^{122,123} și diametru normal al rădăcinii aortice au un risc de 1% de disecție de aortă sau alte complicații cardiace serioase pe parcursul sarcinii¹²⁴. La femeile însărcinate cu sindrom Marfan, diametrul rădăcinii aortice >4 cm și creșterea diametrului rădăcinii aortice pe perioada sarcinii, reprezintă factori de risc pentru disecție^{109,125}. Deși sunt puține date despre sarcină la femeile cu sindrom Marfan și diametru al rădăcinii aortice > 45 de mm, o eventuală sarcină ar trebui descurajată la aceste paciente. Disecția este rară la un diametru aortic <40 de mm, deși un diametru sigur nu există¹²⁶. La un diametru aortic de 40-45 de mm, trebuie luați în calcul factorii de risc pentru disecție (istoricul familial de disecție, creșterea rapidă)¹²¹. Considerații legate de aria suprafeței corporale sunt de asemenea importante, în special la femei-

le de statură mică. Chiar și după procedura elective de înlocuire a rădăcinii aortice, pacientele prezintă risc de disecție în aorta restantă¹²⁷.

În afară de disecția de aortă amenințătoare de viață, aceste paciente pot prezenta o agravare a regurgitării mitrale, ce poate duce la complicații precum aritmiile supraventriculare sau insuficiența cardiacă, în special la acele paciente care aveau deja regurgitare mitrală moderat-severă înainte de sarcină (vezi și Secțiunea 5 despre bolile valvulare).

4.2.2 Valva aortică bicuspidă

Aproximativ 50% din pacienții cu valvă aortică bicuspidă și stenoză aortică au dilatare de aortă ascendentă¹²⁸. Frecvent, dilatarea este maximală în porțiunea distală a aortei ascendente, segment ce nu poate fi vizualizat adecvat ecocardiografic, de aceea IRM sau CT ar trebui efectuate anterior sarcinii. Disecția survine mai puțin frecvent decât la pacienții cu sindrom Marfan¹⁰⁹. Riscul pe care îl presupune sarcina la femeile cu bicuspidie aortică și dilatare de aortă, nu a fost investigat sistematic. La pacientele cu un diametru al rădăcinii aortice >50 de mm, trebuie luată în calcul o intervenție chirurgicală, înainte de o eventuală sarcină¹⁹.

4.2.3 Sindromul Ehlers-Danlos

Afectarea aortei apare, aproape exclusiv, în sindromul Ehlers-Danlos tip IV, care este transmis într-un mod autozomal dominant. Pe perioada sarcinii, femeile pot prezenta echimoze extinse, hernii și varicozități și pot suferi rupturi ale vaselor mari și ruptură uterină. Din cauza riscului de ruptură uterină, sindromul Ehlers-Danlos tipul IV reprezintă o contraindicație pentru sarcină. Disecția de aortă se poate produce fără dilatație. Rolul chirurgiei profilactice este mai puțin bine stabilit la acest grup de paciente, deoarece raportul risc-beneficiu este influențat de faptul că intervenția de corecție chirurgicală poate fi complicată de fragilitatea tisulară, tendința la hemoragie extensivă și vindecarea deficitară a cicatricilor^{129,130}.

4.2.4 Sindromul Turner

Prevalența malformațiilor cardiovasculare în sindromul Turner este de 25-50% și, de asemenea, hipertensiunea este frecvent prezentă. Deși nu există dovezi cantitative ale riscului de disecție ce pot fi atribuite sarcinii la femeile cu sindrom Turner, riscul probabil este crescut și este mai mare la femeile care au factori de risc adiționali precum valva aortică bicuspidă, coarctare de aortă și/sau hipertensiune¹³¹. Femeile expuse la cel mai mare risc sunt cele cu dilatare aortică, dar disecția poate surveni și în absența dilatării. Diametrele aortei toracice trebuie evaluate în relație cu aria supra-

feței corporale, deoarece aceste paciente au în general statură mică. Un diametru aortic indexat >27 de mm/m^2 se asociază cu un risc crescut de disecție și chirurgia profilactică ar trebui luată în considerare. Complicațiile aortice pe perioada sarcinii se asociază cu o mortalitate maternă de până la 11%, ce poate fi atribuită în special disecției de tip A. Riscul de (pre)eclampsie este crescut și tratamentul hipertensiunii este important, în special pe durata sarcinii.

4.3 Management

Urmărire și terapie medicală

În funcție de diametrul aortic, pacientele cu patologie aortică ar trebui urmărite prin ecocardiografii repetate la interval de 4-12 săptămâni pe perioada sarcinii și șase luni postpartum. Sarcina trebuie urmărită de un cardiolog și un obstetrician vigilenți la posibilele complicații. Tratamentul cu agenți beta-blocanți poate reduce rata dilatării aortice și poate ameliora supraviețuirea. Totuși, într-o metaanaliză recentă¹³², care includea majoritatea studiilor cu paciente care nu erau însărcinate, efectul benefic nu a fost confirmat. În ciuda acestor incertitudini, Grupul de Lucru recomandă utilizarea β -blocantelor la pacientele cu sindrom Marfan pe perioada sarcinii, cu scopul de a preveni disecția. Pacientelor cu sindrom Ehlers-Danlos tipul IV le este recomandat celiprolol, din cauza riscului foarte înalt de disecție și a beneficiului demonstrat la pacientele care nu erau însărcinate¹³⁰. Creșterea fetală trebuie monitorizată atunci când mama ia β -blocant.

Intervenții

La pacientele cu sindrom Marfan sau alte sindroame cu risc crescut de disecție, precum sindromul Loeys-Dietz, sindromul Ehlers-Danlos, sau mutația genei Smad-3¹³³, se recomandă chirurgia în perioada premergătoare sarcinii, dacă aorta ascendentă este ≥ 45 de mm, depinzând și de caracteristicile individuale. Dacă pe perioada sarcinii survine dilatarea progresivă a aortei, înainte ca fătul să fie viabil, repararea aortei cu fătul in utero trebuie luată în considerare. Dacă fătul este viabil, se recomandă nașterea prin operație cezariană, urmată direct de chirurgia aortei (vezi Secțiunea 2.8.2). Operația cezariană trebuie realizată într-un spital cu facilități de tipul chirurgie toracică și terapie intensivă neonatală. Disecția aortei ascendente survenite în timpul sarcinii este o urgență chirurgicală; medicii cu experiență în chirurgie cardiovasculară, cardiologie, obstetrică și anestezie trebuie să acționeze rapid pentru nașterea fătului (dacă este viabil) prin operație cezariană, în sală de chirurgie cardiovasculară, pentru ca apoi să treacă direct la repararea disecției.

Nașterea (vezi de asemenea Secțiunea 2.9)

La pacientele cu dilatare de aortă ascendentă, scopul primar al managementului intrapartum este să reducă stresul cardiovascular generat de travaliu și naștere. Dacă pacienta a urmat tratament cu β -blocante pe perioada sarcinii, acesta ar trebui continuat și în perioada peripartum. Dacă diametrul aortei ascendente este între 40-45 de mm, nașterea pe cale vaginală, cu o a doua etapă rapidă și anestezie regională este recomandată, pentru a preveni creșterea tensională care poate induce disecție. De asemenea, nașterea prin operație cezariană poate fi luată în considerare la aceste paciente, în funcție de caracteristicile individuale. Tehnicile de anestezie regională pot fi dificile la pacientele cu sindrom Marfan, în funcție de prezența și severitatea scoliozei, precum și de prezența ectaziei durale¹³⁴. Nașterea pe cale cezariană trebuie luată în considerare dacă diametrul aortic depășește 45 de mm. Se recomandă nașterea prematură, prin operație cezariană, la femeile cu sindrom Ehlers-Danlos tipul IV.

4.4 Recomandări privind managementul bolii aortice

Tabelul 11. Recomandări privind managementul bolii aortice		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Femeile cu sindrom Marfan sau alte boli aortice cunoscute, ar trebui informate cu privire la riscul disecției de aortă din timpul sarcinii și riscul de transmitere al bolii la urmași.	I	C
Evaluarea imagistică a întregii aorte (CT/IRM) ar trebui realizată la toate pacientele cu sindrom Marfan sau alte boli aortice cunoscute.	I	C
Femeile cu sindrom Marfan și o aortă ascendentă de peste 45 de mm ar trebui tratate chirurgical anterior sarcinii.	I	C
Se recomandă controlul strict al tensiunii arteriale la pacientele însărcinate, cu dilatare aortică cunoscută, (istoric de) disecție de tip B, sau predispoziție genetică pentru disecție.	I	C
La pacientele cu dilatare de aortă ascendentă ar trebui repetată evaluarea imagistică ecocardiografică la fiecare 4-8 săptămâni pe perioada sarcinii.	I	C
La pacientele însărcinate cu dilatare a aortei ascendente distale, a arcului aortic, sau a aortei descendente se recomandă evaluare imagistică prin IRM (fără gadolinium).	I	C
Se recomandă evaluarea imagistică a aortei ascendente la femeile cu bicuspidie aortică.	I	C
La pacientele cu diametru al aortei ascendente sub 40 de mm, se recomandă nașterea pe cale vaginală.	I	C
Femeile cu dilatare de aortă, sau (istoric de) disecție de aortă, ar trebui să nască într-un centru unde este disponibil serviciul de chirurgie cardiotoracică.	I	C
La pacientele cu dilatare de aortă ascendentă de peste 45 de mm, nașterea ar trebui să se producă prin operație cezariană.	I	C
La femeile cu boală aortică asociată cu bicuspidie aortică, tratamentul de corecție chirurgicală ar trebui avut în vedere înaintea sarcinii, dacă diametrul aortic depășește 50 de mm (sau $> 27\text{mm}/\text{m}^2$ BSA).	IIa	C
Chirurgia profilactică ar trebui avută în vedere pe perioada sarcinii, dacă diametrul aortic este ≥ 50 de mm și cu rată rapidă de creștere.	IIa	C
La pacientele cu sindrom Marfan sau alte boli cu diametrul aortic de 40-45 de mm, ar trebui luată în considerare nașterea pe cale vaginală, cu anestezie epidurală și a doua fază accelerată.	IIa	C
La pacientele cu sindrom Marfan sau alte boli cu diametrul aortei de 40-45 de mm, operația cezariană poate fi avută în vedere.	IIb	C
Pacientele cu (istoric de) disecție de tip B ar trebui sfătuite să evite sarcina.	III	C

^a Clasă de recomandare
^b Nivel de evidență
CT = tomografie computerizată; IRM = imagistică prin rezonanță magnetică

5. VALVOLUPATIILE

Bolile valvulare cardiace atât dobândite cât și congenitale sunt cauze importante de morbiditate și mortalitate maternă și fetală. Boala cardiacă postreumatismală rămâne o problemă majoră în țările în curs de dezvoltare și este încă observată și în țările occidentale, în special la imigranți. Stenozele valvulare au un risc mai mare în sarcină decât regurgitățile valvulare și afecțiunile valvulare ale cordului stâng au un risc mai mare de complicații decât cele ale cordului drept^{12, 56, 57, 135}. Probleme specifice, în principal legate de tratamentul anticoagulant, sunt prezente la femeile cu proteze valvulare mecanice.

5.1 Leziuni valvulare stenozante

În stenozele valvulare, debitul cardiac crescut determină o creștere a gradientului transvalvular și, prin urmare, a presiunilor din amonte, existând un risc crescut de complicații materne și fetale^{12, 102}.

5.1.1 Stenoza mitrală

Stenoza mitrală moderată sau severă (SM) este prost tolerată în timpul sarcinii. SM este responsabilă de cea mai mare rată a morbidității și a mortalității în timpul sarcinii legate de boala cardiacă postreumatismală. Diagnosticul se bazează pe ecocardiografie^{7, 136}. PHT este mai puțin sigur decât planimetria directă, dar poate fi utilizat în timpul sarcinii¹³⁶. Gradientul și PAP nu reflectă în mod direct severitatea SM în timpul sarcinii, dar au o importantă valoare prognostică¹³⁶. Evaluarea morfologiei valvei mitrale și cuantificarea regurgitării asociate sau evaluarea altor afecțiuni valvulare sunt deosebit de importante atunci când se ia în considerare comisurotomia percutană^{7, 136}. Testul de efort este util pentru relevarea simptomatologiei și evaluarea toleranței la efort.

Riscul matern

Riscul de decompensare depinde de severitatea SM^{102, 137}. Insuficiența cardiacă apare frecvent la femeile gravide cu SM moderată sau severă (aria valvei mitrale <1,5 cm²), în special în timpul trimestrelor al doilea și al treilea, chiar și la femeile anterior asimptomatice^{102, 135, 137}. Insuficiența cardiacă este deseori progresivă. Edemul pulmonar poate să apară, în special atunci când SM nu este cunoscută sau în cazul instalării fibrilației atriale. Fibrilația atrială, deși rară (<15%), aduce un risc suplimentar de evenimente tromboembolice^{102, 137}. Mortalitatea este între 0 și 3%^{102, 135, 137}. Se poate întâlni precipitarea simptomelor la femeile cu SM ușoară, dar

acestea, în general, nu sunt severe și sunt bine tolerate^{102, 135}.

Riscul obstetrical și al fătului

Complicațiile obstetricale sunt legate în principal de riscul de insuficiență cardiacă acută în timpul sau imediat după naștere, și depind de simptomele și de PAP din timpul sarcinii¹³⁵. Ratele de prematuritate sunt de 20-30%, retard de creștere intrauterină 5-20%, și de naștere a unui copil mort de 1-3%^{102, 137}. Riscul fetal este mai mare la femeile în clasă NYHA III /IV în timpul sarcinii^{12, 135}.

Management

Toate pacientele cu SM moderată sau severă (chiar și asimptomatică) ar trebui să fie consiliate împotriva sarcinii și intervențiile, de preferință intervențiile percutane⁷, ar trebui efectuate înaintea sarcinii.

Urmărirea

Este indicată urmărirea clinică și ecocardiografică lunar sau bilunar, în funcție de toleranța hemodinamică. În SM ușoară, evaluarea este recomandată în fiecare trimestru și înainte de naștere.

Terapia medicamentoasă

În cazul apariției simptomelor sau a HTP (presiunea sistolică în artera pulmonară estimată prin ecocardiografie >50 mmHg) se recomandă restricționarea activității fizice și inițierea terapiei cu beta-blocante beta-1 selective^{7, 64}. În cazul în care simptomele persistă se pot folosi diureticele, cu evitarea dozelor mari⁶⁴. În caz de fibrilație atrială paroxistică sau permanentă, tromboză de atriu stâng sau embolie în antecedente, se recomandă terapie anticoagulantă^{7, 64}. Această terapie ar trebui luată în considerare și la femeile cu stenoza mitrală moderată sau severă și contrast spontan în atriul stâng ecocardiografic, atriu stâng mărit (≥ 40 ml/m²), debit cardiac scăzut sau insuficiență cardiacă congestivă, deoarece aceste femei prezintă un risc tromboembolic foarte înalt.

Intervenții în timpul sarcinii

Comisurotomia mitrală percutanată este preferabilă a se realiza după săptămâna 20 de sarcină. Ar trebui luată în considerare doar la femeile din clasa NYHA III/IV și/sau PAPs estimată ecocardiografic >50 mmHg, care nu răspund la tratament medical optimal, în absența contraindicațiilor și în cazul în care caracteristicile pacientei permit intervenția^{7, 64}. Aceasta trebuie reali-

zată de un operator cu experiență, rata complicațiilor fiind în acest context redusă. Se recomandă protecția abdomenului cu un șorț de plumb^{7,64}. Doza de radiații trebuie redusă la minim prin realizarea unui timp de screening cât mai scurt posibil^{7,64}. Având în vedere riscul complicațiilor, comisurotomia mitrală percutană nu trebuie realizată la pacientele asimptomatice. Comisurotomia digitală rămâne o alternativă în țările aflate în curs de dezvoltare, unde comisurotomia percutană nu este disponibilă. Chirurgia pe cord deschis trebuie rezervată cazurilor în care celelalte măsuri nu au dat rezultate și în care viața mamei este în pericol.

Nașterea

La pacientele cu stenoză mitrală ușoară și la cele cu stenoză mitrală moderată sau severă în clasa I/II NYHA fără HTP, ar trebui luată în considerare nașterea pe cale vaginală. Operația cezariană este recomandată la pacientele cu SM moderată sau severă, care sunt în clasa III/IV NYHA sau cu HTP, deși au primit terapie medicală optimală, și la care nu se poate realiza comisurotomia percutană sau aceasta a eșuat.

5.1.2. Stenoza aortică valvulară

La femeile de vârstă fertilă, principala cauză de SA este reprezentată de valva aortică bicuspidă congenitală. Afecțiunea poate rămâne asimptomatică chiar și în cazurile severe⁷, primele simptome putând apărea în timpul sarcinii. Ecocardiografia este obligatorie pentru diagnostic^{7,136}. Se recomandă efectuarea testului de efort la pacientele asimptomatice înaintea sarcinii, pentru a confirma statusul asimptomatic și pentru a evalua toleranța la efort, răspunsul TA, riscul de aritmii și/sau necesitatea intervenției. La femeile cu valvă aortică bicuspidă, diametrele aortei trebuie evaluate înainte și în timpul sarcinii.

Riscul matern

Morbiditatea cardiacă în timpul sarcinii se corelează cu severitatea SA și cu simptomatologia. Sarcina este bine tolerată în cazul SA asimptomatice ușoare sau moderate. De asemenea, pacientele cu stenoză aortică severă pot susține sarcina dacă la testul de efort rămân asimptomatice și au răspuns tensional normal^{19,139}.

Creșterea debitului cardiac poate duce la o creștere marcată a gradientului^{135,139}. Insuficiența cardiacă apare la aproximativ 10% dintre pacientele cu SA severă, iar aritmiile la 3-25%¹⁴⁰. Mortalitatea este astăzi rară dacă tratamentul este adecvat^{8,56,74,102,135,139,140}. Femeile cu val-

vă aortică bicuspidă au risc de a dezvolta dilatare de aortă și disecție (vezi Secțiunea 4.3.2).

Riscul obstetrical și fetal

Complicațiile obstetricale pot să apară mai frecvent la femeile cu SA severă (evenimente legate de HTA în 13% din cazuri, naștere prematură)¹⁴⁰. Nașterea înainte de termen, întârzierea în creșterea intrauterină și greutatea mică la naștere se întâlnesc în până la 25% din nou-născuții din mame cu stenoză aortică moderată și severă.

Management

Toate pacientele simptomatice cu SA severă, precum și cele asimptomatice dar cu afectarea funcției VS sau cu test de efort patologic, trebuie sfătuite să evite sarcina, iar valvuloplastia sau intervenția chirurgicală trebuie să fie efectuate pre-sarcină, conform ghidurilor^{7,19}. Sarcina nu trebuie descurajată la pacientele asimptomatice, chiar cu SA severă, atunci când mărimea și funcția VS sunt normale, testul de efort este de asemenea normal și a fost exclusă o hipertrofie severă de VS (perete posterior >15 mm). De asemenea, nu trebuie să existe evidențe a unei progresii recente a SA^{74,139-141}. La pacientele cu aorta ascendentă >50 de mm (27,5 mm/m²) se recomandă intervenția chirurgicală înainte de sarcină, indiferent de simptomatologie.

Urmărire

Urmărirea regulată în timpul sarcinii trebuie efectuată de o echipă cu experiență. În SA severă, se recomandă control lunar sau bilunar, inclusiv ecocardiografie, pentru a evalua simptomatologia, progresia SA sau alte complicații.

Terapia medicamentoasă

La pacientele care dezvoltă semne sau simptome de insuficiență cardiacă în timpul sarcinii, se indică tratament medicamentos și restricționarea activității fizice. Pentru simptome de congestie se pot administra diuretice. Tratamentul cu un betablocant sau cu un antagonist de canal de calciu de tip nondihidropiridinic ar trebui luat în considerare pentru controlul frecvenței cardiace la pacientele cu fibrilație atrială. Dacă ambele sunt contraindicate, se poate administra digoxin¹⁴².

Intervenții în timpul sarcinii

La pacientele cu simptomatologie severă care nu răspund la terapia medicamentoasă, se poate efectua valvuloplastie percutană pe valve necalcificate și cu re-

gurgitare minimă¹⁴³. Dacă intervenția nu este posibilă, iar pacientele prezintă simptome amenințătoare de viață, se recurge la cezariană, urmată de înlocuirea valvei, dacă aceasta reprezintă o opțiune (vezi Secțiunea 2.7.2).

Nașterea

În SA severă, simptomatică în special în a doua jumătate a sarcinii, se preferă operația cezariană cu intubație orotraheală și anestezie generală. În SA non-severă se preferă nașterea pe cale vaginală, cu evitarea scăderii rezistenței vasculare periferice în timpul anesteziei și analgeziei regionale.

5.2. Regurgitățile valvulare

5.2.1 Regurgitarea mitrală și regurgitarea aortică

La femeile de vârstă fertilă, regurgitarea mitrală și regurgitarea aortică pot fi congenitale, reumatismale sau degenerative. Endocardita infecțioasă în antecedente și o valvulotomie anterioară pot fi factori asociați. O cauză rară de insuficiență valvulară acută apărută în timpul sarcinii este sindromul antifosfolipidic. Regurgitățile valvulare stângi sunt asociate cu un risc mai mic în timpul sarcinii față de leziunile valvulare stenotice, datorită faptului că rezistența vasculară sistemică scăzută reduce volumul regurgitant. Regurgitarea valvulară severă cu disfuncție de VS este prost tolerată, la fel cum este și regurgitarea severă acută. Evaluarea se face, de preferat, înaintea concepției și trebuie să includă aprecierea simptomatologiei, evaluarea ecocardiografică a severității regurgitării (în conformitate cu criteriile ESC), precum și aprecierea dimensiunilor și funcției VS⁷. În cazul leziunilor moderate/severe, se recomandă efectuarea unui test de efort înainte de sarcină. Diametrele aortei ascendente ar trebui măsurate la femeile cu regurgitare aortică, mai ales la cele cu valve bicuspidale.

Riscul matern

Riscul cardiovascular matern depinde de severitatea regurgitării, simptome și funcția VS¹³⁵. Femeile cu insuficiență valvulară severă simptomatică sau cu disfuncție de VS au un risc înalt de insuficiență cardiacă¹³⁵. La femeile asimptomatice cu funcție VS păstrată, cea mai frecventă complicație o reprezintă aritmiile. La femeile cu boală cardiacă congenitală, regurgitarea semnificativă valvulară atrio-ventriculară pe partea stângă s-a raportat a fi asociată cu complicații cardiace în timpul sarcinii. Această asociere poate fi atribuită parțial disfuncției ventriculare. Se poate întâlni, de asemenea, o accentuare persistentă a regurgitării^{57,99}.

Riscul obstetrical și fetal

Nu a fost raportat un risc crescut de complicații obstetricale. În cazul regurgităților valvulare simptomatice riscul de complicații fetale este crescut¹².

Management

Femeile cu regurgitare valvulară severă simptomatice, cu disfuncție VS sau cu dilatare de VS (conform criteriilor din ghidurile de valvulopatii) ar trebui supuse intervenției chirurgicale înainte de sarcină, preferabil reparării valvulare⁷.

Urmărire

În regurgitățile ușoare/moderate controlul se face trimestrial și mai frecvent în cazurile severe. Calendarul de urmărire se stabilește individualizat, în funcție de statusul clinic și de simptomatologie.

Terapia medicamentoasă și intervențiile în timpul sarcinii

Simptomele de retenție lichidiană se tratează de obicei medical. În regurgitarea acută severă cu insuficiență cardiacă rezistentă la tratament, chirurgia este uneori inevitabilă în timpul sarcinii. Dacă fătul este suficient de matur, se recomandă declanșarea nașterii înaintea unei intervenții chirurgicale (vezi Secțiunea 2.8.2).

Nașterea

Se preferă nașterea pe cale vaginală; la pacientele simptomatice se recomandă anestezia epidurală și scurtarea celei de-a doua etape.

5.2.2. Regurgitarea tricuspidiană

Regurgitarea tricuspidiană (RT) este, de cele mai multe ori, funcțională (dilatarea inelului tricuspidian determinată de creșterea presiunii în VD sau de supraîncărcare volemică); endocardita sau malformația Ebstein sunt cauze rare. Diagnosticul se pune clinic și ecocardiografic⁷. Riscul cardiovascular matern este, de obicei, determinat de leziunile valvulare stângi primare sau de HTP. Totuși, riscul matern poate fi crescut în cazurile cu RT severă simptomatică sau la femeile cu disfuncție de VD⁷⁶. La femeile cu boală cardiacă congenitală, RT moderată/severă poate fi asociată cu complicații cardiace materne (posibil dependente de funcția ventriculară), în special aritmii⁵⁷.

Conduita medicală conservatoare poate fi aplicată în timpul sarcinii chiar și în cazurile de RT severă, asociată cu insuficiență cardiacă (**Tabelul 12**). Este recomandată repararea tricuspidiană în caz de RT severă și ar trebui luată în considerare și în RT moderată și în RT

moderată secundară cu dilatare de inel (>40 de mm), atunci când este necesară intervenția chirurgicală pentru leziunile valvulare ale cordului stâng⁷. În cazurile de RT severă simptomatică, se recomandă repararea înainte de sarcină. În aproape toate cazurile se preferă nașterea pe cale naturală.

5.3. Fibrilația atrială (FA) valvulară (valve native)

FA valvulară este asociată cu un risc tromboembolic ridicat, în special la pacientele cu SM severă. Tratamentul anticoagulant se inițiază imediat cu heparină nefracționată i.v. urmată de heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) în primul și ultimul trimestru și anticoagulant oral sau HGMM în al doilea trimestru. Dozele de heparină cu greutate moleculară mică trebuie ajustate în funcție de greutate (administrare de 2 ori pe zi), administrate până la 36 de ore anterior nașterii. În cazul tratamentului anticoagulant oral, valoarea INR trebuie să se situeze în intervalul 2-2,5, minimizând astfel riscul fetal.

5.4. Proteze valvulare

5.4.1. Alegerea tipului de proteză valvulară

Alegerea unei valve protetice la femeile care doresc o sarcină este dificilă.

Valvele mecanice au durabilitate mare, oferă performanță hemodinamică excelentă, dar necesitatea terapiei anticoagulante crește mortalitatea și morbiditatea maternă și fetală. Valvele biologice oferă de asemenea performanță hemodinamică bună și sunt mai puțin trombogenice. Totuși, utilizarea lor la femeile tinere este asociată cu un risc crescut de deteriorare structurală valvulară, apărând la aproximativ 50% din femeile sub 30 de ani la 10 ani de la implantare, și este mai frecventă în cazul valvelor implantate în poziție mitrală decât la cele din poziție aortică sau tricuspidiană. Pentru valvele din poziție pulmonară, implantarea transcater este o opțiune la un număr din ce în ce mai mare de pacienți, în special la cei cu antecedente de implantare a unei proteze biologice. Există păreri contradictorii în ceea ce privește influența sarcinii asupra accelerării degradării valvelor biologice¹⁴⁴. Totuși, pacientele tinere cu proteză biologică vor necesita, aproape sigur, o reintervenție, cu un risc de mortalitate de 0-5%, în funcție de poziția valvei și de gradul de urgență.

În cazul pacientelor cu boală valvulară aortică, alternativa este reprezentată de procedura Ross (autogrefă pulmonară transferată în poziție aortică și înlocuirea valvei pulmonare cu homogrefă). În acest caz, hemodinamica valvulară este excelentă, fără risc de tromboză. Totuși, această intervenție bivalvulară necesită

experiență chirurgicală mare, cu o rată semnificativă de reintervenție după 10 ani. În plus, se cunosc puține date despre evoluția sarcinii la femeile cu antecedente de intervenție Ross¹⁴⁵. Dorința unei sarcini reprezintă o indicație de clasa IIb pentru implantarea unei valve biologice⁷. Alegerea unui anumit tip de proteză ar trebui să se facă după informarea detaliată a pacientei și după discuția cu pacienta.

5.4.2. Protezele biologice

În general, sarcina este bine tolerată la femeile cu proteze biologice. Riscul cardiovascular matern depinde, în principal, de funcționalitatea protezei. Riscul este scăzut la pacientele fără disfuncția protezei sau cu disfuncție minimă și cu funcție ventriculară bună¹⁴⁴.

Evaluarea și consilierea presarcină, la fel ca și urmărirea, tratamentul medical și indicațiile pentru intervenție sunt comparabile cu cele pentru gravidele cu disfuncție de valvă nativă.

5.5. Protezele mecanice și tratamentul anticoagulant

Din punct de vedere hemodinamic, femeile cu valve mecanice, fără simptomatologie importantă, tolerează bine sarcina. Cu toate acestea, nevoia de anticoagulare ridică probleme specifice, din cauza riscului crescut de tromboză valvulară, complicații hemoragice, precum și complicații la făt. Sarcina este asociată cu un risc matern crescut. Caracterul și magnitudinea riscului depind de regimul de anticoagulare utilizat în timpul sarcinii și calitatea controlului anticoagulării. Evaluarea în pre-sarcină ar trebui să includă evaluarea simptomelor și evaluarea ecocardiografică a funcției ventriculare, a protezei și a valvelor native.

Riscul matern

Valvele mecanice prezintă risc de tromboză valvulară, risc crescut în timpul sarcinii. Într-o recenzie amplă, riscul a fost de 3,9% cu ACO pe tot parcursul sarcinii, de 9,2% atunci când a fost folosită heparina nefracționată în primul trimestru și ACO în al doilea și a treilea trimestru și de 33% la pacientele ce au avut heparină nefracționată pe toată durata sarcinii¹⁴⁶. Decesul matern a fost înregistrat în aceste grupuri în 2%, 4%, și respectiv 15% din cazuri, și a fost, de obicei cauzat de tromboza valvulară¹⁴⁶. O trecere în revistă a literaturii recente de specialitate a confirmat riscul scăzut de tromboză valvulară în cazul utilizării terapiei cu ACO pe tot parcursul sarcinii (2,4%, 7/287 de sarcini), comparativ cu heparina nefracționată în primul trimestru (10,3%, 16/156 sarcini)¹⁴⁷. Riscul este, probabil, mai

mic la dozare adecvată și depinde de tipul și poziția valvei mecanice, precum și de factorii de risc suplimentari⁷. Utilizarea heparinei nefracționată pe tot parcursul sarcinii se asociază în plus cu trombocitopenie și osteoporoză. HGMM sunt, de asemenea, asociate cu risc de tromboză valvulară^{148,149}. Riscul este mai mic, dar totuși prezent, dacă se ajustează dozele în conformitate cu nivelul anti-Xa^{147,148,150-152}. La un lot de 111 gravide, la care s-a ajustat doza de HGMM în funcție de nivelurile anti-Xa pe toată durata sarcinii, tromboza valvulară a apărut la 9% din cazuri^{147,150-152}. Valoarea prea mică de anti-Xa sau complianța redusă, probabil, a contribuit la apariția trombozei în aproape toate cazurile (mai puțin unul). O recenzie a raportat o frecvență mai mică a trombozei la pacientele care au primit HGMM doar în primul trimestru, dar studiul cuprinde un număr mic de pacienți (3,6%, 2/56 sarcini)¹⁴⁷.

Folosirea HGMM în timpul sarcinii la femeile cu proteze mecanice este încă controversată, deoarece dovezile sunt insuficiente. Problemele nerezolvate se referă la nivelul optim de anti-Xa, importanța peak-ului vs nivelurile pre-doză și intervalele de timp optime pentru monitorizarea anti-Xa. Este nevoie imperioasă de studii pe această temă.

Există o creștere marcată a necesarului de doze în timpul sarcinii pentru a menține nivelurile de anti-Xa în intervalul terapeutic^{151,153}, din cauza volumului crescut de distribuție și al creșterii clearance-ului renal. Prin urmare, monitorizarea periodică a nivelului anti-Xa este necesară. S-a demonstrat că nivelele de anti-Xa pre-doză sunt adesea subterapeutice atunci când nivelurile de vârf se situează în intervalul 0,8 și 1,2 U/mL^{153,154}. Chiar și atunci când sunt monitorizate nivelurile de anti-Xa pre-doză și dozarea mai frecventă, determină niveluri pre-doză mai crescute asociate cu niveluri de vârf mai mici, nu există date disponibile pentru a demonstra că prin această abordare se obține o anticoagulare stabilă și consistentă și că va preveni tromboza valvulară și sângerarea¹⁵²⁻¹⁵⁴.

Dovezile actuale indică faptul că anticoagularea orală pe tot parcursul sarcinii, sub controlul strict al INR-ului, este cel mai sigur tratament pentru mamă^{146, 147,155}. Totuși, studii randomizate adecvate care să compare diferitele regimuri nu sunt disponibile. Superioritatea heparinei nefracționată sau HGMM în primul trimestru nu este dovedită, deși un studiu recent sugerează o eficacitate mai mare a HGMM¹⁴⁷. Nicio HGMM nu este oficial aprobată pentru femeile însărcinate cu valve mecanice.

Riscul obstetrical și al fătului

Toate regimurile de anticoagulare prezintă un risc crescut de avort spontan și de complicații hemoragice, inclusiv sângerare retroplacentară, ce determină naștere prematură și deces fetal^{144,146,148,150-152}. Compararea studiilor este dificilă, totuși, dat fiind că se constată diferențe. Anticoagulantele orale traversează placenta și utilizarea lor în primul trimestru de sarcină poate duce la embriopatie în 0,6-10% din cazuri^{146,156-158}. Heparina nefracționată și HGMM nu traversează placenta neterminând embriopatie. Înlocuirea ACO cu heparină nefracționată în săptămânile 6-12 scade foarte mult acest risc. Într-un studiu mic, incidența embriopatiei a fost redusă (2,6%), când doza de warfarină a fost <5 mg și 8% când doza de warfarină a fost >0,5 mg/zi¹⁵⁹. Această dependență în funcție de doza utilizată a fost confirmată într-un studiu recent¹⁵⁵. Anomaliile de la nivelul sistemului nervos central au fost constatate la 1% dintre copiii a căror mame au utilizat anticoagulante orale în primul trimestru de sarcină¹⁵⁸. Există un risc redus de anomalii minore la nivelul sistemului nervos central și la utilizarea anticoagulantelor orale în afara primului trimestru¹⁵⁸. Nașterea pe cale naturală în timp ce mama se află sub terapie cu anticoagulante orale este contraindicată din cauza riscului de sângerare intracraniană fetală.

Management

Ar trebui luate în considerare disfuncția ventriculară și valvulară, precum și tipul și poziția valvei, și antecedentele de tromboză valvulară. Avantajele și dezavantajele diferitelor regimuri de anticoagulare ar trebui să fie discutate pe larg. Mama și partenerul ei trebuie să înțeleagă că în conformitate cu dovezile actuale, anticoagulantele orale sunt cele mai eficiente în prevenția trombozei valvulare, și, prin urmare, sunt cel mai sigur regim pentru mamă, iar riscurile aduse mamei pun în pericol și copilul. Pe de altă parte, riscul de embriopatie și de hemoragie fetală trebuie să fie discutat, în funcție de doza de anticoagulant oral. Managementul regimului ce va fi ales ar trebui planificat în detaliu.

Urmărire

Eficacitatea regimului anticoagulant ar trebui monitorizată săptămânal, iar urmărirea clinică și ecocardiografică ar trebui efectuate lunar.

Terapia medicamentoasă

Scopul principal al tratamentului anticoagulant la aceste femei este de a preveni apariția trombozei val-

vulare și consecințele sale letale, atât pentru mamă cât și pentru făt. Următoarele recomandări ar trebui să fie văzute în această perspectivă. Tratamentul cu anticoagulante orale ar trebui să fie menținut până la apariția sarcinii. Heparina nefracționată sau HGMM pe tot parcursul sarcinii nu sunt recomandate din cauza riscului ridicat de tromboză valvulară, comparativ cu riscul fetal scăzut în cazul utilizării anticoagulantelor orale în al doilea și al treilea trimestru. Continuarea terapiei cu anticoagulante orale pe parcursul sarcinii ar trebui să fie luată în considerare atunci când doza de warfarină este <5 mg pe zi (sau fenprocumon <3 mg sau acenocoumarol <2 mg pe zi), deoarece riscul de embriopatie este scăzut, iar regimul este cel mai eficient în prevenirea trombozei valvulare^{146,147}. După ce mama a primit informații complete despre faptul că utilizarea anticoagulantelor orale pe tot parcursul sarcinii este cel mai sigur tratament pentru ea și că riscul de embriopatie este $<3\%$, întreruperea tratamentului cu anticoagulante orale și schimbarea cu heparină nefracționată sau HGMM între săptămânile 6 și 12 sub control strict al dozei și supraveghere (astfel cum este indicat mai jos), ea poate fi încadrată în categoria pacienților care va necesita doze scăzute de anticoagulant oral. Atunci când o pacientă necesită o doză mai mare de anticoagulant oral, trebuie să se aibă în vedere întreruperea anticoagulantului între săptămânile 6 și 12 și înlocuirea cu heparină nefracționată (aPTT \geq două ori controlul, la pacientele cu risc înalt administrat sub formă de infuzie i.v.) sau HGMM de două ori pe zi, cu ajustarea dozei în funcție de greutate și conform cu nivelul anti-Xa (**Tabelul 12**). Nivelul de anti-Xa ar trebui să fie menținut între 0,8 și 1,2 U/ml, determinat la 4-6 ore după administrarea substanței (**Tabelul 12**)⁴⁷. Grupul de Lucru recomandă controlul săptămânal al nivelului de anti-Xa din cauza necesității de creștere a dozelor de HGMM în timpul sarcinii^{2,4,7,147,151,153}. Ca o alternativă, continuarea terapiei cu anticoagulante orale poate fi luată în considerare la aceste paciente după consimțământul informat. Importanța monitorizării nivelului de anti-Xa predoză și necesitatea de a menține acest nivel peste 0,6 UI/ml, nu a fost studiată suficient, mai ales din punct de vedere al evenimentelor trombo-embolice și sângerării, pentru a face recomandări ferme. Doza de început pentru HGMM este de 1 mg/kg corp în cazul în care se utilizează enoxaparină și 100UI/kg pentru dalteparină, administrate de două ori pe zi, subcutanat. Doza trebuie ajustată în funcție de greutate, care crește pe perioada sarcinii¹⁶⁰ și de nivelul anti-Xa. Grupul de Lucru nu recomandă adăugarea de aspirină la acest regim, de-

oarece nu există date care să demonstreze eficacitatea și siguranța la femeile gravide. Utilizarea de HGMM în primul trimestru este limitată de numărul redus de date referitoare la eficiență¹⁴⁷ și siguranță, incertitudini în ceea ce privește dozarea optimă atât pentru a preveni tromboza valvulară, cât și sângerarea, precum și disponibilitatea variabilă de a testa nivelul anti-Xa.

Indiferent de regimul folosit, efectul anticoagulantelor ar trebui să fie monitorizat foarte atent, iar în cazul anticoagulantelor orale INRul ar trebui să fie determinat la interval de o săptămână. Valoarea INR ar trebui să fie aleasă în funcție de tipul și amplasarea valvei protetice, în conformitate cu ghidurile^{4,7}. O educație intensă referitoare la anticoagulante și auto-monitorizarea este recomandată pacientelor. În cazul în care este utilizată heparina nefracționată și aPTT este stabil, acesta ar trebui monitorizat săptămânal, la 4-6 ore după administrarea primei doze, cu o creștere de \geq două ori normalul.

Diagnosticul și managementul trombozei valvulare

Atunci când o femeie cu proteză mecanică prezintă dispnee și/sau un eveniment embolic, ecocardiografia transtoracică imediată este indicată pentru a căuta tromboza valvulară, de obicei, urmată de ecocardiografie transesofagiană. Dacă este necesar, fluoroscopia poate fi efectuată cu un risc fetal limitat. Managementul trombozei valvulare este comparabil cu managementul pacienților în afara sarcinii. Acesta include optimizarea nivelului de anticoagulant cu heparină i.v. și reluarea anticoagularii orale la bolnavii care nu sunt în stare critică și au avut anticoagulare recentă subterapeutică, și intervenție chirurgicală atunci când anticoagularea nu e eficientă și pentru pacienții în stare critică cu tromboză obstructivă⁷. Majoritatea agenților fibrinolitici nu traversează placenta, dar riscul de embolizare (10%) și de sângerare subplacentară trebuie luat în considerare, experiența utilizării acestora în timpul sarcinii fiind limitată. Fibrinoliza ar trebui aplicată la pacienții în stare critică atunci când chirurgia nu este disponibilă imediat. Deoarece riscul pierderii fătului este ridicat în cazul intervenției chirurgicale, fibrinoliza poate fi o opțiune la pacientele în stare non-critică la care anticoagularea a eșuat. Fibrinoliza este terapia de elecție a trombozei valvelor protetice ale cordului drept⁷. Mama trebuie informată asupra riscurilor.

Nașterea (a se vedea și Secțiunea 2.9)

Nașterea planificată pe cale naturală este de obicei preferată, cu trecerea prealabilă pe heparină. O cezari-

ană planificată poate fi o alternativă, în special la paciențele cu risc crescut de tromboză valvulară, pentru a menține pacienta cât mai puțin timp fără anticoagulante orale. Cezariana ar trebui efectuată dacă travaliul se declanșează și pacienta se află încă sub terapie cu anticoagulante orale.

5.6. Recomandări pentru managementul valvulopatiilor

6. BOALA ARTERIALĂ CORONARIANĂ ȘI SINDROAMELE CORONARIENE ACUTE

Criteriile de diagnostic ale sindromului coronarian acut (SCA) în timpul sarcinii sau în perioada peripartum sunt similare cu cele pentru pacientele neînsărcinate și constau în dureri în piept, modificări ECG și biomarkeri cardiaci pozitivi. Cu toate acestea, undele T negative pot apărea la un număr crescut de paciente

Tabelul 12. Recomandări pentru managementul valvulopatiilor

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Stenoza mitrală		
La pacientele simptomatice sau cu hipertensiune pulmonară sunt recomandate restricționarea activității și betabloacantele β1-selective.	I	B ^{7,64}
Diureticele sunt recomandate când simptomele de congestie persistă în timpul terapiei cu β-blocante.	I	B ⁶⁴
Pacientele cu SM severă trebuie supuse intervenției chirurgicale anterior sarcinii.	I	C
Anticoagularea terapeutică este recomandată în caz de fibrilație atrială, tromboză atrială stângă sau antecedente de embolism.	I	C
Comisuratomia mitrală percutană ar trebui luată în considerare la gravidele cu simptome severe sau cu presiunea sistolică în artera pulmonară >50 mmHg în ciuda tratamentului medicamentos.	IIa	C
Stenoza aortică		
La pacientele cu SA severă este necesară intervenția chirurgicală anterior sarcinii dacă:		
sunt simptomatice	I	B ⁷
disfuncția VS (FEVS <50%) este prezentă	I	C
Pacientele asimptomatice cu SA severă trebuie tratate chirurgical anterior sarcinii dacă dezvoltă simptome specifice la testul de efort.	I	C
Pacientele asimptomatice cu SA severă ar trebui luate în considerare pentru tratament chirurgical anterior sarcinii dacă la testul de efort se înregistrează o scădere a tensiunii arteriale.	IIa	C
Regurgitățile valvulare		
Pacientele cu regurgitare severă aortică sau mitrală simptomatice sau disfuncție sau dilatare ventriculară ar trebui tratate chirurgical anterior sarcinii.	I	C
Terapia medicală este recomandată la femeile gravide cu leziuni de regurgitare odată cu apariția simptomelor.	I	C
Valve mecanice		
ACO este recomandată în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru până în săptămâna 36 de sarcină.	I	C
Modificările tratamentului ACO în timpul sarcinii trebuie realizate în spital.	I	C
Dacă travaliul se declanșează în timpul tratamentului cu ACO, operația de cezariană este indicată.	I	C
Începând cu săptămâna 36 de gestație, ACO trebuie întreruptă și începută terapia cu doze ajustate de HNF (aPTT ≥ 2 x control) sau HGMM (nivel anti-Xa la 4-6 ore post-doză de 0,8-1,2 U/mL).	I	C
La femeile însărcinate sub tratament cu HGMM, nivelul seric anti-Xa post-doză trebuie evaluat săptămânal.	I	C
HGMM ar trebui înlocuite cu HNF intravenos cu cel puțin 36 de ore anterior travaliului. HNF ar trebui întreruptă cu 4-6 ore anterior travaliului și reluată la 4-6 ore după naștere dacă nu există complicații hemoragice.	I	C
Ecocardiografia imediată este indicată la femeile cu valvă mecanică ce se prezintă cu dispnee și/sau un eveniment embolic.	I	C
Continuarea ACO în primul trimestru trebuie luată în considerare la pacientele la care doza necesară de warfarină pentru anticoagulare în limite terapeutice este <5 mg/zi (sau phenprocoumon <3 mg/zi sau acenocumarol <2 mg/zi), după informarea și consimțământul pacientei.	IIa	C
Oprirea ACO între săptămânile 6-12 de sarcină și înlocuirea cu doze ajustate de HNF (aPTT ≥ 2 x control; la pacientele cu risc înalt administrată ca perfuzie intravenoasă) sau de HGMM de două ori pe zi (cu doza ajustată în funcție de greutate și de nivelul anti-Xa țintă la 4-6 ore post-doză de 0,8-1,2 U/mL) ar trebui luată în considerare la pacientele la care doza necesară de warfarină pentru anticoagulare în limite terapeutice este >5 mg/zi (sau phenprocoumon >3 mg/zi sau acenocumarol >2 mg/zi).	IIa	C
Oprirea ACO între săptămânile 6-12 de sarcină și înlocuirea cu HGMM sau HNF sub control strict (descrie mai sus) poate fi luată în considerare la anumite paciente la care doza necesară de warfarină pentru anticoagulare în limite terapeutice este <5 mg/zi (sau phenprocoumon <3 mg/zi sau acenocumarol <2 mg/zi).	IIb	C
Continuarea ACO între săptămânile 6-12 de sarcină poate fi luată în considerare la pacientele la care doza necesară de warfarină pentru anticoagulare în limite terapeutice este >5 mg/zi (sau phenprocoumonol >3 mg/zi sau acenocumarol >2 mg/zi).	IIb	C
HGMM trebuie evitate dacă nivelul plasmatic anti-Xa nu poate fi monitorizat.	III	C

a = clasa de recomandare
b = nivel de evidență
aPTT = activated partial thromboplastin time (Timpul de tromboplastină parțial activată); SA = Stenoză aortică; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; FEVS = fracția de eiecție a ventriculului stâng; SM = stenoză mitrală; ACO = anticoagularea orală; HNF = heparină nefracționată

în timpul sarcinii în condiții non-ischemice. O creștere a nivelului troponinei I ar trebui investigată și luat în considerare diagnosticul de ischemie chiar în prezența pre-eclampsiei¹⁶¹. Diagnosticul este de multe ori întârziat, deoarece simptomele pot fi atribuite sarcinii. Diagnosticile diferențiale principale ale durerii toracice acute ischemice sunt pre-eclampsia, embolia pulmonară acută și disecția de aortă. Ecocardiografia poate fi folosită în siguranță pentru a evalua prezența tulburărilor de cinetică. Testul ECG de efort sau ecocardiografia de efort pot fi efectuate la pacientele stabile; testele de stres cu radionuclizi ar trebui evitate din cauza radiațiilor. Hemoragia post-partum severă cu șoc hemoragic, poate duce de asemenea la niveluri crescute ale troponinei cu modificări ischemice pe ECG și anomalii de cinetică ale peretelui VS.

6.1 Riscul matern și fetal

Odată cu creșterea în vârstă a mamelor și cu creșterea numărului de femei cu risc înalt care rămân însărcinate, sindromul coronarian acut (SCA) la femeile însărcinate este de așteptat să crească. Sarcina poate fi luată în considerare la femeile cu boală coronariană cunoscută în absența ischemiei reziduale și a semnelor clinice de disfuncție de VS. Se recomandă evaluarea riscului cardiac înaintea concepției (vezi Secțiunea 2.11). SCA sunt rare în timpul sarcinii și sunt estimate la 3-6 la 100 000 de nașteri¹⁶²⁻¹⁶⁴. Sunt strâns legate de prezența factorilor de risc coronarieni majori, cum ar fi fumatul, hipertensiunea, dislipidemia, vârsta înaintată, diabetul zaharat și istoricul familial pozitiv. Alte condiții care contribuie la riscul de SCA sunt (pre) eclampsia, trombofilia, infecțiile post-partum și hemoragia severă postpartum^{161,163-165}. SCA din timpul sarcinii poate apărea în oricare dintre etapele de gestație. Disecțiile spontane de artere coronare sunt mai frecvente la femeile însărcinate decât la restul femeilor, și sunt în mare parte raportate în apropierea nașterii sau în perioada imediată post-partum¹⁶³. Acestea pot fi legate de nivelurile ridicate de progesteron cu modificări ulterioare structurale ale colagenului din pereții vaselor. Ergometrina administrată pentru sângerarea post-partum poate duce la vasospasm coronarian și la ischemie. Trombii și disecțiile apar mai frecvent în perioada peripartum decât înaintea nașterii¹⁶³.

Mortalitatea maternă după SCA este estimată la 5-10% și este mai mare în perioada peripartum. Supraviețuirea s-a îmbunătățit din cauza intervenției coronariene percutane primare (PCI)¹⁶²⁻¹⁶⁴. Prognosticul matern pe termen lung depinde în principal de mărimea infarctului și de profilul de risc cardiovascular. Înainte

de naștere, SCA poate duce la mortalitate fetală și prematuritate, risc, care este legat în principal de gradul de severitate al bolii cardiace materne.

6.2. Management

Primul pas în caz de SCA cu supradenivelare ST este să se trimită imediat pacienta într-un centru cu facilități de angiografie diagnostică și PCI primară.

Intervenții în timpul sarcinii

Angiografia coronariană cu posibilitatea de PCI este preferată față de tromboliză, deoarece poate diagnostică, de asemenea, existența disecției arterei coronare. Riscul de dăunare potențială asupra fătului ar trebui luat în considerare, în special în primul trimestru. Toate studiile au raportat utilizarea de stenturi metalice în timpul fazei acute a infarctului miocardic cu supradenivelare de ST din timpul sarcinii; siguranța utilizării DES (*drug-eluting stent*) la femeile gravide este încă necunoscută. Deoarece DES necesită utilizarea prelungită a terapiei duale antiplachetare, acestea ar trebui evitate. Deși activatorul tisular al plasminogenului recombinant nu traversează placentă, acesta poate determina complicații hemoragice (sângerare subplacentară); prin urmare, tratamentul trombolitic ar trebui să fie rezervat pentru SCA amenințătoare de viață când nu există acces la PCI¹⁶⁶. La femeile cu SCA fără supradenivelare de ST, cu risc intermediar sau înalt, este indicată abordarea invazivă pentru a evalua anatomia coronariană, în timp ce la pacientele stabile cu simptome de efort tratamentul de ales este reprezentat de supraveghere atentă și tratament medicamentos¹⁶⁷. În cazul în care există o deteriorare a stării clinice, strategia invazivă este indicată la toți pacienții. În caz de disecție coronariană recurentă, poate fi luată în considerare nașterea înainte de termen în funcție de viabilitatea fetală. Datele privind chirurgia de bypass aorto-coronarian în urgență, în timpul sarcinii, sunt puține, cu o rată de mortalitate potențială ridicată^{163,164}.

Tratamentul medicamentos

Utilizarea de IECA, blocați de receptori ai angiotensinei (BRA) și inhibitori ai reninei este contraindicată în timpul sarcinii (a se vedea Secțiunea 11). Beta-blocantele și aspirina în doză mică sunt considerate relativ sigure, în timp ce siguranța tienopiridinelor este necunoscută. Prin urmare, clopidogrelul ar trebui să fie folosit în timpul sarcinii numai când este strict necesar (de exemplu, după implantare de stent) și pentru cea mai scurtă perioadă posibilă. În absența datelor privind siguranța inhibitorilor glicoproteinei IIb/IIIa, bivalir-

dinei, prasugrelului și ticagrelorului, acestea nu sunt recomandate în timpul sarcinii.

Nașterea

În majoritatea cazurilor, nașterea naturală este adecvată. Nașterea este discutată în Secțiunea 2.9.

6.3. Recomandări pentru managementul bolii arteriale coronariene

Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
ECG și nivelul troponinei ar trebui să fie efectuate în cazul apariției durerilor toracice la o femeie gravidă.	I	C
Angioplastia coronariană este de preferat ca terapie de reperfuție în STEMI din timpul sarcinii.	I	C
Managementul conservator ar trebui să fie luat în considerare pentru SCA fără supradenivelare de ST fără criterii de risc.	Ila	C
Un management invaziv ar trebui să fie luat în considerare pentru SCA fără supradenivelare de ST cu criterii de risc (inclusiv NSTEMI).	Ila	C

a = clasa de recomandare
b = nivel de evidență
STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare de ST; NSTEMI = infarct miocardic fără supradenivelare de ST; SCA = sindrom coronarian acut.

7. CARDIOMIOPATIILE ȘI INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Incidența actuală în Europa a cardiomiopatiilor asociate cu sarcina nu este cunoscută. Etiologia cardiomiopatiilor care apar în asociere cu sarcina este diversă; pot fi dobândite și ereditare (cardiomiopatia peripartum (CMPP), cardiomiopatia toxică, hipertrofică (CMH), dilatativă (CDM), boli de depozitare etc). Cardiomiopatiile sunt boli rare, dar pot cauza complicații severe în sarcină¹⁶⁸.

7.1. Cardiomiopatia peripartum

CMPP a fost analizată recent¹⁶⁸. Cele mai importante aspecte sunt descrise pe scurt aici. Incidența variază între 1:300 și 1:4000 de nașteri, în funcție de factorii genetici și/sau factorii culturali^{168,169}. Factori de risc par a fi multiparitatea, nașterile multiple, istoricul familial, etnia, fumatul, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, pre-eclampsia, malnutriția, vârsta înaintată a mamei sau sarcina la adolescență, precum și utilizarea îndelungată a β-agoniștilor^{168,169}. Etiologia CMPP (Cardiomiopatia Peripartum) este incertă, dar infecțiile, inflamația și procesele autoimune pot juca un rol¹⁷⁰. CMPP este considerată a fi consecința dezechilibrului stresului oxidativ care conduce la clivarea proteolitică a hormonului prolactină într-un factor potent angiostatic și în fragmente pro-apoptotice¹⁷¹.

Conform definițiilor actuale, PPCM este o cardiomiopatie idiopatică ce se manifestă prin insuficiență cardiacă secundară disfuncției sistolice a VS care apare spre sfârșitul sarcinii sau în următoarele luni după

naștere. Aceasta este un diagnostic de excludere atunci când nu este găsită nicio altă cauză de insuficiență cardiacă. VS poate să fie nedilatată, dar FE este aproape întotdeauna redusă sub 45%¹⁶⁸.

Semnele și simptomele sunt de obicei tipice pentru insuficiența cardiacă, dar, din cauza stării fiziologice speciale datorate sarcinii și perioadei post-partum, la pacientele cu CMPP este raportat un spectru larg de simptome. CMPP ar trebui să fie suspectată la toate femeile cu o revenire întârziată la starea fiziologică de dinaintea sarcinii. Frecvent, pacientele se prezintă cu insuficiență cardiacă acută. Aritmiile ventriculare complexe precum și moartea subită de cauză cardiacă sunt, de asemenea, descrise.

În unele cazuri, nu toate criteriile de diagnostic sunt strict îndeplinite. Ecocardiografia este metoda preferată pentru evaluarea funcției VS. CMD (cardiomiopatia dilatativă) cu transmitere genetică se poate manifesta în același interval de timp ca și CMPP și nu se poate distinge de aceasta^{172,173}.

Management

Insuficiența cardiacă în CMPP se poate dezvolta foarte rapid, de aceea se aplică măsurile pentru managementul insuficienței cardiace acute¹⁷⁴.

Intervenții

Dacă o pacientă este dependentă de suportul inotrop, în ciuda tratamentului medical optimal, ar trebui transferată într-o unitate specializată unde există posibilitatea implantării unui balon de contrapulsăție aortică, a unui dispozitiv de asistență ventriculară, precum și prezența unei echipe de medici în vederea transplantului cardiac. Decizia de utilizare a balonului de contrapulsăție aortică și de implantare a unui dispozitiv de asistență ventriculară ar trebui să fie discutată în colaborare cu medicii specialiști. Este important de reținut că prognosticul CMPP este diferit de cel al CMD, cu o rată importantă de ameliorare sau normalizare a funcției VS în primele 6 luni de la diagnosticare. Rata relativ ridicată (aproximativ 50%) de recuperare spontană trebuie să fie luată în considerare atunci când se decide diagnosticul¹⁷⁵.

Dispozitive și transplantul cardiac

Pentru femeile care prezintă simptome și disfuncție severă de VS la 6 luni de la prima prezentare, în ciuda tratamentului medical optimal maxim și QRS cu durata >120 ms, cei mai mulți clinicieni ar recomanda terapia de resincronizare cardiacă sau implantarea de ICD (cardiodefibrilator implantabil). Transplantul cardiac

trebuie să fie rezervat pacienților la care folosirea dispozitivelor mecanice de suport circulator nu este posibilă sau nu este dorită, precum și pacienților care nu se recuperează după 6-12 luni de asistare ventriculară stângă. Pacienții cu CMPP au un prognostic similar cu cei cu CMD după transplantul cardiac¹⁷⁶.

Terapia medicamentoasă

Prezența sarcinii este importantă pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice. Cele mai multe paciente prezintă CMPP peri- sau postpartum. Femeile care se prezintă cu CMPP în timpul sarcinii necesită îngrijire medicală pluridisciplinară, cardiologică și obstetricală. Efectele adverse posibile asupra fătului trebuie să fie luate în considerare atunci când se stabilește schema de tratament. Nașterea în urgență, indiferent de vârsta sarcinii, trebuie să fie luată în considerare la femeile care se prezintă sau la care persistă insuficiența cardiacă avansată cu instabilitate hemodinamică. Imediat ce nașterea a avut loc, iar pacienta este stabilă din punct de vedere hemodinamic, terapia standard pentru insuficiența cardiacă poate fi aplicată (Secțiunea 7.4).

Tratamentul anticoagulant trebuie administrat cu atenție în perioada imediată postpartum dar, odată ce sângerarea este oprită, acesta trebuie luat în considerare la pacientele cu FE foarte mică deoarece accidentele embolice periferice, inclusiv embolismul cerebral și trombii ventriculari sunt fenomene frecvente în CMPP¹⁶⁸. Accidentele embolice sunt frecvente ca urmare a activității procoagulante crescute în perioada peripartum¹⁷⁷.

Insuficiența cardiacă trebuie să fie tratată conform ghidurilor de insuficiență cardiacă acută și cronică¹⁷⁴. Tratamentul cu IECA, BRA și inhibitori ai reninei este contraindicat în timpul sarcinii din cauza fetotoxicității^{178,179}. Când este necesară folosirea IECA în timpul alăptării, benazepril, captopril sau enalapril ar trebui să fie preferați. Hidralazina și nitrații pot fi folosiți în loc de IECA/ BRA pentru reducerea postsarcinii. Dopamina și levosimendanul pot fi utilizați în cazul în care sunt necesare medicamentele inotrop pozitive. Tratamentul cu beta blocante este indicat la toate pacientele cu insuficiență cardiacă, dacă sunt tolerate³. Blocantele β 1-selective (de exemplu, metoprolol) ar trebui să fie preferate. Atenolol nu ar trebui să fie folosit¹⁸⁰. Nou-născuții ar trebui supravegheați timp de 24-48 de ore după naștere pentru a exclude hipoglicemia, bradicardia și insuficiența respiratorie. Diureticele ar trebui să fie folosite numai dacă este prezentă congestia pulmonară, deoarece acestea pot scădea fluxul de sânge la nivelul

placentei¹⁶⁹. Furosemidul și hidroclorotiazida sunt cele mai utilizate diuretice. Antagoniștii de aldosteron ar trebui evitați¹⁸¹. Tratamentul cu spironolactonă poate asocia efecte antiandrogenice în primul trimestru. Nu există date despre folosirea eplerenonei.

Activitatea de coagulare este crescută în timpul sarcinii (a se vedea Secțiunea 2.4)¹⁷⁷. În contextul unei FE reduse în CMPP, trebuie considerat tratamentul cu HGMM sau cu anticoagulante orale. Anticoagularea este recomandată la pacientele cu trombi intracardiaci detectați prin tehnici imagistice sau cu dovezi de embolie sistemică¹⁷⁴, precum și la pacientele cu insuficiență cardiacă sau fibrilație atrială paroxistică sau persistentă. HGMM sau antagoniștii de vitamina K sunt recomandați în funcție de perioada sarcinii pentru a preveni accidentele embolice^{142,174,182}. Când sunt folosite HGMM ar trebui monitorizate nivelurile serice de anti-Xa.

Nașterea

Nașterea pe cale naturală este întotdeauna de preferat în cazul în care pacienta este stabilă din punct de vedere hemodinamic și nu există motive obstetricale pentru intervenția cezariană. Este necesară monitorizarea atentă din punct de vedere hemodinamic. Analgezia epidurală este de preferat. Nașterea prematură a fost raportată la 17% dintre paciente, fără efecte negative marcate asupra nou-născutului¹⁸³. Nașterea de urgență, indiferent de vârsta gestațională ar trebui să fie luată în considerare la femeile cu insuficiență cardiacă avansată și instabilitate hemodinamică în ciuda tratamentului. Se recomandă combinația de rahianestezie și anestezie epidurală în caz de cezariană¹⁸⁴. Este necesară prezența unei echipe interdisciplinare formată din medici cu experiență.

Alăptatul la sân

Unii IECA (benazepril, captopril, enalapril) au fost testați la femeile care alăptează și utilizarea lor de către mame este sigură pentru copiii¹⁸⁵. Monitorizarea greutății copilului în primele 4 săptămâni este un indicator esențial al disfuncției renale. Un mic studiu pilot recent randomizat și prospectiv susține ipoteza că adăugarea de bromocriptină la terapia standard a insuficienței cardiace, are efecte benefice asupra FE ventriculare și asupra rezultatelor clinice la femeile cu CMPP acută severă¹⁸⁶. În plus, din cauza cerințelor metabolice crescute din timpul lactației și alăptării, prevenirea lactației poate fi luată în considerare.

Prognosticul și consilierea pentru o sarcină ulterioară

Datele la nivel mondial cu privire la ratele de mortalitate variază de la 0% la 9% în populația albă din Statele Unite ale Americii, până la 15% la afro-americieni și populațiile din Africa de Sud și Haiti. Studiile sistematice efectuate în țări europene nu sunt disponibile până în prezent. Deteriorarea funcției VS este raportată în maxim 50% din cazuri, în ciuda tratamentului medicamentos optimal maximal¹⁸⁷.

O sarcină ulterioară implică un risc de recurență a CMPP de aproximativ 30-50%^{169,175}. În cazul în care FE nu s-a normalizat, o sarcină ulterioară ar trebui să fie descurajată. Chiar dacă FE a revenit la normal, consilierea este încă necesară din cauza riscului de recurență care se instalează odată cu o nouă sarcină.

7.2 Cardiomiopatia dilatativă (CDM)

CDM este definită de prezența simptomelor tipice de insuficiență cardiacă, dilatare VS și disfuncție sistolică VS de cauză necunoscută. Diferențierea de CMPP se face în funcție de momentul manifestării. Dacă afecțiunea nu este cunoscută înainte de concepție, cel mai adesea este demascată în timpul primului sau celui de-al doilea trimestru atunci când solicitările hemodinamice sunt în creștere. Un istoric familial de CDM pledează pentru diagnosticul de CDM și împotriva celui de CMPP. Puținele cazuri clasice de CDM din timpul sarcinii s-au însoțit de deteriorare marcată pe timpul sarcinii¹⁸⁸.

Cardiomiopatiile secundare, cum ar fi cardiomiopatiile infiltrative sau toxice, bolile de depozitare și alte forme rare, se pot, de asemenea, manifesta în timpul sarcinii. Cardiomiopatiile hipertensivă sau ischemică pot provoca, de asemenea, un tablou clinic similar.

Riscul matern și fetal

Femeile cu CMD ar trebui informate cu privire la riscul de deteriorare a stării de sănătate în perioada de gestație și în perioada peripartum (a se vedea Secțiunea 2). Acestea ar trebui consiliate în funcție de riscul individual. Dacă sarcina survine, o FEVS sub 40% este un predictor de risc înalt și se sfătuiește monitorizarea atentă într-un centru terțiar. Dacă FEVS este de sub 20%, riscul de mortalitate maternă este foarte mare și ar trebui luată în considerare decizia de întrerupere a sarcinii.

Management

Tratamentul anticoagulant cu HGMM sau cu antagoniști de vitamină K, în funcție de stadiul sarcinii ar trebui luat în considerare pentru pacientele care prezintă aritmii atriale.

CMD se tratează în conformitate cu ghidurile ESC/*European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) de insuficiență cardiacă¹⁷⁴, cu adaptările pe timpul sarcinii descrise mai sus pentru CMPP.

7.3 Cardiomiopatia hipertrofică (CMH)

CMH este cea mai frecventă boală cardiacă cu transmitere genetică¹⁸⁹. Boala este frecvent diagnosticată pentru prima dată în timpul sarcinii prin ecocardiografie. Cele mai frecvente complicații apar din cauza disfuncției diastolice cauzate de miocardul hipertrofiat non-compliant, de obstrucția severă la nivelul tractului de ejeție al VS și a aritmiilor.

Simptomele sunt tipice insuficienței cardiace, cu fenomene de congestie pulmonară din cauza creșterii presiunii la sfârșitul diastolei sau sincopelor apărute în timpul activității fizice, ca răspuns la obstrucția tractului de ejeție. Ecocardiografia este metoda de elecție pentru diagnosticare. Aritmiile supraventriculare și ventriculare sunt comune.

Riscul matern și fetal

De obicei, femeile cu CMH tolerează bine sarcina. Riscul este crescut la femeile care sunt simptomatice înainte de sarcină și la cele care prezintă un gradient crescut în tractul de ejeție. Pacientele cu un profil clinic corespunzător unui risc înalt înainte de sarcină prezintă un risc mai mare și au nevoie de îngrijire obstetrică specializată pe parcursul sarcinii^{34,190}. Cazurile cu risc scăzut ar putea avea travaliu spontan și naștere pe cale normală.

Management

Beta-blocantele ar trebui luate în considerare la pacientele care prezintă obstrucție mai mult decât ușoară la nivelul tractului de ejeție a VS și/sau grosimea pereteților >15 mm, pentru a preveni congestia pulmonară bruscă din timpul stresului fizic sau emoțional¹⁸⁹. Beta-blocantele pot fi utilizate pentru controlul frecvenței în fibrilația atrială și pentru a suprima aritmiile ventriculare. Verapamilul poate fi folosit ca o a doua alegere atunci când beta-blocantele nu sunt tolerate (atenție la riscul de producere de bloc AV la făt). Cardioversia ar trebui luată în considerare pentru cazurile cu aritmie persistentă, deoarece fibrilația atrială nu este bine tolerată. Terapia anticoagulantă cu HGMM sau antagoniști ai vitaminei K în conformitate cu stadiul sarcinii este recomandată pacientelor cu FA paroxistică sau persistentă. Pacientele cu antecedente personale sau heredo-colaterale de moarte subită au nevoie de supraveghere atentă și de investigare promptă dacă apar simptome precum palpații sau pre-sincopă.

Nașterea

Cazurile care prezintă risc scăzut ar putea avea tra- valiu spontan și naștere pe cale normală. Cu toate ace- stea, pot apărea complicații; prin urmare se recomandă o naștere planificată în toate celelalte cazuri. Gravitatea obstrucției de la nivelul tractului de ejeecție a VS sta- bilește dacă se poate efectua anestezie regională. Anes- tezia epidurală cauzează vasodilatație sistemică și hipo- tensiune arterială, și, prin urmare, trebuie să fie utili- zată cu precauție la pacientele cu obstrucție severă la nivelul tractului de ejeecție a VS. Perfuziile i.v. trebuie administrate judicios pentru a evita creșterea volumu- lui circulant care este prost tolerată în prezența dis- funcției diastolice. Syntocinon poate determina hipo- tensiune arterială, aritmii și tahicardie, de aceea trebuie administrat numai în perfuzie lentă.

7.4 Recomandări pentru managementul insuficienței cardiace

Tablul 14. Recomandări pentru managementul cardiomiopatiilor și insuficienței cardiace		
Recomandări	Clasa ^a	Nivel ^b
Anticoagularea este recomandată la pacientele cu tromb intracardiac detec- tat de către explorările imagistice sau cu dovezi de embolie sistemică.	I	A ¹⁷⁴
Femeile cu IC în timpul sarcinii trebuie tratate conform ghidurilor actuale pentru non-gravide, cu respectarea contraindicațiilor pentru unele medica- mente în sarcină - vezi Secțiunea 11 Tablul 21.	I	B ¹⁶⁸
Femeile cu CMD trebuie informate cu privire la riscul de agravare a bolii în timpul sarcinii și în perioada peripartum.	I	C
La pacientele cu antecedente personale sau heredo-colaterale de moarte subită, este nevoie de supraveghere atentă și de investigație promptă dacă apar simptome precum palpitațiile sau pre-sincope.	I	C
Terapia anticoagulantă cu HGMM sau antagoniști ai vitaminei K în conformi- tate cu stadiul sarcinii este recomandată pacientelor cu fibrilație atrială.	I	C
Nașterea la pacientele cu CMH trebuie să aibă loc sub protecție cu beta- blocante.	IIa	C
Beta-blocantele ar trebui luate în considerare la toate pacientele cu CMH care prezintă obstrucție mai mult decât ușoară la nivelul tractului de ejeecție a VS și/sau grosimea peretelui >15 mm, pentru a preveni congestia pulmonară bruscă.	IIa	C
În CMH, cardioversia trebuie luată în considerare la pacientele cu fibrilație atrială persistentă.	IIa	C
Din cauza cerințelor metabolice ridicate ale lactației și alăptării, prevenirea lactației poate fi luată în considerare în CMPP.	IIb	C
Sarcinile ulterioare nu sunt recomandate dacă FEVS nu se normalizează la pacientele cu CMPP.	III	C
a = clasa de recomandare b = nivel de evidență CMD = cardiomiopatie dilatativă; CMH = cardiomiopatie hipertrofică; IC = insuficiență cardiacă; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; FEVS = fracția de ejeecție a VS; CMPP = cardiomiopatia peripartum; LVOTO = obstrucție la nivelul tractului de ejeecție a VS.		

8. ARITMIILE

Atât extrasistolele cât și tahiaritmii susținute pot deveni mai frecvente sau se pot manifesta pentru prima dată în timpul sarcinii. Exacerbări simptomatice produse de pusee de tahicardie supraventriculară paroxis- tică (TPSV) apar în timpul sarcinii în aproximativ 20 până la 44% din cazuri⁶⁰. Chiar dacă cele mai multe pal-

pitații sunt benigne, apariția de episoade de tahicardie ventriculară este îngrijorătoare și pacientele ar trebui investigate pentru prezența unei boli cardiace structu- rale de bază.

Preocuparea majoră în ceea ce privește utilizarea de medicamente antiaritmice în timpul sarcinii este dată de potențialele efecte adverse produse asupra fătului. Toate medicamentele antiaritmice ar trebui să fie luate în considerare ca potențial toxice pentru făt. În timp ce primul trimestru este asociat cu cel mai mare risc teratogen, expunerea la medicamente antiaritmice mai târziu, în timpul sarcinii poate produce efecte adverse asupra creșterii și dezvoltării fetale și amplifică riscul proaritmogen al acestora. Lipsesc studiile majore con- trolate efectuate asupra medicamentelor antiaritmice în timpul sarcinii. Medicamentele antiaritmice sunt enumerate în Secțiunea 11.

Decizia asupra continuării sau opririi administrării medicamentelor antiaritmice trebuie să fie luată după o analiză atentă, datorită posibilității recurenței tahiarit- miilor în timpul sarcinii. Aceste decizii sunt individu- alizate și sunt bazate pe natura și tipul aritmiilor, dar și a bolii cardiace de bază. Este important ca tahiaritmiile simptomatice să fie tratate prin ablație înainte de apari- ția sarcinii, acolo unde este posibil.

8.1 Aritmii asociate cu boli cardiace structurale și congenitale

Aritmiile supraventriculare și ventriculare care ne- cesită tratament apar la până la 15% (în medie 5%) din pacientele cu boli cardiace congenitale în timpul sarci- nii⁵⁶. Episoadele de tahicardie susținută, în special de flutter atrial, nu sunt bine tolerate și pot provoca hipo- perfuzie fetală la pacientele cu boli cardiace structurale. Conversia electrică ar trebui efectuată pentru a restabili ritmul sinusal. Digoxinul poate fi folosit pentru a con- trola frecvența ventriculară, dar nu are efect profilactic antiaritmice. Beta-blocantele, medicamentele antiarit- mice de clasa I și sotalolul trebuie utilizate cu precauție dacă funcția VS sau VD este afectată (vezi Secțiunea 11). Amiodarona ar trebui să fie utilizată numai atunci când celelalte tratamente au eșuat și doar la cea mai mică doză eficace (vezi Secțiunea 11).

8.2 Aritmii specifice

8.2.1 Tahicardii supraventriculare

Tahicardia prin reintrare nodală atrio-ventriculară și tahicardia prin reintrare atrioventriculară

Tahicardia prin reintrare nodală atrio-ventriculară și tahicardia prin reintrare atrioventriculară care implică existența unei căi accesorii pot fi oprite prin manevre

vagale sau, în cazul în care acestea eşuează, prin adenozină i.v.¹⁹¹. Adenozina i.v. este medicamentul de elecție în cazul în care manevrele vagale nu reușesc a opri un episod de TPSV¹⁹¹. Metoprololul i.v. se recomandă în cazul în care adenozina nu reușește să oprească un episod de tahicardie. Terapia profilactică cu medicamente antiaritmice ar trebui instituită numai în cazul în care simptomele sunt prost tolerate sau dacă tahicardia cauzează instabilitate hemodinamică (**Tablelul 15**). Digoxinul sau beta-blocantele selective (metoprolol) sunt agenți de primă linie, urmați de sotalol, flecainidă sau propafenonă¹⁹². Agenții care acționează la nivelul nodului AV nu trebuie utilizați la paciențele care prezintă sindrom de pre-excitație pe ECG de repaus. Ablația prin cateter trebuie luată în considerare pe timpul sarcinii numai în cazuri speciale.

Tahicardia atrială focală

Tratamentul cazurilor de tahicardie atrială pe timpul sarcinii este, în general, mai dificil din cauza rezistenței la medicamente, tendinței de a fi persistente și a asocierii lor cu boli cardiace structurale. Folosirea beta-blocantelor și/sau a digitalicelor pentru controlul frecvenței, este indicată pentru evitarea apariției cardiomiopatiei induse de tahicardie. Terapia profilactică cu medicamente antiaritmice, ce include flecainida, propafenona sau sotalolul, ar trebui să fie utilizată pentru paciențele cu simptomatologie clară. Amiodarona ar trebui folosită numai în cazul în care aritmia nu poate fi controlată cu alte medicamente.

Cardioversia electrică nu se recomandă în general, din cauza recurenței tahicardiei. Aproximativ 30% din tahicardiile atriale pot fi controlate cu ajutorul adenozinei. Ablația prin cateter poate fi luată în considerare în cazurile rezistente la medicamente și prost tolerate.

8.2.2 Flutterul atrial și fibrilația atrială

Flutterul atrial și fibrilația atrială sunt foarte rare în timpul sarcinii, excepție făcând cazurile care prezintă boli cardiace structurale sau hipertiroidie. Un răspuns ventricular rapid poate duce la consecințe hemodinamice severe, atât pentru mamă cât și pentru făt. Prioritatea este prin urmare diagnosticul și tratamentul bolii de bază. Cardioversia electrică ar trebui să fie efectuată în caz de instabilitate hemodinamică.

La pacienții stabili hemodinamic cu cord structural normal trebuie luată în considerare conversia medicamentoasă a flutterului atrial și a fibrilației atriale. Terapia cu ibutilidă sau flecainidă i.v. este de obicei eficientă și poate fi luată în considerare, dar experiența pentru aceste medicamente în timpul sarcinii este foarte limi-

tată¹⁹³. Deoarece experiența pentru conversia farmacologică a FA în timpul sarcinii cu propafenonă i.v. și cu noul antiaritmice de clasa III, vernacalant, este foarte limitată sau nu există, aceste medicamente pot fi utilizate numai în cazul în care toate celelalte măsuri de cardioversie au eșuat. Amiodarona nu este recomandată din cauza efectelor sale fetotoxice, cu excepția cazului în care toate celelalte opțiuni eşuează.

Cardioversia flutterului și fibrilației atriale, indiferent dacă se efectuează electric sau medicamentos, necesită terapie anticoagulantă anterioară și/sau examinare ecocardiografică transesofagiană pentru excluderea trombilor atriali stângi¹⁸². Anticoagularea (warfarină, înlocuită cu HNF sau HGMM în primul și ultimul trimestru) este considerată obligatorie pentru cel puțin 3 săptămâni anterior de cardioversia electivă a FA sau a flutterului atrial cu debut de 48 de ore sau mai mult, sau în cazul în care durata FA este necunoscută¹⁸², și trebuie să fie continuată cel puțin 4 săptămâni după efectuarea cardioversiei datorită riscului de trombo-embolism datorat stunningului atrial.

Pentru pacienții cu FA cu debut <48 de ore și fără factori de risc tromboembolici, heparina i.v. sau HGMM în doze adaptate la greutate pot fi utilizate pericardioversie, fără a fi necesară anticoagularea orală după cardioversie. Indicațiile pentru terapia profilactică antiaritmice și anticoagulantă sunt legate de prezența simptomelor și a factorilor de risc trombo-embolici¹⁸². La pacienții cu factori de risc pentru accidente vasculare cerebrale sau pentru recurența FA, tratamentul antitrombotic trebuie continuat pe tot parcursul vieții, indiferent dacă aparent se menține ritmul sinusal după cardioversie¹⁸².

Terapia anticoagulantă în fibrilația atrială

Riscul accidentelor trombo-embolice în FA depinde de prezența factorilor de risc. Pacienții fără boală cardiacă structurală sau fără factori de risc („episod unic de fibrilație atrială“) au cel mai mic risc de evenimente tromboembolice și nu necesită tratament anticoagulant sau antiagregant plachetar în afara sau în timpul sarcinii (nu sunt studii disponibile în timpul sarcinii). Gradul riscului trombo-embolic în FA non-valvulară este evaluat cu ajutorul criteriilor CHADS2¹⁸² și a scorului CHA2DS2VASC¹⁴² la paciențele non-gravide. În aceste cazuri, un beneficiu al terapiei anticoagulante orale este documentat atunci când riscul tromboembolic este ≥ 4.0 evenimente pe 100 de ani-pacient (se corelează cu scorul CHADS2 ≥ 2 , sau două puncte de risc cu scorul CHA2DS2VASC). Prin urmare, și la gravidele cu

risc ridicat este recomandată profilaxia evenimentelor trombo-embolice. Alegerea terapiei anticoagulante se face în funcție de stadiul sarcinii. Antagoniștii vitaminei K sunt recomandați, în cele mai multe cazuri din al doilea trimestru până cu o lună înainte de naștere¹⁴². În primul trimestru și în ultima lună de sarcină se recomandă administrarea subcutanată de doze terapeutice de HGMM ajustate în funcție de greutate. Nii antagoniștii orali ai trombinei, cum ar fi dabigatranul au arătat fetotoxicitate la doze mari și nu ar trebui utilizați. Terapiile antiagregantă plachetară, unică sau duală (clopidogrel și aspirină) nu a fost la fel de eficientă ca warfarina la pacienții cu FA care prezintă risc ridicat^{142,194}.

Studiile efectuate la paciente în vârstă, non-gravide, au arătat că administrarea de HGMM este eficientă și poate fi utilizată dacă este posibilă monitorizarea adecvată. Administrarea subcutanată a dozelor terapeutice ajustate în funcție de greutate este recomandată în primul trimestru și în ultima lună de sarcină.

Controlul frecvenței cardiace

Ar trebui luat în considerare controlul frecvenței ventriculare cu ajutorul medicamentelor ce acționează la nivelul nodului AV, precum digoxinul, beta-blocanțele și antagoniștii non-dihidropiridinici ai canalelor de calciu (verapamil, diltiazem)¹⁸². Pentru controlul frecvenței cardiace în FA, betablocanțele sunt recomandate ca medicamente de primă alegere. Digoxinul poate fi, de asemenea, utilizat, dar este mai puțin eficient în timpul efortului intens¹⁹⁵. Măsurarea digoxinmiei este nesigură în timpul sarcinii din cauza interferențelor dogoxinului cu componente serice imunoreactive¹⁹⁶. Verapamilul ar trebui să fie medicamentul de a doua alegere.

Terapia antiaritmică profilactică (sotalol, flecainidă sau propafenonă) poate fi luată în considerare în cazul simptomatologiei severe în ciuda medicației de control a frecvenței cardiace¹⁸². Flecainida și propafenona ar trebui combinate cu agenți blocați ai nodului AV. Dronedaronă, un nou medicament antiaritmie, nu ar trebui utilizat în timpul sarcinii.

8.2.3 Tahicardia ventriculară

Aritmiile ventriculare amenințătoare de viață în timpul sarcinii sunt rare. Ar trebui luată întotdeauna în considerare existența afecțiunilor aritmogene ereditare în la nivelul unui istoric familial pozitiv și diagnosticate cu ajutorul unor teste specifice în timpul sau după sarcină⁶¹.

La pacienții sănătoși, tahicardia idiopatică din tractul de eiecție al ventriculului drept este cea mai frecven-

tă formă și trebuie tratată conform ghidurilor utilizând profilactic, fie verapamil, fie un beta-blocant, dacă se asociază cu simptomatologie severă sau cu instabilitate hemodinamică^{61,197}. Ablajia prin cateter a tahicardiei idipatice din tractul de eiecție VD poate fi luată în considerare dacă se asociază cu instabilitate hemodinamică și dacă tratamentul medicamentos eșuează.

TV asociată cu boli cardiace structurale prezintă un risc crescut de moarte subită cardiacă pentru mamă¹⁹⁸. CMPP trebuie întotdeauna exclusă la femeile cu tahicardie ventriculară debutată în timpul ultimelor 6 săptămâni de sarcină sau în perioada timpurie post-partum.

Pentru tratamentul TV cu instabilitate hemodinamică, se recomandă cardioversie imediată, care se pare că este sigură în orice stadiu al sarcinii. Restaurarea în timp util a ritmului sinusal este de dorit, chiar dacă TV este bine tolerată, și se poate realiza cu ajutorul medicamentelor antiaritmice sau, în cazuri selecționate, prin pacing overdrive. La femeile cu TV susținută fără QT lung, stabile hemodinamic, administrarea i.v. de sotalol poate remite tahicardia. La pacientele cu TV monomorfa stabilă, procainamida i.v., deși nu este disponibilă în multe țări, poate fi luată în considerare. Administrarea de amiodaronă i.v. ar trebui luată în considerare la pacientele cu TV susținută monomorfa, instabile hemodinamic, care sunt refractare la conversia electrică, sau cu recurențe în ciuda altor medicații. Amiodarona i.v. nu este terapia ideală pentru conversia precoce a TV monomorfe stabile. Monitorizarea atentă a tensiunii arteriale este recomandată în prezența disfuncției VS.

Tratamentul profilactic cu un agent beta-blocant cardioselectiv, cum ar fi metoprololul, poate fi eficient. Sotalolul sau antiaritmicele de clasă IC pot fi administrate în absența unei boli cardiace structurale dacă beta-blocanțele sunt ineficiente. Amiodarona și/sau implantarea de ICD ar trebui luate în considerare de asemenea în timpul sarcinii în caz de TV rezistente la tratament pentru protecția vieții mamei^{61,199}.

La femeile cu sindrom de QT lung congenital, riscul de stop cardiac este mai mare în timpul perioadei post-partum față de riscul de dinaintea sau din timpul sarcinii²⁰⁰. Beta-blocanțele au un beneficiu major în perioada post-partum, dar sunt, de asemenea, recomandate și în timpul sarcinii.

8.3 Terapia intervențională: ablația pe cateter

Ablajia pe cateter poate fi necesară în caz de tahicardii refractare la terapia medicamentoasă și prost tolerate. Din cauza expunerii crescute la radiații, ablația ar trebui amânată dacă este posibil în trimestrul al doilea

și ar trebui realizată într-un centru cu experiență în efectuarea ablațiilor, cu protecție abdominală adecvată și utilizarea maximală a sistemelor de mapping echo-și electro-anatomic. Au fost calculate doza de radiații fetală și riscul procedurilor de ablație prin cateter în timpul sarcinii²⁵ (vezi Secțiunea 2.5).

8.4 Defibrilatorul cardiac implantabil

Prezența unui ICD nu contraindică prin el însuși o sarcină viitoare. Tratamentul cu ICD ar trebui luat în considerare în timpul sarcinii pentru protecția vieții mamei^{61,199}. În general, dacă sarcina este planificată, implantarea unui ICD ar trebui avută în vedere la paciențele cu risc înalt de moarte subită¹⁹⁹.

8.5 Bradiaritmiile

Bradiaritmiile și tulburările de conducere sunt rare în timpul sarcinii. Bradiaritmiile asimptomatice pot deveni simptomatice ca urmare a necesității unei frecvențe cardiace și a unui debit cardiac mai crescute la pacientele cu boli cardiace structurale²⁰¹. Cu toate acestea, de obicei, braditaritmiile au un prognostic favorabil în lipsa unei boli cardiace de bază.

8.5.1 Disfuncția de nod sinusal

Bradycardia sinusală poate apărea din cauza scăderii reflexe a frecvenței cardiace (manevră Valsalva) în timpul nașterii. Cazurile rare de bradycardie sinusală au fost atribuite sindromului hipotensiv de decubit din sarcină, cauzat de compresia venei cave inferioare de către uter, ce oprește întoarcerea venoasă și produce încetinirea paradoxală a nodului sinusal. În cazurile rare în care apare bradycardia simptomatică, este necesară schimbarea poziției mamei în decubit lateral stâng. Pentru simptomele persistente, poate fi necesară implantarea unui stimulator cardiac temporar.

8.5.2 Blocurile atrio-ventriculare

Blocul AV de grad I poate fi întâlnit în timpul sarcinii în absența unei boli cardiace subiacente. Locul de întârziere a conducerii AV, este situat, de obicei, deasupra fasciculului Hiss și nu progresează spre bloc AV complet. Blocul AV de grad II apare rar și este de obicei asociat cu boli cardiace structurale sau cu terapie medicamentoasă. În majoritatea cazurilor sunt blocuri AV de gradul II tip I Wenckebach, neasociate cu bradycardie simptomatică. La pacienții cu boli cardiace congenitale, blocul AV de gradul II apare cel mai frecvent în cazurile cu tetralogie Fallot reparată chirurgical și mai puțin frecvent după repararea DSV.

Blocul AV complet dobândit, cel mai adesea întâlnit în bolile cardiace congenitale după intervenția chirurgicală de corectare, este rar în timpul sarcinii. 30% din

blocurile AV congenitale rămân nedescoperite până la vârsta adultă și pot fi diagnosticate în cursul sarcinii²⁰¹. Blocurile AV complete congenitale izolate au un prognostic favorabil în timpul sarcinii, mai ales în cazul în care ritmul de scăpare prezintă complex QRS îngust. Stimularea cardiacă în timpul sarcinii nu este necesară de obicei. Nașterea pe cale vaginală nu prezintă riscuri suplimentare dacă mama are bloc AV complet congenital, cu excepția cazului în care este contraindicată din motive obstetricale.

8.5.3 Stimularea cardiacă în timpul sarcinii

Pacingul temporar în timpul nașterii este recomandat la paciente selectate cu bloc AV complet și simptomatologie prezentă, din cauza riscului de bradycardie și sincopă.

Riscurile implantării unui cardiostimulator permanent (de preferat unicameral) sunt în general scăzute. Implantarea poate fi efectuată în condiții de siguranță, în special dacă fătul are vârsta gestațională de peste opt săptămâni. Ghidarea ecografică poate fi utilă pentru implantare²⁰².

8.6 Recomandări pentru managementul aritmiilor

Tabelul 16. Recomandări pentru managementul aritmiilor		
Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Managementul Tahicardiei Supraventriculare (TSV)		
Pentru conversia acută a TSV paroxistică sunt recomandate manevrele vagale urmate de administrarea adenozeinei i.v.	I	C
Cardioversia electrică imediată este recomandată pentru tratamentul acut al oricărei tahicardii cu instabilitate hemodinamică.	I	C
Pentru managementul pe termen lung al TSV sunt recomandate digoxinul sau metoprololul/propranololul ^d .	I	C
Pentru conversia acută a TSV paroxistică, metoprololul i.v. sau propranololul ar trebui luate în considerare.	IIa	C
Pentru managementul pe termen lung al TSV sotalolul sau flecainidaf oral ar trebui luate în considerare când terapia cu digoxin sau β-blocante nu dă rezultate.	IIa	C
Pentru conversia acută a TSV paroxistică verapamilul i.v. poate fi luat în considerare.	IIb	C
Pentru managementul pe termen lung al TSV, propafenona oral ^f sau procainamida pot fi folosite ca ultimă opțiune dacă alți agenți terapeutici nu au avut efect și înaintea folosirii amiodaroneie.	IIb	C
Pentru managementul pe termen lung al TSV, verapamilul oral poate fi folosit pentru controlul frecvenței dacă alți blocanți ai nodului AV nu au avut efect.	IIb	C
Atenololul nu ar trebui folosit pentru nicio aritmie.	III	C
Managementul Tahicardiei Ventriculare (TV)		
Implantarea de ICD, dacă există indicație clinică, este recomandată anterior sarcinii dar, este de asemenea recomandată în timpul sarcinii oricând există indicație.	I	C
Pentru managementul pe termen lung al sindromului de QT lung congenital, agenții β-blocanți sunt recomandați în timpul sarcinii și de asemenea postpartum când au un efect benefic major.	I	C
Pentru managementul pe termen lung al TV susținute idiopatice este recomandat tratamentul oral cu metoprololc,d, propranololc,d sau verapamil ^d .	I	C
Se recomandă cardioversia electrică imediată a TV susținute instabile și stabile.	I	C

Pentru conversia acută a TV susținută, stabilă hemodinamic și monomorfă ar trebui luată în considerare administrarea de sotalolol sau procainamidă i.v.	IIa	C
Implantul de cardiostimulator permanent sau ICD (preferabil unicamerale) ar trebui luat în considerare sub ghidaj ecocardiografic, mai ales dacă vârsta de gestație este > 8 săptămâni.	IIa	C
Pentru conversia acută a TV susținută, monomorfă instabilă hemodinamic, refractară la cardioversia electrică sau care nu răspunde la alte medicamente, ar trebui luată în considerare administrarea de amiodaronă i.v.e	IIa	C
Pentru managementul pe termen lung al TV susținute idiopatice, în cazul în care alte medicamente eșuează ar trebui luat în considerare tratamentul oral cu sotalolol, flecainidă sau propafenonă.	IIa	C
Ablația prin cateter poate fi luată în considerare în cazul tahicardiilor refractare la tratament sau slab tolerate.	IIb	C
<p>Pentru informații referitoare la dozajul medicamentelor va rugăm să consultați cele trei ghiduri publicate referitoare la managementul pacienților cu fibrilație atrială, aritmii supraventriculare și aritmii ventriculare^{61,142,192}.</p> <p>^a Clasa de recomandare</p> <p>^b Nivel de evidență</p> <p>^c Medicamentele care blochează nodul AV nu trebuie folosite la pacienții cu sindrom de pre-excitație pe ECG-ul de repaus.</p> <p>^d β-blocanțele trebuie folosite cu precauție în primul trimestru; vezi Secțiunea 11.</p> <p>^e Antiaritmicele de clasa a III-a nu trebuie folosite în cazurile de QTC alungit.</p> <p>^f În cazul anumitor tahicardii atriale luate în considerare agenții blocați ai nodului AV în asocieră cu flecainida și propafenona.</p> <p>AV = atroventricular; ECG = electrocardiogramă; ICD = defibrilator cardiac implantabil; i.v. = intravenos; TSV = tahicardie supraventriculară; TV = tahicardie ventriculară.</p>		

9. AFECȚIUNILE HIPERTENSIVE

Tulburările hipertensive din timpul sarcinii rămân o cauză majoră de morbiditate și mortalitate maternă, fetală și neonatală în țările dezvoltate și în cele în curs de dezvoltare. Aceste femei au un risc mai mare pentru apariția de complicații severe, cum ar fi abrupție placentară, accidente cerebrovasculare, insuficiență de organ și coagulare intravasculară diseminată. Fătul este la risc de creștere intrauterină întârziată, prematuritate și moarte intrauterină. Hipertensiunea arterială este cea mai frecventă problemă medicală în timpul sarcinii, complicând până la 15% din sarcini și reprezentând aproximativ un sfert din toate internările prenatale²⁰³.

9.1. Diagnostic și evaluarea riscului

Valori crescute ale TA trebuie confirmate la două evaluări diferite²⁰⁴, folosind tensiometrul cu mercur (Korotkoff V pentru determinarea TA distolice) sau cu dispozitiv aneroid, cu pacientul în poziție șezândă. Măsurarea valorilor tensionale în decubit lateral stâng este o alternativă rezonabilă. Trebuie folosite doar dispozitive de măsurare și aparate de măsurare a TA în ambulator valide (vezi: www.dableducational.org). Hipertensiunea în sarcină, diagnosticată prin monitorizare ambulatorie a TA este superioară în precizarea evoluției față de cea diagnosticată în cabinet^{205,206}.

Analizele de laborator uzuale recomandate pentru monitorizarea pacientelor gravide cu hipertensiune arterială includ: sumar urină, hemoleucogramă, hematocrit, enzime hepatice, creatinină serică și acid uric.

Proteinuria trebuie măsurată în urina pe 24 de ore (pentru valori >2 g/zi se indică monitorizare atentă; pentru valori >3 g/zi ar trebui luată în considerare nașterea). Ecografia glandelor suprarenale și determinarea metanefrinelor urinare și a normetanefrinei pot fi luate în considerare la femeile gravide cu HTA, pentru a exclude feocromocitomul, care poate fi asimptomatic, și dacă nu este diagnosticat înainte de naștere poate fi fatal²⁰⁷. Ecografia Doppler a arterelor uterine, efectuată în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină (>16 săptămâni), este utilă pentru detectarea hipoperfuziei utero-placentare care este asociată cu un risc crescut de pre-eclampsie și întârziere a creșterii intrauterine, atât la femeile cu risc crescut cât și la cele cu risc scăzut²⁰⁸.

9.2. Definiția și clasificarea hipertensiunii în sarcină

Definiția hipertensiunii în sarcină se bazează pe măsurarea valorilor tensionale (TAS ≥ 140 mmHg sau TAD ≥ 90 mmHg)^{209,210} și se disting: HTA ușoară (140- 159/90-109 mmHg) sau HTA severă ($\geq 160/\geq 110$ mmHg), în contrast cu clasele utilizate de Societatea Europeană de Hipertensiune (ESH)/ ESC²¹⁰ sau de alte societăți.

Hipertensiunea în sarcină nu este o entitate unică, ci cuprinde²¹²:

- hipertensiunea preexistentă;
- hipertensiunea de sarcină;
- hipertensiunea preexistentă cu hipertensiunea de sarcină suprapusă și cu proteinurie;
- hipertensiunea neclasificată prenatală.

9.2.1. Hipertensiunea preexistentă

Hipertensiunea preexistentă apare la 1-5% din pacientele gravide și este definită ca TA $\geq 140/90$ mmHg descoperită înaintea sarcinii sau în primele 20 de săptămâni de gestație. Hipertensiunea persistă de obicei >42 de zile post-partum. Poate fi asociată cu proteinuria.

Femeile hipertensive nedignoscate pot părea normotensive la începutul sarcinii din cauza scăderii fiziologice a valorilor tensionale în primul trimestru. Acest lucru poate masca hipertensiunea preexistentă, iar valorile tensionale crescute descoperite târziu în timpul sarcinii, pot fi interpretate drept HTA gestațională.

9.2.2. Hipertensiunea de sarcină

Hipertensiunea gestațională este hipertensiunea indusă de sarcină, cu sau fără proteinurie, și complică 6-7% din sarcini. Când este asociată cu proteinurie semnificativă ($\geq 0,3$ g/zi în urina pe 24 ore sau ≥ 30 mg/mmol creatinină urinară în urina emisă spontan) este cunoscută ca pre-eclampsie.

Hipertensiunea de sarcină apare după săptămâna 20 de gestație și dispăre în cele mai multe cazuri în primele 42 de zile post-partum. Este caracterizată prin hipoperfuzie organică.

Pre-eclampsia este un sindrom specific în sarcină ce apare în a doua parte a sarcinii, definit prin valori tensionale crescute apărute *de novo*, însoțite de proteinurie semnificativă >0,3 g/24h. Este o afecțiune sistemică, însoțită de manifestări materne și fetale. Edemele nu mai sunt considerate criteriu de diagnostic, deoarece apar în până la 60% din sarcinile normale. În total, pre-eclampsia complică 5-7% din sarcini²¹³, dar poate apărea la până la 25 % din femeile cu hipertensiune preexistentă. Pre-eclampsia apare mai frecvent în timpul primei sarcini, în sarcina multiplă, mola hidatiformă sau diabet zaharat. Este asociată cu insuficiență placentară, reflectată deseori în retard de creștere fetală. În plus, pre-eclampsia este una dintre cele mai frecvente cauze de prematuritate, fiind responsabilă pentru 25% din copii cu greutate foarte mică la naștere (<1500 g)²¹⁴.

Simptomele și semnele de pre-eclampsie severă includ:

- durere în hipocondrul drept/epigastru din cauza edemului hepatic ± hemoragie hepatică;
- cefalee ± tulburări de vedere (edem cerebral);
- tulburări de vedere cauzate de afectarea lobilor occipitali;
- hiperreflexie ± clonus;
- sindromul HELLP: hemoliză, valori crescute ale enzimelor hepatice, trompocitopenie.

Managementul pre-eclampsiei se bazează în primul rând pe recunoașterea afecțiunii și în final pe eliminarea placentei, care este soluția curativă.

Având în vedere că proteinuria poate fi o manifestare tardivă a pre-eclampsiei, aceasta ar trebui suspionată când HTA *de novo* este asociată cu cefalee, tulburări de vedere, dureri abdominale sau analize de laborator modificate: specific trombocitopenie și valori crescute ale enzimelor hepatice; se recomandă tratamentul acestor paciente ca și cum ar avea pre-eclampsie.

9.2.3. Hipertensiunea preexistentă cu hipertensiune de sarcină suprapusă și cu proteinurie

Când hipertensiunea preexistentă este asociată cu creșterea valorilor tensionale și cu proteinurie ≥3g/zi în urina/24h după cea de-a 20-a săptămână de gestație este clasificată drept „hipertensiune preexistentă cu hipertensiune de sarcină suprapusă și cu proteinurie“.

9.2.4. Hipertensiunea neclasificată prenatală

Când TA este măsurată pentru prima dată după cea de-a 20-a săptămână de gestație și hipertensiunea

(cu sau fără manifestări sistemice) este diagnosticată, se numește hipertensiune neclasificată prenatală. Este necesară reevaluarea la/după 42 de săptămâni post-partum.

9.3. Managementul hipertensiunii în sarcină

Majoritatea femeilor cu hipertensiune preexistentă sarcinii au HTA ușoară până la moderată (140-160/90-109 mmHg) și au un risc scăzut de complicații cardiovasculare în timpul sarcinii. Femeile cu HTA esențială și cu funcție renală normală au un prognostic bun atât pentru mamă cât și pentru făt și sunt candidate pentru tratament non-farmacologic, pentru că nu există dovezi că tratamentul farmacologic ar îmbunătăți prognosticul neonatal. Unele femei cu HTA preexistentă sarcinii pot chiar opri administrarea medicației antihipertensive în prima parte a sarcinii din cauza scăderii fiziologice a TA în această perioadă. Cu toate acestea, este necesară o monitorizare atentă și reluarea tratamentului la nevoie.

Singurul studiu despre tratamentul hipertensiunii în timpul sarcinii, cu o urmărire adecvată a copiilor (7,5 ani) a fost efectuat în urmă cu >30 de ani pentru α -metildopa^{215,216}.

9.4. Tratamentul non-farmacologic și prevenția hipertensiunii în sarcină

Tratamentul non-farmacologic ar trebui luat în considerare în cazul femeilor însărcinate cu TAS 140-150 mmHg și/sau TAD 90-99 mmHg. O spitalizare de scurtă durată poate fi necesară pentru a confirma diagnosticul și pentru a exclude hipertensiunea severă de sarcină (pre-eclampsia), caz în care singurul tratament curativ este reprezentat de declanșarea nașterii. Managementul depinde de valorile tensionale, de vârsta gestațională și de prezența factorilor de risc materni și fetali asociați, și include o monitorizare atentă, limitarea activităților și repaus în decubit lateral stâng. Se recomandă un regim alimentar normal fără restricție de sare, în special în preajma nașterii deoarece restricția de sare poate induce hipovolemie. Suplimentarea dietei cu cel puțin 1 g de calciu/zi în timpul sarcinii a redus riscul de pre-eclampsie cu 50%, fără un risc adițional. Efectul a fost mai mare la femeile cu risc înalt²¹⁷. Cu toate acestea, dovezile legate de administrarea de calciu pentru prevenția afecțiunilor hipertensive sunt contradictorii. Suplimentarea dietei cu ulei de pește²¹⁸, vitamine și suplimente nutritive nu au niciun rol în prevenția hipertensiunii. Dozele mici de aspirină (75-100 mg/zi) sunt administrate profilactic la femeile cu antecedente de pre-eclampsie precoce (<28 de săptămâni)²¹⁹. Ar trebui administrată seara la culcare începând din perioa-

da preconcepțională sau din momentul diagnosticării sarcinii, dar înainte de săptămâna 16 de gestație și ar trebui continuată până la naștere. Scăderea în greutate nu este recomandată în timpul sarcinii la pacientele obeze, deoarece poate determina o greutate mică la naștere și o creștere ulterioară încetinită a copilului. Cu toate acestea, având în vedere că obezitatea mamei poate determina un prognostic negativ atât pentru mamă cât și pentru făt, au fost stabilite ghiduri cu limitele de creștere în greutate pe parcursul sarcinii. Pentru femeile însărcinate cu IMC normal ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$) creșterea în greutate recomandată este de 11,2- 15,9 kg; pentru cele supraponderale ($IMC 25-29,9 \text{ kg/m}^2$) creșterea în greutate recomandată este de 6,8- 11,2 kg; și pentru femeile obeze ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) creșterea în greutate recomandată este $< 6,8 \text{ kg}$ ²⁰.

9.5. Managementul farmacologic al hipertensiunii în sarcină

Tratamentul medicamentos al hipertensiunii severe în sarcină este necesar și benefic, dar tratamentul formelor mai puțin severe de HTA este controversat. Cu toate că scăderea valorilor tensionale poate fi benefică pentru mamă, aceasta poate determina hipoperfuzie utero-placentară, punând astfel în pericol dezvoltarea fetală.

Femeile cu HTA preexistentă își pot continua schema terapeutică, cu excepția IECA, BRA și inhibitori direcți ai reninei, care sunt strict contraindicate din cauza toxicității fetale severe în special în al doilea și al treilea trimestru (**Tabelul 21**). Dacă totuși sunt luate în primul trimestru de sarcină, este necesar și de obicei suficient înlocuirea acestora și monitorizarea atentă prin ecografie inclusiv a fătului.

α -Metildopa este medicamentul de elecție pentru tratamentul pe termen lung al hipertensiunii în sarcină²¹⁶. Labetalolul (α/β -blocant) are o eficacitate comparabilă cu α -metildopa. Dacă HTA este severă acesta se poate administra i.v. Metoprololul este de asemenea recomandat²²¹. Blocantele canalelor de calciu, cum ar fi nifedipina (oral) sau isradipina i.v. sunt medicamentele de linia a doua în tratamentul hipertensiunii²²². Aceste medicamente pot fi administrate în urgențele hipertensive sau în pre-eclampsie. Potențialul sinergism al acestora cu sulfatul de magneziu poate induce hipotensiune maternă și hipoxie fetală. Urapidilul poate fi de asemenea folosit în urgențele hipertensive. Sulfatul de magneziu i.v. este medicamentul de elecție în tratamentul convulsiilor și prevenția eclampsiei. Diureticele trebuie evitate în tratamentul hipertensiunii deoarece

pot determina hipoperfuzie placentară. Sunt contraindicate în pre-eclampsie.

9.5.1. Tratamentul formelor ușoare și moderate de hipertensiune

Beneficiile și riscurile terapiei antihipertensive în formele ușoare și moderate (TAS 140-160mmHg și TAD 90-109mmHg) sunt controversate. Ghidurile actuale ESH/ESC²¹⁰ recomandă ca valori țintă ale tratamentului antihipertensiv TAS de 140 mmHg sau TAD de 90 mmHg, la femeile cu:

- hipertensiune gestațională (cu sau fără proteinurie);
- hipertensiune preexistentă asociată cu hipertensiunea gestațională;
- hipertensiune cu afectare subclinică de organ sau cu simptome în orice moment al sarcinii.

În orice alte circumstanțe, valorile țintă ale TAS și TAD recomandate de ghidurile ESH/ESC sunt 150 mmHg, respectiv 95 mmHg. Recomandăm urmarea acestor ghiduri.

9.5.2. Tratamentul formelor severe de hipertensiune

Nu există un acord asupra definiției hipertensiunii severe, cu valori variind între 160-180 mmHg > 110 mmHg. Acest Grup de Lucru recomandă considerarea valorilor TAS ≥ 170 mmHg sau TAD ≥ 110 mmHg la femeile însărcinate a fi o urgență și indicație de spitalizare. Selectarea antihipertensivelor și modul de administrare depinde de durata până la naștere. Tratamentul farmacologic cu labetalol i.v. sau metildopa po sau nifedipina po ar trebui inițiate. Hidralazina i.v. nu mai este indicată din cauza efectelor adverse perinatale mai importante decât ale altor medicamente. Medicamentul de elecție în tratamentul crizei hipertensive este nitroprusiatul de sodiu în perfuzie i.v. cu 0,25-5 $\mu\text{g/kg/min}$. Tratamentul prelungit cu nitroprusiat de sodiu este asociat cu un risc crescut de intoxicație fetală cu cianuri din cauză că nitroprusiatul este metabolizat în tiocianat și este excretat prin urină²²³. Tratamentul de elecție în pre-eclampsia asociată cu edem pulmonar este nitroglicerina administrată în perfuzie i.v. cu 5 $\mu\text{g/min}$, cu creștere treptată la fiecare 3-5 min. până la o doză maximă de 100 $\mu\text{g/min}$.

Nașterea

Inducerea nașterii este indicată în hipertensiunea de sarcină asociată cu proteinurie cu manifestări adverse precum tulburări de vedere, anomalii de coagulare sau suferință fetală.

Alăptarea

Alăptarea nu crește TA. Bromocriptina, care este utilizată pentru suprimarea lactației poate induce HTA²²⁴. Toți agenții antihipertensivi se excretă în lapte. Majoritatea medicamentelor antihipertensive se găsesc în concentrație foarte scăzută în laptele matern, excepând propranololul și nifedipina, ale căror concentrații sunt similare cu cele plasmatiche.

9.6 Prognosticul postnatal

9.6.1 Valorile tensionale postpartum

Postpartum, HTA este comună. Valorile tensionale cresc de obicei pe parcursul primelor 5 zile postpartum. Femeile hipertensive în timpul sarcinii pot fi normotensive după naștere, dar redevin hipertensive pe parcursul primei săptămâni postnatale. Metildopa ar trebui evitată postpartum din cauza riscului de depresie postnatală.

9.6.2 Riscul de reapariție a hipertensiunii la sarcinile ulterioare

Femeile ce au dezvoltat hipertensiune pe parcursul primei sarcini au un risc crescut de HTA la o sarcină ulterioară²²⁵. Cu cât instalarea HTA în prima sarcină este mai precoce, cu atât riscul de recurență este mai mare²²⁶.

9.6.3 Consecințe cardiovasculare pe termen lung ale hipertensiunii induse de sarcină

Femeile care dezvoltă hipertensiune gestațională sau pre-eclampsie au un risc crescut de hipertensiune și de accident vascular cerebral mai târziu ca adult²²⁷, precum și de boală cardiacă ischemică^{228,229}. Riscul relativ de a dezvolta boala cardiacă ischemică după pre-eclampsie este de două ori mai crescut față de femeile normotensive pe parcursul sarcinii și riscul de a dezvolta HTA ulterior este de aproape patru ori mai mare²²⁹. Femeile cu pre-eclampsie precoce (naștere înainte de 32 de săptămâni de gestație), naștere de făt mort sau retard de creștere fetală sunt considerate cu risc crescut²²⁹. Factorii de risc înaintea sarcinii pentru dezvoltarea HTA sunt: vârsta înaintată a mamei, valori tensionale crescute, dislipidemia, obezitatea, antecedente heredocolaterale cardiovasculare, sindrom antifosfolipidic și scăderea toleranței la glucoză. Tulburările hipertensive în sarcină sunt recunoscute drept un factor de risc important pentru bolile cardiovasculare la femei²³⁰. Prin urmare, modificările stilului de viață, controlul regulat al TA și al factorilor metabolici după naștere, sunt recomandate pentru a evita complicațiile ce pot apărea la sarcinile ulterioare și pentru a reduce riscul cardiovascular matern.

9.7 Recomandări pentru managementul hipertensiunii

Tabelul 16. Recomandări pentru managementul hipertensiunii		
Recomandări	Clasă	Nivel
Este recomandat tratamentul nefarmacologic al gravidelor cu TAS 140-150 mmHg sau TAD 90-99 mmHg.	I	C
În cazul femeilor cu HTA gestațională sau HTA preexistentă sarcinii cu HTA gestațională suprapusă sau cu hipertensiune și afectare subclinică a organelor țintă sau cu simptome apărute în orice moment pe perioada sarcinii, inițierea tratamentului farmacologic se recomandă la valori tensionale de 140/90 mmHg. În orice alte circumstanțe, inițierea tratamentului farmacologic se recomandă dacă TAS ≥ 150 mmHg sau TAD ≥ 95 mmHg.	I	C
La o gravidă, TAS ≥ 170 mmHg sau TAD ≥ 110 mmHg reprezintă urgențe și se recomandă spitalizarea.	I	C
Provocarea nașterii este recomandată în HTA gestațională cu proteinurie care evoluează cu tulburări de vedere, anomalii de coagulare sau suferință fetală.	I	C
În preclampsia asociată cu edem pulmonar acut, se recomandă nitroglicerina în perfuzie i.v.	I	C
În hipertensiunea severă se recomandă administrarea intravenoasă de labetalol sau administrarea orală de metildopa sau nifedipină.	I	C
Femeile cu HTA preexistentă sarcinii ar trebui să continue tratamentul cu medicația curentă excepând IECA, BRA și inhibitorii direcți ai reninei, sub atenta monitorizare a TA.	Ila	C
^a Clasa de recomandare ^b Nivel de evidență IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei; BRA = blocant al receptorului de angiotensină; TA = tensiune arterială; TAS = tensiunea arterială sistolică; TAD = tensiunea arterială diastolică.		

10. TROMBOEMBOLISMUL VENOS ÎN TIMPUL SARCINII ȘI POSTPARTUM

10.1. Epidemiologie și riscul matern

Sarcina și perioada postpartum sunt asociate cu o incidență crescută de tromboembolism venos (TEV), ce apare în aproximativ 0,05-0,20% din toate sarcinile²³¹⁻²³⁵. TEV, cuprinzând embolismul pulmonar și tromboza venoasă profundă (TVP) reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în sarcină. Embolismul pulmonar este cauza cea mai frecventă de deces matern în Marea Britanie, cu o incidență de 1,56 decese la 100 000 de sarcini, respectiv cea de-a doua cauză de deces matern în celelalte regiuni⁹. Rata fatalității este 3,5%²³⁶. Riscul de TEV este mai mare imediat postpartum²³², în special după cezariană²³⁵ și revine la riscul dinainte de sarcină după 6 săptămâni postpartum^{231,232}.

10.2 Factorii de risc pentru tromboembolismul venos asociat sarcinii și stratificarea riscului

Prezența factorilor de risc (vezi **Tabelele 17 și 18**) contribuie la creșterea riscului de TEV pe parcursul sarcinii și postpartum. 79% din femeile decedate în Marea Britanie din cauza embolismului pulmonar survenit prenatal au factori de risc identificați^{9,236}. Cei mai importanți factori de risc pentru TEV în sarcină sunt antecedentele de TVP neprovocată sau de embolism pulmonar²³⁷ și trombofiliile (**Tabelul 18**). Între 15-25%

din TEV sunt evenimente recurente. Jumătate dintre femeile ce au dezvoltat un eveniment trombotic pe perioada sarcinii suferă fie de o tulburare trombofiliică fie au antecedente de TEV idiopatică.

Tabelul 17. Lista factorilor de risc pentru tromboembolismul venos, modificată după Royal College of Obstetrician and Gynaecologists²³⁸

Factori preexistenți
Antecedente de TEV recurentă ^a
Antecedente de TEV – neprovocat sau asociat cu estrogeni ^b
Antecedente de TEV – provocată
Istoric familial de TEV
Trombofilie cunoscută ^c
Comorbidități, ex.: boli cardiace sau pulmonare, LES, cancer, afecțiuni inflamatorii, sindrom nefritic, anemie falciformă, consumul de droguri i.v.
Vârsta >35 de ani
Obezitate, IMC >30 kg/m ^{2d}
Număr de sarcini ≥3
Fumătoare
Vene varicoase mari
Factori de risc obstetricali
Pre-eclampsia
Deshidratare/ Disgravidia/Sindromul hiperstimulării ovariene
Sarcini multiple sau terapie reproductivă asistată
Operație cezariană de urgență
Operație cezariană electivă
Naștere prin aplicare de forceps mid-cavity sau rațional
Travaliu prelungit (>24 de ore)
Hemoragie peripartum (>1l sau transfuzie)
Factori de risc tranzitorii
Infecție sistemică curentă
Imobilizare
Intervenție chirurgicală în sarcină sau <6 săptămâni postpartum
^a Pacientele cu antecedente de TEV recurentă (>1) sau cu ^b antecedente de TEV neprovocată sau asociată cu estrogeni, aparțin grupului cu risc înalt de TEV (vezi Tabelul 19).
^c Vezi Tabelul 18.
^d Obezitate bazată pe greutatea de dinaintea sarcinii. Ex.: la o femeie însărcinată cu istoric familial de TEV, vârsta >35 de ani și obezitate (IMC >30 kg/m ²), numărul total al factorilor de risc este de 3; Această pacientă aparține grupului de risc intermediar și necesită profilaxia corespunzătoare TEV (vezi Tabelul 19).
IMC = indice de masă corporală; LES = lupus eritematos sistemic; TEV = tromboembolism venos.

Tabelul 18. Prevalența trombofiliei congenitale și riscul asociat de tromboembolism venos pe parcursul sarcinii într-un grup de populație europeană, bazată pe Marik și Plante²³⁹

Factor de risc	Prevalență (%)	Odds ratio (interval de confidență)
Mutația factorului V Leiden		
Heterozigoți	2,0-7,0	8,32 (5,44; 12,70)
Homozigoți	0,2-0,5	34,40 (9,86; 120,05)
Mutația protrombinei G20210A		
Heterozigoți	2,0	6,80 (2,46; 18,77)
Homozigoți	Rar	28,36 (1,24; 559,29)
Deficit de antitrombină (activitate <80%)	<0,1-0,6	4,76 (2,15; 10,57)
Deficit de Proteină C (activitate <75%)	0,2-0,3	4,76 (2,15; 10,57)
Deficit de Proteină S (activitate <65%)	<0,1-0,1	2,19 (1,48; 6,00)

De aceea, identificarea factorilor de risc la fiecare pacient este importantă pentru aprecierea riscului și alegerii strategiei de prevenție. Toate femeile trebuie să dețină o evaluare documentată a factorilor de risc

pentru TEV înainte de sarcină sau precoce în timpul sarcinii. Tabelul 17 sugerează o listă pentru documentarea riscului²³⁸. Pe baza tipului și a numărului total de factori de risc prezenți la fiecare pacientă, se identifică trei grupe de risc (risc înalt, intermediar și scăzut) conform cărora se aplică măsurile de prevenție (vezi Tabelul 19). Antecedentele de TEV recurentă și de TEV neprovocată sau asociată cu estrogeni sunt considerate factori de risc înalt. Influența exactă a altor factori de risc individuali sau însumarea a câțiva factori de risc asupra riscului de TEV nu este cunoscută.

10.3 Prevenția tromboembolismului venos

Studiile prospective nerandomizate au arătat că la femeile cu factori de risc care nu au primit tratament anticoagulant, rata recurențelor de TEV a variat de la 2,4% la 12,2%, în comparație cu 0-2,4% la pacientele care au primit terapie anticoagulantă²⁴¹.

HGMM a devenit medicația de elecție pentru profilaxia și tratamentul TEV la femeia gravidă²⁴², determinând o pierdere osoasă mai puțin importantă decât în cazul utilizării HNF, iar rata fracturilor osteoporotice este mai scăzută (0,04% din femeile gravide tratate cu HGMM)²⁴².

Doza de HGMM folosită pentru profilaxia TEV se bazează pe greutatea corporală. Nu există date pentru a ghida dozele corespunzătoare de HGMM pentru femeile gravide obeze sau pentru lehuze. S-a stabilit că femeile cu greutate mai mare trebuie să primească doze mai mari, fără însă a exista studii privind doza optimă necesară în funcție de greutatea pacientei. Pacientele cu risc crescut de TEV (vezi Tabelul 19) ar trebui să primească o doză uzuală profilactică de 0,5 UI/kg de enoxaparină sau 50 UI/kg de dalteparină de două ori pe zi.

10.4 Managementul tromboembolismului venos acut

10.4.1 Embolia pulmonară

Tablou clinic

Simptomele și semnele clinice de embolie pulmonară în timpul sarcinii sunt similare cu cele prezente în afara sarcinii (dispnee, durere toracică, tahicardie, hemoptizii și colaps). Evaluarea clinică în embolia pulmonară este mai dificilă din cauza faptului că dispneea și tahicardia pot fi prezente în mod normal în timpul sarcinii.

Diagnostic

Regulile de predicție clinică pentru aprecierea probabilității pretest de TEV au fost validate pentru paciente în afara sarcinii, la fel ca și testatea D-dimerilor,

ecografia cu compresie, angio-CT pulmonară și scintigrafia de ventilație-perfuzie pentru diagnosticul emboliei pulmonare²⁴³. Acestea nu se aplică însă la femeia gravidă²⁴⁴. De asemenea, algoritmul de diagnostic pentru TEV, care este bine stabilit pentru populația generală, dar nu a fost validat la pacientele gravide. Acest fapt complică recomandările și urgentează necesitatea efectuării unor studii prospective multicentrice. Un indice ridicat de suspiciune este important pentru diagnosticarea la timp a TEV. Toate femeile gravide cu semne și simptome sugestive pentru TEV. Toate femeile însărcinate cu semne și simptome sugestive pentru TEV, în special dispnee brusc instalată sau agravată, ar trebui supuse testării paraclinice cât mai rapide similar cu femeile în afara sarcinii.

D-dimerii si compresia ecografică

Nivelul D-dimerilor prezintă o creștere fiziologică în fiecare trimestru de sarcină. Într-un studiu, concentrația medie a D-dimerilor preconcepțional a fost 0,43 (SD 0,46) mg/l și a crescut în primul, al doilea și al treilea trimestru de sarcină la 0,58 mg/l (SD 0,36), 0,83 mg/l (SD 0,46) și respectiv 1,16 mg/l (SD 0,57), indicând o creștere relativă de 39% a concentrațiilor D-dimerilor pentru fiecare trimestru comparativ cu precedentul²⁴⁵. Astfel, un test pozitiv pentru D-dimeri având drept referință nivelul convențional al acestora nu este în mod obligatoriu indicator pentru TEV, fiind necesară stabilirea de noi valori de referință. Teste suplimentare obiective sunt necesare pentru confirmarea diagnosticului.

Cu toate acestea, un test al D-dimerilor negativ este util pentru a exclude TEV, deși există câteva cazuri de

TEV cu D-dimeri normali²⁴⁶. Recomandarea de dozare a D-dimerilor la toate femeile gravide cu suspiciune clinică de TEV este încă controversată²⁴³. Cu toate acestea, îndemnul acestui Grup de Lucru este de a doza concentrația D-dimerilor la pacientele suspectate de embolie pulmonară, urmată de ecografie cu compresie bilaterală. Dacă aceasta este normală în prezența D-dimerilor negativi, embolia pulmonară este puțin probabilă și anticoagularea cu HGMM nu se justifică.

La pacientele cu suspiciune de embolie pulmonară, D-dimeri pozitivi și ultrasonografia cu compresie pozitivă, tratamentul anticoagulant este indicat. Dacă nivelul D-dimerilor este ridicat și ecografia de compresie este negativă la pacientele cu suspiciune de embolie pulmonară, testele suplimentare sunt necesare. IRM-ul nu implică expunerea la radiații, nu este probabil dăunătoare pentru făt, și are o mare sensibilitate și specificitate pentru diagnosticul de tromboză venoasă iliacă. Angiografia CT pulmonară ar trebui să fie efectuată în cazul în care diagnosticul nu poate fi confirmat sau exclus cu explorările de mai sus. La aceste paciente se preferă față de scintigrafia pulmonară ventilație-perfuzie pentru stabilirea diagnosticului de embolism pulmonar²⁴³; ambele sunt asociate cu expunerea ridicată la radiații a fătului, cu o doză mai mare de radiații în cazul scintigrafiei de ventilație-perfuzie față de angiografia CT pulmonară (a se vedea **Tabelul 3** din Secțiunea 2). Cu toate acestea, dozele de radiații se situează sub limita considerată ca fiind periculoasă pentru făt^{243,247}.

~~Tratament~~

HGMM. HGMM a devenit, de asemenea, drogul de elecție pentru tratamentul TEV în timpul sarcinii și

Tabelul 19. Grupurile de risc în funcție de factorii de risc, definiție și măsuri de prevenție modificate în acord cu Royal College of Obstetricians and Gynaecologists²³⁸

Grupurile de risc	Definiție în funcție de factorii de risc menționați în Tabelul 17	Măsuri de prevenție în funcție de grupa de risc
Risc înalt	Pacientele cu: (i) Antecedente de TEV recurente (> 1) sau (ii) TEV neprovocat/asociat cu estrogeni sau (iii) un singur episod anterior de TEV + trombofilie sau antecedente familiale	Pacientele cu risc înalt ar trebui să primească profilaxie prenatală cu HGMM, precum și post-partum pe o durată de 6 săptămâni. Ciorapii elastici cu compresie gradată sunt de asemenea recomandați în timpul sarcinii și post-partum.
Risc intermediar	Pacientele cu: (i) 3 sau mai mulți factori de risc în afara celor enumerați ca fiind de risc înalt (ii) 2 sau mai mulți factori de risc în afara celor enumerați ca fiind de risc înalt, dacă pacienta este internată în spital	La pacientele cu risc intermediar, profilaxia antenatală cu HGMM ar trebui luată în considerare. Profilaxia este recomandată după naștere timp de cel puțin 7 zile sau mai mult dacă persistă > 3 factori de risc. Ciorapii elastici cu compresie gradată ar trebui luați în considerare în timpul sarcinii și post partum.
Risc scăzut	Pacientele cu: < 3 factori de risc.	La pacientele cu risc scăzut mobilizarea precoce și evitarea deshidratării sunt recomandate.

Au fost dezvoltate mai multe scoruri de risc pentru identificarea gradului de risc²⁴⁰, dar toate scorurile de risc, inclusiv cel de mai sus, au nevoie de validare prin studii prospective.
HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; TEV = tromboembolism venos.

postnatal. Eficacitatea și siguranța diferitelor HGMM a fost demonstrată într-o recenzie ce cuprinde 2777 de femei gravide, tratate pentru embolie pulmonară sau TVP. Riscul de TEV recurente în timpul tratamentului cu HGMM a fost de 1,15%. Rata de sângerare majoră observată a fost de 1,98%. Trombocitopenia indusă de heparină este semnificativ mai mică cu HGMM decât cu heparina nefracționată, la fel ca și osteoporoza indusă de heparină (0,04%)²⁴². În suspiciunea clinică de embolie pulmonară sau TVP, tratamentul cu HGMM ar trebui administrat până la excluderea diagnosticului prin teste obiective.

Doze

Doza terapeutică recomandată este calculată în funcție de greutatea corporală (ex.: enoxaparina 1 mg/kg de două ori pe zi, Dalteparina 100 UI/kg de două ori pe zi) cu o țintă a valorilor anti-Xa la 4-6 h de 0,6-1,2 IU/mL²⁴⁸.

Monitorizare

Necesitatea monitorizării regulate a nivelului anti-Xa la pacienții cu TEV este încă controversată. Deși monitorizarea este considerată necesară la pacientele cu valve mecanice aflate sub terapie cu HGMM (a se vedea Secțiunea 5), acest lucru nu este la fel de bine stabilit pentru pacientele cu TEV. Având în vedere necesitatea de a crește dozele pe măsură ce sarcina progresează pentru a menține nivelul terapeutic de anti-Xa^{153,154}, pare rezonabil a determina nivelul anti-Xa și la pacienta gravidă cu TEV. Determinarea pare justificată în special având în vedere faptul că embolismul pulmonar a apărut și la femeile care au primit HGMM în doze de profilactice²³⁶. Acest subiect necesită studii suplimentare. Un ghid simplu sugerează ajustarea dozelor odată cu creșterea greutății în timpul sarcinii.

Heparina nefracționată (HNF)

HNF, de asemenea, nu traversează placenta, dar este asociată cu apariția mai frecventă a trombocitopeniei, osteoporozei și a necesității de doze mai frecvente atunci când se administrează subcutanat comparativ cu HGMM. Este preferată în tratamentul pacienților cu insuficiență renală și a celor la care este nevoie de anularea urgentă a anticoagularii cu protamină, precum și în tratamentul acut al emboliilor pulmonare masive.

Doze

La pacienții cu embolie pulmonară acută cu compromitere hemodinamică, este recomandată adminis-

trarea de HNF i.v. (bolus 80U/kg, urmat de perfuzie continuă i.v. cu 18 U/kg/h).

Monitorizare

APTT trebuie determinat la 4-6h după bolus, 6 ore după orice schimbare a dozelor și apoi cel puțin zilnic atunci când este în intervalul terapeutic. Nivelul țintă al aPTT este, de obicei, de 1,5-2,5 ori față de valoarea de control a laboratorului. Doza este titrată pentru a obține un aPTT terapeutic, definit ca aPTTul care corespunde unui nivel de anti-Xa între 0,3-0,7 UI/ml. Atunci când hemodinamica este îmbunătățită și pacientul este stabilizat, HNF poate fi schimbată cu HGMM în doze terapeutice și menținute pe toată perioada sarcinii. HGMM ar trebui schimbată cu HNF i.v. cu cel puțin 36 de ore înainte de inducerea travaliului sau de cezariană. HNF trebuie întreruptă cu 4-6h înainte de naștere și reluată la 6 ore după, în cazul în care nu există complicații hemoragice. Nici HNF, nici HGMM nu au fost depistate în laptele matern într-o cantitate semnificativă și nu reprezintă o contraindicație a alăptării.

Tromboliza

Tromboliticele sunt considerate relativ contraindicate în timpul sarcinii și peripartum și ar trebui utilizate numai la pacientele cu risc înalt cu hipotensiune arterială severă sau șoc²⁴³. Riscul de hemoragie, în special la nivelul tractului genital, este ~8%²⁴⁹. La ~200 de paciente raportate s-a folosit mai ales streptokinază și, mai recent, activator tisular al plasminogenului recombinant. Ambele trombolitice nu traversează placenta în cantități semnificative. Au fost raportate un procent de 6% pierderi fetale și 6% nașteri înainte de termen²⁵⁰. Când tromboliza a fost efectuată, nu s-a efectuat doza de încărcare de HNF și s-a început cu o perfuzie cu o rată de 18 U/kg/h. După stabilizarea pacientului, HNF poate fi schimbată cu HGMM pe durata restului sarcinii.

Fondaparina

Există foarte puține studii despre fondaparina în timpul sarcinii; unul a arătat pasajul minor transplacental al fondaparinei²⁵¹. Din cauza datelor limitate, aceasta nu ar trebui să fie utilizată în timpul sarcinii (a se vedea Secțiunea 11).

Rivaroxaban

Rivaroxaban traversează bariera placentară și, prin urmare, nu a fost evaluat și nu este recomandat la pacientele gravide.

Filtrele de venă cavă

Indicațiile pentru filtre de venă cavă sunt aceleași ca și la pacientele negravidе. Cu toate acestea, riscurile asociate cu procedura pot fi crescute^{243,250}.

Managementul post-partum

La pacientele cu embolism pulmonar recent, terapia cu heparină ar trebui reluată la 6 ore după o naștere pe cale normală sau la 12 ore după cezariană, în cazul în care nu a apărut o sângerare semnificativă, cu suprapunerea ulterioară a antagoniștilor de vitamină K pentru cel puțin 5 zile. Antagoniștii de vitamină K se pot începe a doua zi după naștere și pot fi continuați timp de cel puțin 3 luni sau 6 luni dacă embolismul pulmonar a apărut târziu în timpul sarcinii. INRul ar trebui să fie între 2 și 3, și necesită monitorizare periodică, în mod ideal o dată la 1-2 săptămâni. Antagoniștii de vitamină K nu sunt excretați în laptele matern în formele active și sunt siguri pentru mamele care alăptează.

10.4.2 Tromboza venoasă profundă acută

Prezentare clinică

Mărirea de volum a membrelor inferioare este o constatare frecventă în timpul sarcinii, ducând la suspiciunea de TVP. Având în vedere că TVP este localizată în >85% din cazuri pe partea stângă, din cauza compresiei venei iliace stângi de către artera iliacă dreaptă și uterul gravid, creșterea diametrului membrului inferior stâng este suspectă. Tromboza izolată a venei iliace se poate manifesta prin durere izolată la nivelul fesei, zonă inghinală, flanc sau abdomen. O strategie de decizie clinică, ce ia în considerare trei variabile: aspectul membrului inferior stâng, o diferență de circumferință între cele două gambe >2 cm și apariția modificărilor în primul trimestru de sarcină, a prezentat o valoare predictiv negativă de 100% (95% CI 95,8 - 100%) în cazul în care niciuna dintre cele trei variabile nu au fost prezente și explorarea echografică a membrelor a fost negativă⁸⁶. Aceste constatări clinice necesită validare în studii prospective.

Diagnostic

D-dimerii

A se vedea diagnosticul embolismului pulmonar.

Ecografia cu compresie a venelor membrelor inferioare

Ecografia cu compresie este procedura imagistică de elecție pentru diagnosticul TVP suspectată în timpul sarcinii, cu sensibilitate și specificitate înaltă pentru TVP proximală, dar mai puțin sensibilă pentru TVP

distală și TVP la nivelul vascularizației bazinului. Evaluări seriate prin ecografie cu compresie în zilele 0, 3 și 7 în sarcină are o mare valoare predictivă negativă 99,5% (95% IC 97-99%)²⁴⁰.

Toate femeile suspectate de TVP în timpul sarcinii ar trebui să fie evaluate pentru probabilitatea pretest, determinată valoarea D-dimerilor și apoi supuse ecografiei cu compresie.

În cazul în care se constată prezența TVP proximale, tratamentul trebuie continuat. La femeile cu probabilitate pretest înaltă, D-dimeri pozitivi și o ecografie cu compresie inițial normală, se recomandă efectuarea venografiei prin rezonanță magnetică pentru a exclude o TVP pelvină izolată. Femeile cu probabilitate pretest joasă și D-dimeri normali ar trebui să fie supuse la ecografii cu compresie seriate în ziua 3 și după o săptămână, fără a i se administra anticoagulant. Dacă ecografia rămâne negativă, se va exclude diagnosticul de TVP.

Tratament

În TVP acută, ar trebui administrat tratamentul cu HGMM în doze terapeutice, ajustate în funcție de greutate, de două ori pe zi (vezi tratamentul embolismului pulmonar).

10.5 Recomandări pentru prevenția și managementul tromboembolismului venos în timpul sarcinii și postnatal

Tabelul 20. Recomandări pentru prevenția și managementul tromboembolismului venos în timpul sarcinii și postnatal

Recomandări	Clasă ^a	Nivel ^b
Se recomandă evaluarea factorilor de risc pentru TEV la toate femeile gravide sau la femeile care își doresc o sarcină.	I	C
Mamele ar trebui informate despre semnele și simptomele TEV în sarcină și necesitatea contactării unui medic în cazul apariției acestora.	I	C
Pacientele cu risc crescut ar trebui să primească profilaxie antenatală cu HGMM, precum și postnatală pe o durată de 6 săptămâni.	I	C
În cazul pacientelor cu risc intermediar profilaxia postpartum cu HGMM ar trebui făcută cel puțin 7 zile sau mai mult, dacă ≥3 factori de risc persistă.	I	C
În cazul pacientelor cu risc scăzut se recomandă mobilizarea precoce și evitarea deshidratării.	I	C
Ciorapii cu compresie gradată sunt recomandați tuturor femeilor cu risc crescut atât în perioada antepartum, cât și postpartum.	I	C
Dozarea D-dimerilor și ultrasonografia compresivă se recomandă pacientelor cu suspiciune de TEV pe perioada sarcinii.	I	C
Pentru tratamentul TEV acut în sarcină se recomandă HNF pacientelor cu risc crescut și HGMM pacientelor fără risc crescut.	I	C
Utilizarea ciorapilor cu compresie gradată ar trebui luată în considerare în cazul femeilor cu risc intermediar, în sarcină și postpartum.	Ila	C
În cazul pacientelor cu risc intermediar ar trebui luată în considerare profilaxia antenatală cu HGMM.	Ila	C
Nu ar trebui realizat screeningul de rutină al trombofiliei.	III	C

^a Clasa de recomandare

^b Nivel de evidență

HGMM = heparină cu greutatea moleculară mică; HNF = heparină nefracționată; TEV = tromboembolism venos. Pentru definirea riscului înalt, riscului intermediar și a riscului scăzut, vezi Tabelul 19.

11. TERAPIA MEDICAMENTOASĂ ÎN TIMPUL SARCINII ȘI ALĂPTĂRII

11.1 Principii generale

Această secțiune rezumă toate medicamentele pertinente și posibilitatea utilizării lor în timpul sarcinii și alăptării. Nu există încă nicio recomandare unanimă pentru tratamentul femeilor gravide. În această secțiune se va face referire și la momentul inițierii tratamentului și selectarea medicației. Având în vedere că tratamentul medicamentos în timpul sarcinii afectează atât mama cât și fătul, trebuie ales tratamentul optim pentru amândoi. Dacă este necesar tratamentul medicamentos, administrarea lui depinde de urgența indicației.

În caz de urgență, medicamentele care nu sunt recomandate de către industria farmaceutică a fi utilizate în timpul sarcinii și alăptării nu ar trebui să fie reținute mamei. Trebuie cântărit raportul risc/beneficiu al terapiei.

Dovezi din diferite surse pot fi utilizate pentru clasificarea riscului de administrare a medicamentelor în timpul sarcinii.

11.1.1 Clasificarea US Food and Drug Administration

Această clasificare a fost publicată de către Departmentul de Sănătate și Servicii Umane al SUA (Sursa: Drug Information for the Health Care Professional; USDPI Vol 1, Micromedex 23rd edn., 01.01.2003). Adaptat și modificat după Bonow et al.⁴⁶.

Clasificarea conține categorii de la A (cel mai sigur) și la X (pericol cunoscut – a nu se utiliza!). Următoarele categorii sunt utilizate pentru medicamente în timpul sarcinii și alăptării.

Categoria B: niciun studiu privind reproducerea la animale nu a demonstrat un risc fetal, dar nu există studii controlate la femeile gravide sau studiile pe animale gestante au arătat un efect advers care nu a fost confirmat în studii controlate la femei însărcinate.

Categoria C: fie studiile pe animale au arătat efecte adverse asupra fătului și nu există studii controlate la femei însărcinate, fie studiile pe femei sau animale nu sunt disponibile. Medicamentele ar trebui să fie administrate numai dacă beneficiile justifică riscul potențial pentru făt.

Categoria D: există dovezi de risc asupra fătului uman, dar beneficiile aduse de utilizare la femeile gravide pot fi acceptabile, în ciuda riscurilor (ex.: tratamentul afecțiunilor amenințătoare de viață).

Categoria X: studiile pe animale sau oameni au demonstrat anomalii fetale sau există dovezi de risc fetal bazate pe experiența umană, sau ambele, și riscul de utilizare a medicamentului la femeia gravidă depășește în mod clar orice beneficiu posibil. Medicamentul este contraindicat la femeile care sunt sau pot deveni gravide.

11.1.2 Baze de date pe Internet

Autorii bazei de date www.embryotox.de a Pharmakovigilanz - und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie of the Berliner Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgabe își bazează recomandările pe o combinație de surse științifice, opinii ale experților, în principal fondate pe date observaționale și pe experiența personală a femeilor în timpul sarcinii și în timpul alăptării.

Baza de date engleză www.safefetus.com este relativ similară cu baza de date germană.

11.1.3 Industria farmaceutică

Prospectul realizat de firma producătoare se bazează în principal pe faptul că medicamentele nu sunt testate suficient în timpul sarcinii și alăptării. Din acest considerent și din motive juridice, medicamentele sunt frecvent considerate interzise în timpul sarcinii și alăptării.

11.2 Recomandări pentru utilizarea medicamentelor

12. Mulțumiri

A fost un mare privilegiu pentru președintele acestui Grup de Lucru să poată să lucreze cu cei mai buni și mai renumiți experți și oameni de știință în domeniu la nivel european și să ofere aceste ghiduri comunității de cardiologi, chirurghi cardiovasculari, ginecologi, și tuturor specialiștilor implicați în îngrijirea femeilor gravide. Cu această ocazie, aș dori să mulțumesc tuturor membrilor Grupului de Lucru, care au împărtășit cu generozitate cunoștințele lor, precum și referenților pentru contribuția lor extraordinară. Aș dori, de asemenea, să mulțumesc ESC pentru că a făcut posibilă realizarea acestor ghiduri. În sfârșit, aș ar dori să-mi exprim enorma apreciere pentru echipa de ghiduri de la Casa Inimii, în special Veronica Dean și Nathalie Cameron pentru sprijinul lor extrem de util.

Textul CME „Ghidul ESC pentru managementul bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii” este acreditat de Consiliul European pentru Acreditare în Cardiologie (EBAC). EBAC lucrează în conformitate cu standardele de calitate ale Consiliului European de Acreditare pentru Educație Medicală Continuă (EACCME), care este o instituție a Uniunii Europene

Tabelul 21. Recomandări pentru utilizarea medicamentelor

Medicamente	Clasificarea (Vaughan Williams pentru medicamentele AA)	Categoria FDA	Permeabilitate placentară	Transferul prin laptele matern (doza fetală)	Efecte Adverse
Abciximab	Anticorp monoclonal cu efecte antitrombotice	C	Necunoscută	Necunoscută	Studii umane neadecvate; ar trebui folosit doar dacă potențialul beneficiu depășește potențialul risc fetal.
Acenocoumarol ^a	Antagonist de vitamină K	D	Da	Da (Nu s-au raportat efecte adverse)	Embriopatii (mai ales în primul trimestru), sângerări (vezi discuții suplimentare în Secțiunea 5 pentru utilizarea în timpul sarcinii).
Acid acetilsalicilic (doze mici)	Antiplachetar	B	Da	Bine tolerat	Fără efecte teratogene cunoscute (studii ample).
Adenozină ^b	Antiarritmice	C	Nu	Nu	Nu s-au raportat efecte adverse fetale (studii umane limitate).
Aliskiren	Inhibitor de renină	D	Necunoscută	Necunoscută	Necunoscute (experiență limitată).
Amiodaronă	Antiarritmice (de clasă a III-a)	D	Da	Da	Insuficiență tiroidiană (9%), hipertiroidism, gușă, bradicardie, retard în creștere, naștere prematură.
Ampicilină, amoxicilină, cefalosporine, eritromicină, mezlocilină, penicilină	Antibiotice	B	Da	Da	Nu s-au raportat efecte adverse fetale.
Imipenem, rifampicină, teicoplanină, vancomicină,	Antibiotice	C	Necunoscută	Necunoscută	Riscul nu poate fi exclus (studii umane limitate).
Aminoglucozide, quinolone, tetraciclone	Antibiotice	D	Necunoscută	Necunoscută	Există risc pentru făt (rezervat pentru indicații vitale).
Atenolol ^c	β-blocant (clasa a II-a)	D	Da	Da	Hipospadias (primul trimestru); defecte congenitale, greutate mică la naștere, bradicardie și hipoglicemie la făt (în trimestrul al II-lea și al III-lea).
Benazepril ^d	IECA	D	Da	Dae (maximum 1,6%)	Displazie renală sau tubulară, oligohidramnios, retard în creștere, defecte de osificare ale craniului, hipoplazie pulmonară, spasme musculare, articulații mari, anemie, moarte fetală intrauterină.
Bisoprolol	β-blocant (clasa a II-a)	C	Da	Da	Bradycardie și hipoglicemie fetală.
Candesartan	Antagonist al receptorilor de angiotensină	D	Necunoscută	Necunoscută; nu este recomandat	Displazie renală sau tubulară, oligohidramnios, retard în creștere, defecte de osificare ale craniului, hipoplazie pulmonară, spasme musculare, articulații mari, anemie, moarte fetală intrauterină.
Captopril ^d	IECA	D	Da	Dae (maximum 1,6%)	Displazie renală sau tubulară, oligohidramnios, retard în creștere, defecte de osificare ale craniului, hipoplazie pulmonară, spasme musculare, articulații mari, anemie, moarte fetală intrauterină.
Clopidogrel	Antiplachetar	C	Necunoscută	Necunoscută	Nu există informații referitoare la sarcină.
Colestipol, Colestiramină	Medicamente hipolipemiente	C	Necunoscută	Da* scad vitaminele liposolubile	Poate afecta absorbția vitaminelor liposolubile, ex.: vitamina K => hemoragii cerebrale (neonatale).
Danaparoid	Anticoagulant	B	Nu	Nu	Fără efecte adverse (studii umane limitate).
Digoxin	Glicozid cardiac	C	Da	Dae	Nivelurile serice nesigure; sigur de folosit.
Diltiazem	Blocant al canalelor de calciu (clasa a IV-a)	C	Nu	Dae	Posibil efect teratogen.
Disopiramidă	Antiarritmice (clasa IA)	C	Da	Dae	Contrații uterine
Enalapril ^d	IECA	D	Da	Da* (maxim 1,6%)	Displazie renală sau tubulară, oligohidramnios, retard în creștere, defecte de osificare ale craniului, hipoplazie pulmonară, spasme musculare, articulații mari, anemie, moarte fetală intrauterină.
Eplerenonă	Antagonist de aldosteron	—	Necunoscut	Necunoscut	Necunoscut (experiență limitată).
Fenofibrat	Medicament hipolipemiant	C	Da	Da	Date insuficiente asupra efectelor la oameni.
Flecainidă	Antiarritmice (clasa IC)	C	Da	Dae	Necunoscut (experiență limitată).
Fondaparinux	Anticoagulant	—	Da (max 10%)	Nu	Medicament nou (experiență limitată).
Furosemid	Diuretic	C	Da	Bine tolerat; producția de lapte poate fi diminuată.	Oligohidramnios.
Gemfibrozil	Medicament hipolipemiant	C	Da	Necunoscut	Date insuficiente asupra efectelor la oameni.
Gliceril trinitrat	Nitrat	B	Necunoscut	Necunoscut	Bradycardie, efect tocolitic.
Heparină (greutate moleculară mică)	Anticoagulant	B	Nu	Nu	Utilizare pe termen lung: rareori osteoporoză și semnificativ mai puține cazuri de trombocitopenie decât în cazul utilizării HNF.
Heparină (nefracționată)	Anticoagulant	B	Nu	Nu	Utilizare pe termen lung: osteoporoză și trombocitopenie.
Hidralazină	Vasodilatator	C	Da	Dae (maximum 1%)	Efecte adverse materne: simptome lupus-like; tahiaritmii fetale (utilizare maternă).
Hidroclorotiazidă	Diuretic	B	Da	Da; producția de lapte poate fi diminuată.	Oligohidramnios.
Irbesartan	Antagonist al receptorilor de angiotensină	D	Necunoscut	Necunoscut	Displazie renală sau tubulară, oligohidramnios, retard în creștere, defecte de osificare ale craniului, hipoplazie pulmonară, spasme musculare, articulații mari, anemie, moarte fetală intrauterină.
Isosorbid dinitrat	Nitrat	B	Necunoscut	Necunoscut	Bradycardie.
Isradipină	Blocant de canale de calciu	C	Da	Necunoscut	Potențialul sinergic cu sulfatul de magneziu poate induce hipotensiune.

Labetalol	α -/ β -blocant	C	Da	Da ^a	Retard de creștere intrauterină (trimestrul al II-lea și al III-lea), bradicardie și hipotensiune fetală (utilizat în apropierea nașterii).
Lidocaină	Antiaritmic (clasa IB)	C	Da	Da ^a	Bradycardie, acidoză, toxicitate la nivelul sistemului nervos central la făt.
Metildopa	α -agonist central	B	Da	Da ^a	Ușoară hipotensiune neonatală.
Metoprolol	β -blocant (clasa a II-a)	C	Da	Da ^a	Bradycardie și hipoglicemie la făt.
Mexiletină	Antiaritmic (clasa IB)	C	Da	Da ^a	Bradycardie fetală.
Nifedipină	Blocant de canale de calciu	C	Da	Da ^a (maxim 1,8%)	Tocolitic; administrarea s.l. și potențialul sinergism cu sulfatul de magneziu pot induce hipotensiune (la mamă) și hipoxie fetală.
Phenprocoumona	Antagonist de vitamină K	D	Da	Da (maxim 10%), bine tolerat ca metabolit inactiv.	Embriopatie cumarinică, hemoragii (discuții suplimentare referitoare la folosirea în sarcină în Secțiunea 5).
Procainamidă	Antiaritmic (clasa IA)	C	Da	Da	Necunoscut (experiență limitată).
Propafenonă	Antiaritmic (clasa IC)	C	Da	Necunoscut	Necunoscut (experiență limitată).
Propranolol	β -blocant (clasa a II-a)	C	Da	Da ^a	Bradycardie și hipoglicemie fetală.
Chinidină	Antiaritmic (clasa IA)	C	Da	Da ^a	Trombopenie, naștere prematură, toxicitate la nivelul nervului VIII.
Ramipril ^d	IECA	D	Da	Da (maxim 1,6%)	Displazie renală sau tubulară, oligohidramnios, retard în creștere, osificare anormală a craniului, hipoplazie pulmonară, spasme musculare, articulații mari, anemie, moarte fetală intrauterină.
Sotalol	Antiaritmic (clasa a III-a)	B	Da	Da ^a	Bradycardie și hipoglicemie fetală (experiență limitată).
Spirolactonă	Antagonist de aldosteron	D	Da	Da (maximum 1,2%); producția lăctată poate fi diminuată.	Efecte antiandrogenice, despicături orale (primul trimestru)
Statine ^e	Medicament hipolipemiant	X	Da	Necunoscut	Anomalii congenitale.
Ticlopidină	Antiplatechetar	C	Necunoscut	Necunoscut	Necunoscut (experiență limitată).
Valsartand	Blocant al receptorilor de angiotensină II	D	Necunoscut	Necunoscut	Displazie renală sau tubulară, oligohidramnios, retard în creștere, osificare anormală a craniului, hipoplazie pulmonară, spasme musculare, articulații mari, anemie, moarte fetală intrauterină.
Verapamil oral	Blocant al canalelor de calciu (clasa a IV-a)	C	Da	Da ^a	Bine tolerat (experiență limitată în sarcină).
Verapamil i.v.	Blocant al canalelor de calciu (clasa a IV-a)	C	Da	Da ^a	Administrarea intravenoasă poate fi asociată cu un risc mai mare de hipotensiune și implicat de hipoperfuzie fetală.
Vernakalant	Antiaritmic (clasa a III-a)	—	Necunoscut	Necunoscut	Fără experiență în utilizarea în sarcină.
Warfarin ^a	Antagonist de vitamină K	D	Da	Da (maxim 10%), bine tolerat ca metabolit inactiv.	Embriopatie cumarinică, hemoragii (discuții suplimentare referitoare la utilizarea în sarcină în Secțiunea 5).

^a Comitetul pentru ghiduri a adăugat acenocumarolul și phenprocoumonul la această listă prin analogie cu warfarina. Necesitatea evaluării riscului se aplică și acestor două ACO. Anterior, warfarinei i-a fost atribuită categoria de risc X¹⁶. În opinia Grupului de Lucru, dovezile disponibile sugerează că warfarina, ca și alți antagoniști de vitamina K, ar trebui să se afle în categoria de risc D (pentru referințe și discuții urmăriți Secțiunea 5.5).

^b Adenozina: cea mai mare experiență în folosirea acestui medicament este pentru trimestrele al II-lea și al III-lea de sarcină. Timpul de înjumătățire scurt poate preveni ajungerea la făt.

^c Atenololul este clasificat de FDA în categoria de risc D²⁵², totuși, unii autori o clasifică în grupa de risc C²⁵³.

^d Datele disponibile în legătură cu folosirea în primul trimestru nu oferă dovezi puternice asupra potențialului teratogen^{178,179}. Deoarece IECA, BRA, antagoniștii receptorilor de aldosteron și inhibitorii de renină trebuie evitați în sarcină și pe durata alăptării, li s-a atribuit categoria de risc D. S-au descris situații pozitive în urma folosirii IECA în sarcină, astfel încât sarcina nu trebuie să fie întreruptă dacă pacienta a fost expusă la aceste medicamente, dar ar trebui supravegheată atent.

^e Alăptarea este posibilă când mama este tratată cu acest medicament.

^f Digoxin: experiența cu digoxin în timpul sarcinii este vastă și este considerat cel mai sigur antiaritmic în timpul sarcinii. O eficiență antiaritmică profilactică nu a fost demonstrată.

^g Statinele: nu ar trebui prescrise în sarcină și în perioada de alăptare deoarece siguranța administrării acestora nu a fost demonstrată, iar în cazul întreruperii tratamentului în perioada sarcinii, nu se așteaptă dezavantaje pentru mamă.

IECA = inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei.

a Specialităților Medicale (UEMS). În conformitate cu ghidurile EBAC / EACCME, toți autorii care participă la acest program au dezvăluit potențialele conflicte de interese care ar putea cauza o părtinire în articol. Comitetul de Organizare este responsabil pentru asigurarea conform căreia toate potențialele conflicte de interese relevante pentru program sunt declarate participanților înainte de activitățile de CME. Întrebări CME pentru acest articol sunt disponibile la adresa: European Heart Journal http://cme.oxfordjournals.org/cgi/hierarchy/oup_cme_node;ehjv și Societatea Europeană de Cardiologie <http://www.escardio.org/guidelines>.

Referințe

- Weiss BM, von Segesser LK, Alon E, Seifert B, Turina MI. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984-1996. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1643-1653.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:e1-e148.
- Task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24:761-781.

4. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, Prendergast B, Iung B, Bjornstad H, Lepout C, Hall RJ, Vahanian A. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005;26:2463-2471.
5. Regitz-Zagrosek V, Gohlke-Barwolf C, Geibel-Zehender A, Haas W, Kruck I, Nienaber C. Heart diseases in pregnancy. *Clin Res Cardiol* 2008;97:630-665.
6. Al-Nawas B, Block M, Ertl G, Franzen D, Gohlke-Bärwolf C, Herrmann M, Horstkotte D, Kern WV, Kramer HH, Moritz A, Naber CK, Peters G, Plicht B, Wahl G, Werdan K. Kommentierte Zusammenfassung der Leitlinien der European Society of Cardiology zur Infektiösen Endokarditis (Neuaufgabe 2009). *Kardiologie* 2010;285-294.
7. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A. Guidelines on the management of valvular heart disease: the task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:230-268.
8. Khairy P, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Abrahamowicz M, Pilote L, Marelli AJ. Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1149-1157.
9. CEMACH. CEMACH Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer-2003-2005: The seventh report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. London: Centre for Maternal and Child Enquiries; 2008.
10. Peters RM, Flack JM. Hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2004;33:209-220.
11. Stangl V, Schad J, Gossing G, Borges A, Baumann G, Stangl K. Maternal heart disease and pregnancy outcome: a single-centre experience. *Eur J Heart Fail* 2008;10:855-860.
12. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, Kells CM, Bergin ML, Kiess MC, Marcotte F, Taylor DA, Gordon EP, Spears JC, Tam JW, Amankwah KS, Smallhorn JR, Farine D, Sorensen S. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;104:515-521.
13. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, Ansari A, Baughman KL. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000;283:1183-1188.
14. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:989-1008.
15. Robson SC, Dunlop W, Moore M, Hunter S. Combined Doppler and echocardiographic measurement of cardiac output: theory and application in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:1014-1027.
16. Burn J, Brennan P, Little J, Holloway S, Coffey R, Somerville J, Dennis NR, Allan L, Arnold R, Deanfield JE, Godman M, Houston A, Keeton B, Oakley C, Scott O, Silove E, Wilkinson J, Pembrey M, Hunter AS. Recurrence risks in offspring of adults with major heart defects: results from first cohort of British collaborative study. *Lancet* 1998; 351:31-316.
17. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW Jr., Gelb BD, Giglia TM, Goldmuntz E, McGee G, Sable CA, Srivastava D, Webb CL. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007; 115:3015-3038.
18. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaidis KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999; 318:81-85.
19. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Barwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, Meijboom F, Mulder BJ, Oechslin E, Oliver JM, Serraf A, Szatmari A, Thaulow E, Vouhe PR, Walma E, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, McDonagh T, Swan L, Andreotti F, Beghetti M, Borggrefe M, Bozio A, Brecker S, Budts W, Hess J, Hirsch R, Jondeau G, Kokkonen J, Kozelj M, Kucukoglu S, Laan M, Lionis C, Metzrevel I, Moons P, Pieper PG, Pilosoff V, Popelova J, Price S, Roos-Hesselink J, Uva MS, Tornos P, Trindade PT, Ukkonen H, Walker H, Webb GD, Westby J. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2915-2957.
20. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation* 2005;112:828-835.
21. Weisman IM, Zeballos RJ. Clinical exercise testing. *Clin Chest Med* 2002;32:273-281.
22. Brent RL. The effect of embryonic and fetal exposure to X-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. *Semin Oncol* 1989;16:347-368.
23. ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:647-651.
24. Bourguignon MH. Implications of ICRP 60 and the patient directive 97/43/Euratom for nuclear medicine. *Q J Nucl Med* 2000;44:301-309.
25. Damilakis J, Theocharopoulos N, Perisinakis K, Manios E, Dimitriou P, Vardas P, Gourtsoyiannis N. Conceptus radiation dose and risk from cardiac catheter ablation procedures. *Circulation* 2001;104:893-897.
26. Osei EK, Faulkner K. Fetal doses from radiological examinations. *Br J Radiol* 1999;72:773-780.
27. Patel SJ, Reede DL, Katz DS, Subramaniam R, Amorosa JK. Imaging the pregnant patient for nonobstetric conditions: algorithms and radiation dose considerations. *Radiographics* 2007;27:1705-1722.
28. Shellock FG, Crues JV. MR procedures: biologic effects, safety, and patient care. *Radiology* 2004;232:635-652.
29. De Wilde JP, Rivers AW, Price DL. A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for the fetus. *Prog Biophys Mol Biol* 2005;87:335-353.
30. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, Borgstede JP, Bradley WG Jr., Froelich JW, Gilk T, Gimbel JR, Gosbee J, Kuhni-Kaminski E, Lester JW Jr, Nyenhuis J, Parag Y, Schaefer DJ, Sebek-Scoumis EA, Weinreb J, Zarembo LA, Wilcox P, Lucey L, Sass N. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1447-1474.
31. van Hoesen KH, Kitsis RN, Katz SD, Factor SM. Peripartum versus idiopathic dilated cardiomyopathy in young women - a comparison of clinical, pathologic and prognostic features. *Int J Cardiol* 1993;40:57-65.
32. Szumowski L, Szufladowicz E, Orczykowski M, Bodalski R, Derejko P, Przybylski A, Urbanek P, Kusmierczyk M, Kozluk E, Sacher F, Sanders P, Dangel J, Haissaguerre M, Walczak F. Ablation of severe drug-resistant tachyarrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:877-882.
33. Rasiah SV, Publicover M, Ewer AK, Khan KS, Kilby MD, Zamora J. A systematic review of the accuracy of first-trimester ultrasound examination for detecting major congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:110-116.
34. Thaman R, Varnava A, Hamid MS, Firoozi S, Sachdev B, Condon M, Gimeno JR, Murphy R, Elliott PM, McKenna WJ. Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2003;89:752-756.
35. Rychik J, Ayres N, Cuneo B, Gotteiner N, Hornberger L, Spevak PJ, Van Der Veld M. American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:803-810.
36. Signore C, Spong C, Freeman RK, Ramin S, Barss VA. Overview of fetal assessment. Updated 2010.
37. Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000073.
38. Manning FA. Fetal biophysical profile. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26: 557-577v.
39. Chambers CE, Clark SL. Cardiac surgery during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:316-323.

40. Salazar E, Zajarias A, Gutierrez N, Iturbe I. The problem of cardiac valve prostheses, anticoagulants, and pregnancy. *Circulation* 1984;70: I169-I177.
41. Becker RM. Intracardiac surgery in pregnant women. *Ann Thorac Surg* 1983;36:453-458.
42. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Muller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007;109:253-261.
43. Parry AJ, Westaby S. Cardiopulmonary bypass during pregnancy. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1865-1869.
44. Chandrasekhar S, Cook CR, Collard CD. Cardiac surgery in the parturient. *Anesth Analg* 2009;108:777-785.
45. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, DeArani JA, Del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD. ACC/AHA 2008 Guidelines for the management of adults with congenital heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines 3192 ESC Guidelines for the management of adults with congenital heart disease). *Circulation* 2008; 118:2395-2451.
46. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O'Gara PT, O'Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008;118:e523-e661.
47. Perloff JK CJ. *Congenital Heart Disease in Adults*, 2nd edn. Philadelphia: WB Saunders; 1998.
48. Bonanno C, Gaddipati S. Mechanisms of hemostasis at cesarean delivery. *Clin Perinatol* 2008;35:531-547, xi.
49. Elkayam U, Ostrzega E, Shotan A, Mehra A. Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 123:117-122.
50. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kochoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM. 2010. ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 121:e266-e369.
51. Devitt JH, Noble WH, Byrick RJ. A Swan – Ganz catheter related complication in a patient with Eisenmenger's syndrome. *Anesthesiology* 1982;57:335-337.
52. Dob DP, Yentis SM. Practical management of the parturient with congenital heart disease. *Int J Obstet Anesth* 2006;15:137-144.
53. Bonica JJ, McDonald JS. *Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia*, 2nd edn. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.
54. Blake MJ, Martin A, Manktelow BN, Armstrong C, Halligan AW, Pannerai RB, Potter JF. Changes in baroreceptor sensitivity for heart rate during normotensive pregnancy and the puerperium. *Clin Sci (Lond)* 2000;98:259-268.
55. Foley M, Lockwood C, Gersh B, Barss V. Maternal cardiovascular and hemodynamic adaptation to pregnancy. Up to date 2010.
56. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJ, van Dijk AP, Vliegen HW, Yap SC, Moons P, Ebels T, van Veldhuisen DJ. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2303-2311.
57. Drenthen W, Boersma E, Balci A, Moons P, Roos-Hesselink JW, Mulder BJ, Vliegen HW, van Dijk AP, Voors AA, Yap SC, van Veldhuisen DJ, Pieper PG. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010;31:2124-2132.
58. Lee SH, Chen SA, Wu TJ, Chiang CE, Cheng CC, Tai CT, Chiou CW, Ueng KC, Chang MS. Effects of pregnancy on first onset and symptoms of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1995; 76:675-678.
59. Doig JC, McComb JM, Reid DS. Incessant atrial tachycardia accelerated by pregnancy. *Br Heart J* 1992;67:266-268.
60. Silversides CK, Harris L, Haberer K, Sermer M, Colman JM, Siu SC. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol* 2006;97(8):1206-1212.
61. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ, Priori SG, Quinones MA, Roden DM, Silka MJ, Tracy C, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Antman EM, Anderson JL, Hunt SA, Halperin JL, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death - executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006;27:2099-2140.
62. de Labriolle A, Genee O, Heggs LM, Fauchier L. Acute myocardial infarction following oral methyl-ergometrine intake. *Cardiovasc Toxicol* 2009;9:46-48.
63. Svanstrom MC, Biber B, Hanes M, Johansson G, Naslund U, Balfors EM. Signs of myocardial ischaemia after injection of oxytocin: a randomized double-blind comparison of oxytocin and methylergometrine during Caesarean section. *Br J Anaesth* 2008;100:683-689.
64. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy part I: native valves. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:223-230.
65. Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during pregnancy. *South Med J* 2003;96:1156-1157.
66. Avila WS, Rossi EG, Ramires JA, Grinberg M, Bortolotto MR, Zugaib M, da Luz PL. Pregnancy in patients with heart disease: experience with 1,000 cases. *Clin Cardiol* 2003;26:135-142.
67. Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, de Jesus Antunes M, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Muller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano JL, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the task force on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009;30:2369-2413.
68. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, Child JS, Connolly HM, DeArani JA, del Nido P, Fasules JW, Graham TP Jr, Hijazi ZM, Hunt SA, King ME, Landzberg MJ, Miner PD, Radford MJ, Walsh EP, Webb GD, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura RA, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration with the American Society of Echocardiography, Heart

- Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52: e1-e121.
69. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, Gewitz MH, Shulman ST, Nouri S, Newburger JW, Hutto C, Pallasch TJ, Gage TW, Levison ME, Peter G, Zuccaro G Jr. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997;277:1794-1801.
 70. Bertsche T, Haas M, Oberwittler H, Haefeli WE, Walter-Sack I. [Drugs during pregnancy and breastfeeding: new risk categories - antibiotics as a model]. *Dtsch Med Wochenschr* 2006;131:1016-1022.
 71. Schaefer C, Spielmann H., Vetter K. *Arzneiverordnung in der Schwangerschaft und Stillzeit*, Vol 7. München: Urban & Fischer; 2006.
 72. Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart* 2006;92:1520-1525.
 73. Jastrow N, Meyer P, Khairy P, Mercier LA, Dore A, Marcotte F, Leduc L. Prediction of complications in pregnant women with cardiac diseases referred to a tertiary center. *Int J Cardiol* 2010; Jul 24 [Epub ahead of print].
 74. Balint OH, Siu SC, Mason J, Grewal J, Wald R, Oechslin EN, Kovacs B, Sermer M, Colman JM, Silversides CK. Cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital heart disease. *Heart* 2010;96:1656-1661.
 75. Siu SC, Colman JM, Sorensen S, Smallhorn JF, Farine D, Amankwah KS, Spears JC, Sermer M. Adverse neonatal and cardiac outcomes are more common in pregnant women with cardiac disease. *Circulation* 2002;105: 2179-2184.
 76. Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, Lee-Parritz A, Economy KE, Landzberg MJ. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation* 2006; 113:517-524.
 77. Sciscione AC, Callan NA. Congenital heart disease in adolescents and adults. Pregnancy and contraception. *Cardiol Clin* 1993;11:701-709.
 78. Leonard H, O'Sullivan JJ, Hunter S. Family planning requirements in the adult congenital heart disease clinic. *Heart* 1996;76:60-62.
 79. Kilic S, Yuksel B, Doganay M, Bardakci H, Akinsu F, Uzunlar O, Mollamahutoglu L. The effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device on menorrhagia in women taking anticoagulant medication after cardiac valve replacement. *Contraception* 2009;80:152-157.
 80. Valle RF, Carignan CS, Wright TC. Tissue response to the STOP microcoil transcervical permanent contraceptive device: results from a pre-hysterectomy study. *Fertil Steril* 2001;76:974-980.
 81. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736-1754.
 82. ACOG Practice Bulletin No. 74. Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. *Obstet Gynecol* 2006;108:225-234.
 83. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, Grimes DA. Antibiotics at the time of induced abortion: the case for universal prophylaxis based on a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996;87:884-890.
 84. Jain JK, Mishell DR Jr. A comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of second-trimester pregnancy. *N Engl J Med* 1994;331:290-293.
 85. Secher NJ, Thyssen P, Arnsbo P, Olsen J. Effect of prostaglandin E2 and F2alpha on the systemic and pulmonary circulation in pregnant anesthetized women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982;61:213-218.
 86. Chan WS, Lee A, Spencer FA, Crowther M, Rodger M, Ramsay T, Ginsberg JS. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in „LEFT“ field? *Ann Intern Med* 2009;151:85-92.
 87. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256-265.
 88. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1650-1657.
 89. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Sechtem U, Al Attar N, Andreotti F, Aschermann M, Asteggiano R, Benza R, Berger R, Bonnet D, Delcroix M, Howard L, Kitsiou AN, Lang I, Maggioni A, Nielsen-Kudsk JE, Park M, Perrone-Filardi P, Price S, Domenech MT, Vonk-Noordegraaf A, Zamorano JL. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-2537.
 90. Oakley C, Warnes CA, eds. *Heart Disease in Pregnancy*, 2nd edn. Oxford: Wiley- Blackwell; 2007.
 91. Presbitero P, Somerville J, Stone S, Aruta E, Spiegelhalter D, Rabajoli F. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation* 1994;89:2673-2676.
 92. van der Tuuk K, Drenthen W, Moons P, Budts W. Three live-birth pregnancies in a woman with Williams syndrome. *Congenit Heart Dis* 2007;2:139-142.
 93. Drenthen W, Pieper PG, Ploeg M, Voors AA, Roos-Hesselink JW, Mulder BJ, Vliegen HW, Sollie KM, Ebels T, van Veldhuisen DJ. Risk of complications during pregnancy after Senning or Mustard (atrial) repair of complete transposition of the great arteries. *Eur Heart J* 2005; 26:2588-2595.
 94. Genoni M, Jenni R, Hoerstrup SP, Vogt P, Turina M. Pregnancy after atrial repair for transposition of the great arteries. *Heart* 1999;81:276-277.
 95. Yap SC, Drenthen W, Meijboom FJ, Moons P, Mulder BJ, Vliegen HW, van Dijk AP, Jaddoe VW, Steegers EA, Roos-Hesselink JW, Pieper PG. Comparison of pregnancy outcomes in women with repaired versus unrepaired atrial septal defect. *BJOG* 2009;116:1593-1601.
 96. Webb G, Gatzoulis MA. Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview. *Circulation* 2006;114:1645-1653.
 97. Sacco RL, Adams R, Albers G, Albers MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 2006;113:e409-e449.
 98. Yap SC, Drenthen W, Pieper PG, Moons P, Mulder BJ, Vliegen HW, van Dijk AP, Meijboom FJ, Jaddoe VW, Steegers EA, Boersma E, Roos-Hesselink JW. Pregnancy outcome in women with repaired versus unrepaired isolated ventricular septal defect. *BJOG* 2010;117:683-689.
 99. Drenthen W, Pieper PG, van der Tuuk K, Roos-Hesselink JW, Voors AA, Mostert B, Mulder BJ, Moons P, Ebels T, van Veldhuisen DJ. Cardiac complications relating to pregnancy and recurrence of disease in the offspring of women with atrioventricular septal defects. *Eur Heart J* 2005;26:2581-2587.
 100. Vriend JW, Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, Zwinderman AH, van Veldhuisen DJ, Mulder BJ. Outcome of pregnancy in patients after repair of aortic coarctation. *Eur Heart J* 2005;26:2173-2178.
 101. Beauchesne LM, Connolly HM, Ammass NM, Warnes CA. Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38: 1728-1733.
 102. Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, Wani OR, Canetti M, Akhter MW, Goodwin I, Zapadinsky N, Elkayam U. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll*

- Cardiol 2001;37:893-899.
103. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, Schmidt AC, Mulder BJ, van Dijk AP, Vliegen HW, Sollie KM, Voors AA, Ebels T, van Veldhuisen DJ. Noncardiac complications during pregnancy in women with isolated congenital pulmonary valvar stenosis. *Heart* 2006;92:1838-1843.
 104. Hameed AB, Goodwin TM, Elkayam U. Effect of pulmonary stenosis on pregnancy outcomes - a case - control study. *Am Heart J* 2007; 154:852-854.
 105. Hayes CJ, Gersony WM, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, Pieroni DR, Wolfe RR, Weidman WH. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with pulmonary valvar stenosis. *Circulation* 1993;87(2 Suppl):I28-I37.
 106. Greutmann M, Von Klemperer K, Brooks R, Peebles D, O'Brien P, Walker F. Pregnancy outcome in women with congenital heart disease and residual haemodynamic lesions of the right ventricular outflow tract. *Eur Heart J* 2010; 31:1764-1770.
 107. Yap SC, Kouwenhoven GC, Takkenberg JJ, Galema TW, Meijboom FJ, van Domburg R, Simoons ML, Roos-Hesselink JW. Congenital aortic stenosis in adults: rate of progression and predictors of clinical outcome. *Int J Cardiol* 2007;122:224-231.
 108. Anderson RA, Fineron PW. Aortic dissection in pregnancy: importance of pregnancy-induced changes in the vessel wall and bicuspid aortic valve in pathogenesis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:1085-1088.
 109. Immer FF, Bansi AG, Immer-Bansi AS, McDougall J, Zehr KJ, Schaff HV, Carrel TP. Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. *Ann Thorac Surg* 2003;76:309-314.
 110. Veldtman GR, Connolly HM, Grogan M, Ammash NM, Warnes CA. Outcomes of pregnancy in women with tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2004;44: 174-180.
 111. Donnelly JE, Brown JM, Radford DJ. Pregnancy outcome and Ebstein's anomaly. *Br Heart J* 1991;66:368-371.
 112. Connolly HM, Warnes CA. Ebstein's anomaly: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1194-1198.
 113. Guedes A, Mercier LA, Leduc L, Berube L, Marcotte F, Dore A. Impact of pregnancy on the systemic right ventricle after a Mustard operation for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:433-437.
 114. Tobler D, Fernandes SM, Wald RM, Landzberg M, Salehian O, Siu SC, Colman JM, Sermer M, Silversides CK. Pregnancy outcomes in women with transposition of the great arteries and arterial switch operation. *Am J Cardiol* 2010;106:417-420.
 115. Therrien J, Barnes I, Somerville J. Outcome of pregnancy in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1999;84:820-824.
 116. Hornung TS, Bernard EJ, Celermajer DS, Jaeggi E, Howman-Giles RB, Chard RB, Hawker RE. Right ventricular dysfunction in congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1999;84:1116-1119, A1110.
 117. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, van Lottum WA, Voors AA, Mulder BJ, van Dijk AP, Vliegen HW, Sollie KM, Moons P, Ebels T, van Veldhuisen DJ. Pregnancy and delivery in women after Fontan palliation. *Heart* 2006;92:1290-1294.
 118. Canobbio MM, Mair DD, van der Velde M, Koos BJ. Pregnancy outcomes after the Fontan repair. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:763-767.
 119. van den Bosch AE, Roos-Hesselink JW, Van Domburg R, Bogers AJ, Simoons ML, Meijboom FJ. Long-term outcome and quality of life in adult patients after the Fontan operation. *Am J Cardiol* 2004;93:1141-1145.
 120. Manalo-Estrella P, Barker AE. Histopathologic findings in human aortic media associated with pregnancy. *Arch Pathol* 1967;83:336-341.
 121. Meijboom LJ, Vos FE, Timmermans J, Boers GH, Zwinderman AH, Mulder BJ. Pregnancy and aortic root growth in the Marfan syndrome: a prospective study. *Eur Heart J* 2005;26:914-920.
 122. Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, Cooper JV, Smith DE, Fang J, Eagle KA, Mehta RH, Nienaber CA, Pape LA. Characterizing the young patient with aortic dissection: results from the International Registry of Aortic Dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol* 2004;43:665-669.
 123. Katz NM, Collea JV, Moront MG, MacKenzie RD, Wallace RB. Aortic dissection during pregnancy: treatment by emergency cesarean section immediately followed by operative repair of the aortic dissection. *Am J Cardiol* 1984;54:699-701.
 124. Pyeritz RE. Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Med* 1981;71:784-790.
 125. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, Webb G, Kolbel F, Hoffman A, Sorenson K, Kaemmer H, Thilen U, Bink-Boelkens M, Iserin L, Daliendo L, Silove E, Redington A, Vouhe P, Priori S, Alonso MA, Blanc JJ, Budaj A, Cowie M, Deckers J, Fernandez Burgos E, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ, Klein W, Blomstrom-Lundqvist C, de Backer G, Hradec J, Parkhomenko A, Presbitero P, Torbicki A. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J* 2003;24:1035-1084.
 126. Therrien J, Gatzoulis M, Graham T, Bink-Boelkens M, Connelly M, Niwa K, Mulder B, Pyeritz R, Perloff J, Somerville J, Webb GD. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update: recommendations for the Management of Adults with Congenital Heart Disease - Part II. *Can J Cardiol* 2001;17:1029-1050.
 127. Pacini L, Digne F, Boumendil A, Muti C, Detaint D, Boileau C, Jondeau G. Maternal complication of pregnancy in Marfan syndrome. *Int J Cardiol* 2009; 136:156-161.
 128. Fedak PW, de Sa MP, Verma S, Nili N, Kazemian P, Butany J, Strauss BH, Weisel RD, David TE. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:797-806.
 129. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers - Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000;342: 673-680.
 130. Ong KT, Perdu J, De Backer J, Bozec E, Collignon P, Emmerich J, Fauret AL, Fiessinger JN, Germain DP, Georgesco G, Hulot JS, De Paepe A, Plauchu H, Jeunemaitre X, Laurent S, Boutouyrie P. Effect of celiprolol on prevention of cardiovascular events in vascular Ehlers-Danlos syndrome: a prospective randomised, open, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2010;376:1476-1484.
 131. Matura LA, Ho VB, Rosing DR, Bondy CA. Aortic dilatation and dissection in Turner syndrome. *Circulation* 2007;116:1666-1670.
 132. Gersony DR, McClaughlin MA, Jin Z, Gersony WM. The effect of beta-blocker therapy on clinical outcome in patients with Marfan's syndrome: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2007;114:303-308.
 133. van de Laar IM, Oldenburg RA, Pals G, Roos-Hesselink JW, de Graaf BM, Verhagen JM, Hoedemaekers YM, Willemsen R, Severijnen LA, Venselaar H, Vriend G, Pattynama PM, Collee M, Majoor-Krakauer D, Poldermans D, Frohn-Mulder IM, Micha D, Timmermans J, Hilhorst-Hofstee Y, Bierma-Zeinstra SM, Willems PJ, Kros JM, Oei EH, Oostra BA, Wessels MW, Bertoli-Avella AM. Mutations in SMAD3 cause a syndromic form of aortic aneurysms and dissections with early-onset osteoarthritis. *Nat Genet* 43:121-126.
 134. Gordon CF 3rd, Johnson MD. Anesthetic management of the pregnant patient with Marfan syndrome. *J Clin Anesth* 1993;5:248-251.
 135. Lesniak-Sobelga A, Tracz W, Kostkiewicz M, Podolec P, Pasowicz M. Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart diseases— maternal and fetal outcome. *Int J Cardiol* 2004;94:15-23.
 136. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, Iung B, Otto CM, Pellikka PA, Quinones M. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:1-25.
 137. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, Siu SC. Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2003;91: 1382-1385.
 138. Elkayam U, ed. *Cardiac Problems in Pregnancy*, 3rd edn. New York: Wiley-Liss; 1998.
 139. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, Farine D, Siu SC. Early and intermediate-term outcomes of pregnancy with congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2003; 91:1386-1389.
 140. Yap SC, Drenthen W, Pieper PG, Moons P, Mulder BJ, Mostert B, Vlie-

- gen HW, van Dijk AP, Meijboom FJ, Steegers EA, Roos-Hesselink JW. Risk of complications during pregnancy in women with congenital aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2008;126:240-246.
141. Fuchs C, Mascherbauer J, Rosenhek R, Pernicka E, Klar U, Scholten C, Heger M, Wollenek G, Czerny M, Maurer G, Baumgartner H. Gender differences in clinical presentation and surgical outcome of aortic stenosis. *Heart* 2010;96: 539-545.
142. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
143. Bhargava B, Agarwal R, Yadav R, Bahl VK, Manchanda SC. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty during pregnancy: use of the Inoue balloon and the physiologic antegrade approach. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1998;45:422-425.
144. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:403-410.
145. Yap SC, Drenthen W, Pieper PG, Moons P, Mulder BJ, Klieverik LM, Vliegen HW, van Dijk AP, Meijboom FJ, Roos-Hesselink JW. Outcome of pregnancy in women after pulmonary autograft valve replacement for congenital aortic valve disease. *J Heart Valve Dis* 2007;16:398-403.
146. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191-196.
147. Abildgaard U, Sandset PM, Hammerstrom J, Gjestvang FT, Tveit A. Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Thromb Res* 2009;124:262-267.
148. Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost* 2004;92:747-751.
149. Elkayam U, Singh H, Irani A, Akhter MW. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004;9:107-115.
150. McLintock C, McCowan LM, North RA. Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. *BJOG* 2009;116:1585-1592.
151. Quinn J, Von Klemperer K, Brooks R, Peebles D, Walker F, Cohen H. Use of high intensity adjusted dose low molecular weight heparin in women with mechanical heart valves during pregnancy: a single-center experience. *Haematologica* 2009; 94:1608-1612.
152. Yinon Y, Siu SC, Warshafsky C, Maxwell C, McLeod A, Colman JM, Sermer M, Silversides CK. Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am J Cardiol* 2009; 104:1259-1263.
153. Barbour LA, Oja JL, Schultz LK. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1024-1029.
154. Friedrich E, Hameed AB. Fluctuations in anti-factor Xa levels with therapeutic enoxaparin anticoagulation in pregnancy. *J Perinatol* 2010;30:253-257.
155. Sillesen M, Hjortdal V, Vejstrup N, Sorensen K. Pregnancy with prosthetic heart valves-30 years' nationwide experience in Denmark. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:448-454.
156. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Paulus W, Vial T, Reuvers M, Robert-Gnansia E, Arnon J, De Santis M, Clementi M, Rodriguez-Pinilla E, Dolivo A, Merlob P. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multicentre prospective study. *Thromb Haemost* 2006;95:949-957.
157. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637-1641.
158. van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, Touwen BC, van der Veer E, Heymans HS. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology* 2002;66:127-140.
159. Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, Romano G, Della Corte A, Renzulli A, Gallo C. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002;99:35-40.
160. Lebaudy C, Hulot JS, Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N, Serreau R, Ankri A, Conard J, Cornet A, Dommergues M, Piette JC, Lechat P. Changes in enoxaparin pharmacokinetics during pregnancy and implications for antithrombotic therapeutic strategy. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:370-377.
161. Joyal D, Leya F, Koh M, Besinger R, Ramana R, Kahn S, Jeske W, Lewis B, Steen L, Mestri L, Arab D. Troponin I levels in patients with preeclampsia. *Am J Med* 2007;120:819.e13-e14.
162. Ladner HE, Danielsen B, Gilbert WM. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2005;105: 480-484.
163. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:171-180.
164. James AH, Jamison MG, Biswas MS, Brancazio LR, Swamy GK, Myers ER. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation* 2006;113:1564-1571.
165. George D, Erkan D. Antiphospholipid syndrome. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;52: 115-125.
166. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schleussner E. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:271-276.
167. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:71-80.
168. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Mebazaa A, Pieske B, Buchmann E, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Watkins H, Shah AJ, Seferovic PM, Elkayam U, Pankuweit S, Papp Z, Mouquet F, McMurray JJ. 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 ESC Guidelines 3195 Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010;12:767-778.
169. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006; 368: 687-693.
170. Sliwa K, Forster O, Libhaber E, Fett JD, Sundstrom JB, Hilfiker-Kleiner D, Ansari AA. Peripartum cardiomyopathy: inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J* 2006;27:441-446.
171. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, Forster O, Quint A, Landmesser U, Doerries C, Luchtefeld M, Poli V, Schneider MD, Balligand JL, Desjardins F, Ansari A, Struman I, Nguyen NQ, Zschemisch NH, Klein G, Heusch G, Schulz R, Hilfiker A, Drexler H. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007;128:589-600.
172. van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, van der Werf R, Jongbloed JD, Paulus WJ, Dooijes D, van den Berg MP. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010;121: 2169-2175.
173. Morales A, Painter T, Li R, Siegfried JD, Li D, Norton N, Hershberger RE. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2010;121:2176-2182.
174. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Tendera M, Auricchio A, Bax J, Bohm M, Corra U, della Bella P, Elliott PM, Follath F, Gheorghide M, Hasin Y, Hernborg A, Jaarsma T, Komajda M, Kor-

- nowski R, Piepoli M, Prendergast B, Tavazzi L, Vachiery JL, Verheugt FW, Zamorano JL, Zannad F. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933-989.
175. Habli M, O'Brien T, Nowack E, Khoury S, Barton JR, Sibai B. Peripartum cardiomyopathy: prognostic factors for long-term maternal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:415 e411-e415.
 176. Rasmusson KD, Stehlik J, Brown RN, Renlund DG, Wagoner LE, Torre-Amione G, Folsom JW, Silber DH, Kirklin JK. Long-term outcomes of cardiac transplantation for peri-partum cardiomyopathy: a multiinstitutional analysis. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:1097-1104.
 177. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004;114:409-414.
 178. Schaefer C. Angiotensin II-receptor-antagonists: further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:591-594.
 179. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-2451.
 180. Lydakakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:541-547.
 181. Mirshahi M, Ayani E, Nicolas C, Golestaneh N, Ferrari P, Valamanesh F, Agarwal MK. The blockade of mineralocorticoid hormone signaling provokes dramatic teratogenesis in cultured rat embryos. *Int J Toxicol* 2002;21:191-199.
 182. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006;27:1979-2030.
 183. de Beus E, van Mook WN, Ramsay G, Stappers JL, van der Putten HW. Peripartum cardiomyopathy: a condition intensivists should be aware of. *Intensive Care Med* 2003;29:167-174.
 184. Tomlinson M. Cardiac Diseases. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP et al., eds. *High Risk Pregnancy. Management Options*. 3rd edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p798-827.
 185. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2002; 21:85-95.
 186. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, McMurray J, Yamac H, Labidi S, Struhman I, Hilfiker-Kleiner D. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010;121:1465-1473.
 187. Forster O, Hilfiker-Kleiner D, Ansari AA, Sundstrom JB, Libhaber E, Tshani W, Becker A, Yip A, Klein G, Sliwa K. Reversal of IFN-gamma, oxLDL and prolactin serum levels correlate with clinical improvement in patients with peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2008;10:861-868.
 188. Grewal J, Siu SC, Ross HJ, Mason J, Balint OH, Sermer M, Colman JM, Silversides CK. Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;55:45-52.
 189. Spirito P, Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ* 2006; 332:1251-1255.
 190. Autore C, Conte MR, Piccininno M, Bernabo P, Bonfiglio G, Bruzzi P, Spirito P. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1864-1869.
 191. Elkayam U, Goodwin TM. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. *Am J Cardiol* 1995;75:521-523.
 192. Blomstrom-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaeffer CW, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO Jr, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias - executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1493-1531.
 193. Kockova R, Kocka V, Kiernan T, Fahy GJ. Ibutilide-induced cardioversion of atrial fibrillation during pregnancy. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2007;18:545-547.
 194. Healey JS, Hart RG, Pogue J, Pfeffer MA, Hohnloser SH, De Caterina R, Flaker G, Yusuf S, Connolly SJ. Risks and benefits of oral anticoagulation compared with clopidogrel plus aspirin in patients with atrial fibrillation according to stroke risk: the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (ACTIVE-W). *Stroke* 2008;39:1482-1486.
 195. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:1403-1411.
 196. Jjiri Y, Hayashi T, Kamegai H, Ohi K, Suzuki K, Kitaura Y, Takenaka H. Digitalis like immunoreactive substances in maternal and umbilical cord plasma: a comparative sensitivity study of fluorescence polarization immunoassay and microparticle enzyme immunoassay. *Ther Drug Monit* 2003;25:234-239.
 197. Nakagawa M, Katou S, Ichinose M, Nobe S, Yonemochi H, Miyakawa I, Saikawa T. Characteristics of new-onset ventricular arrhythmias in pregnancy. *J Electrocardiol* 2004;37:47-53.
 198. Bauce B, Daliento L, Frigo G, Russo G, Nava A. Pregnancy in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;127:186-189.
 199. Natale A, Davidson T, Geiger MJ, Newby K. Implantable cardioverter-defibrillators and pregnancy: a safe combination? *Circulation* 1997; 96:2808-2812.
 200. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, Hall WJ, Robinson J, Locati EH, Schwartz PJ, Andrews M. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. *LQTS Investigators*. *Circulation* 1998;97: 451-456.
 201. Dalvi BV, Chaudhuri A, Kulkarni HL, Kale PA. Therapeutic guidelines for congenital complete heart block presenting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;79: 802-804.
 202. Suri V, Keepanasseril A, Aggarwal N, Vijayvergiya R, Chopra S, Rohilla M. Maternal complete heart block in pregnancy: analysis of four cases and review of management. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:434-437.
 203. James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart* 2004;90:1499-1504.
 204. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1691-1712.
 205. Peek M, Shennan A, Halligan A, Lambert PC, Taylor DJ, De Swiet M. Hypertension in pregnancy: which method of blood pressure measurement is most predictive of outcome? *Obstet Gynecol* 1996;88:1030-1033.
 206. Brown MA, Mangos G, Davis G, Homer C. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG* 2005;112:601-606.
 207. Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Clinical use of laboratory tests for the identification of secondary forms of arterial hypertension. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007;44:1-85.
 208. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwinderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J,

- Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008;178:701-711.
209. Levine RJ, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, Catalano PM, Morris CD, Choudhary G, Sibai BM. Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of ≥ 15 mm Hg to a level ≥ 90 mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:787-792.
210. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751-1762.
211. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr., Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-1252.
212. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, Williams K, Brain P, Rabkin SW. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157:715-725.
213. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-644.
214. Hiett AK, Brown HL, Britton KA. Outcome of infants delivered between 24 and 28 weeks' gestation in women with severe pre-eclampsia. *J Matern Fetal Med* 2001;10:301-304.
215. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet* 1976;2:753-756.
216. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982;1:647-649.
217. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001059.
218. Olsen SF, Osterdal ML, Salvig JD, Weber T, Tabor A, Secher NJ. Duration of pregnancy in relation to fish oil supplementation and habitual fish intake: a randomized clinical trial with fish oil. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:976-985.
219. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2: CD004659.
220. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1:170-178.
221. Hogstedt S, Lindeberg S, Axelsson O, Lindmark G, Rane A, Sandstrom B, Lindberg BS. A prospective controlled trial of metoprolol - hydralazine treatment in hypertension during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64: 505-510.
222. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ* 2003;327: 955-960.
223. Coppage KH, Sibai BM. Treatment of hypertensive complications in pregnancy. *Curr Pharm Des* 2005;11:749-757.
224. Iffy L, McArdle JJ, Ganesh V, Hopp L. Bromocriptine related atypical vascular accidents postpartum identified through medicolegal reviews. *Med Law* 1996;15:127-134.
225. Hargood JL, Brown MA. Pregnancy-induced hypertension: recurrence rate in second pregnancies. *Med J Aust* 1991;154:376-377.
226. Zhang J, Troendle JF, Levine RJ. Risks of hypertensive disorders in the second pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:226-231.
227. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, Sunderland S, Campbell DM, Hannaford P, Smith WC. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. *BMJ* 2003;326:845.
228. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005;366:1797-1803.
229. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008;156:918-930.
230. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armiento J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW, Sherif K, Smith SC Jr, Sopko G, Chandra-Strobo N, Urbina EM, Vaccarino V, Wenger NK. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women - 2011 update: a Guideline from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123: 1243-1262.
231. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D, Kramer MS. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31:611-620.
232. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.
233. O'Connor DJ, Scher LA, Gargiulo NJ 3rd, Jang J, Suggs WD, Lipsitz EC. Incidence and characteristics of venous thromboembolic disease during pregnancy and the postnatal period: a contemporary series. *Ann Vasc Surg* 2011;25:9-14.
234. Rutherford SE, Phelan JP. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991;18:345-370.
235. Sullivan EA, Ford JB, Chambers G, Slaytor EK. Maternal mortality in Australia, 1973-1996. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:452-457; discussion 377.
236. Knight M. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008;115:453-461.
237. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, Hirsh J, Burrows R, Kearon C, Geerts W, Kovacs M, Weitz JI, Robinson KS, Whittom R, Couture G. Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of clot in this pregnancy study group. *N Engl J Med* 2000;343:1439-1444.
238. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline No. 37a: 2009.
239. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025-2033.
240. Dargaud Y, Rugeri L, Vergnes MC, Arnuti B, Miranda P, Negrier C, Bestion A, Desmurs-Clavel H, Ninet J, Gaucherand P, Rudigoz RC, Berland M, Champion F, Trzeciak MC. A risk scores for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: a multicentre prospective study. *Br J Haematol* 2009;145:825-835.
241. Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A, Fischer T, Fung S, Geisen U, Harenberg J, Herchenhan E, Keller F, Kemkes-Matthes B, Schinzel H, Spannagl M, Thaler CJ. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. *Thromb Haemost* 2007;98:1237-1245.
242. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106: 401-407.
243. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetkova W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellems I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Zamorano JL, Andreotti F, Ascherman M, Athanassopoulos G, De Sutter J, Fitzmaurice D, Forster T, Heras M, Jondeau G, Kjeldsen K, Knuuti J, Lang I, Lenzen M, Lopez-Sendon J, Nihoyannopoulos P, Perez Isla L, Schwehr U, Torracca L, Vachiery JL. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute

- pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-2315.
244. Nijkeuter M, Ginsberg JS, Huisman MV. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2006; 4:496-500.
245. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem* 2005;51:825-829.
246. To MS, Hunt BJ, Nelson-Piercy C. A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism (VTE) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:222-223.
247. Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, Jennings SG, Mabie WC, Lombardo GT. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology* 2002;224:487-492.
248. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):844S-886S.
249. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:534-541.
250. Ahearn GS, Hadjiliadis D, Govert JA, Tapson VF. Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator: a case report and review of treatment options. *Arch Intern Med* 2002;162: 1221-1227.
251. Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med* 2004;350:1914-1915.
252. Andrade SE, Gurwitz JH, Field TS, Kelleher M, Majumdar SR, Reed G, Black R. Hypertension management: the care gap between clinical guidelines and clinical practice. *Am J Manag Care* 2004;10:481-486.
253. Podymow T, August P. Antihypertensive drugs in pregnancy. *Semin Nephrol* 2011; 31:70-85.
254. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: the transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;93:137-150.