

# 2018 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)**

**Însoșit de: Societatea internațională de Medicină diferențiată pe sexul pacientului (IGM), Societatea Germană de Medicină diferențiată pe sexul pacientului (DGesGM), Societatea Europeană de Anestezie (ESA) și Societatea Europeană de Ginecologie (ESG)**

**Autori/Membri Grupului de Specialitate: Vera Regitz-Zagrosek\* (Președinte) (Germania), Jolien W. Roos-Hesselink\* (Co-Președinte) (Olanda), Johann Bauersachs (Germania), Carina Blomström-Lundqvist (Suedia), Renata Cifkova (Cehia), Michele De Bonis (Italia), Bernard Lung (Franța), Mark Richard Johnson (Marea Britanie), Ulrich Kintscher (Germania), Peter Kranke<sup>1</sup> (Germania), Irene Marthe Lang (Austria), Joao Morais (Portugalia), Petronella G. Pieper (Olanda), Patrizia Presbitero (Italia), Susanna Price (Marea Britanie), Giuseppe M. C. Rosano (Marea Britanie /Italia), Ute Seeland (Germania), Tommaso Simoncini<sup>2</sup> (Italia), Lorna Swan (Marea Britanie), Carole A. Warnes (S.U.A)**

\* Autori corespondenți. Vera Regitz-Zagrosek, Charité Universitätsmedizin Berlin, Institutul de Medicină diferențiată pe sexul pacientului, CCR, DZHK, partner site Berlin, Hessische Str 3-4, 10115 Berlin, Germania, Tel: +49 30 450 525 288, Fax: +49 30 450 7 525 288, E-mail: vera.regitz-zagrosek@charite.de. Jolien W. Roos-Hesselink, Departamentul de Cardiologie, Centrul Medical Erasmus Roterdam, Dr Molewaterplein 40, 3015CGD, Roterdam, Olanda, Tel: +31 10 7032432, E-mail: j.roos@erasmusmc.nl

Comitetul ESC pentru Ghiduri Practice (CPG) și revizorii documentului Societăților Naționale Cardiace: enumerați în Apendix.

<sup>1</sup> Reprezintă Societatea Europeană de Anestezie (ESA)

<sup>2</sup> Reprezintă Societatea Europeană de Ginecologie (ESG)

## **Alte structuri ESC care au participat la redactarea acestui document:**

**Asociații:** Asociația de Îngrijire Cardiovasculară Acută (ACCA), Asociația Europeană de Imagistică Cardiovasculară (EACVI), Asociația Europeană de Intervenții Cardiovasculare Percutane (EAPCI), Asociația Europeană de Ritmologie (EHRA), Asociația de Insuficiență Cardiacă (HFA).

**Consilii:** Consiliul de Îngrijire Cardiovasculară și a Profesii Aliate, Consiliul de Îngrijire Cardiovasculară Primară, Consiliul de Hipertensiune, Consiliul de Valvulopatii.

**Grupuri de Lucru:** Aortă și Boală Vasculară Periferică, Farmacologie Cardiovasculară și Terapie Medicamentoasă, Chirurgie Cardiovasculară, Boli Cardiace Congenitale ale Adultului, Boli ale Miocardului și Pericardului, Circulația Pulmonară și Funcția Ventrículului Drept, Tromboză.

Conținutul acestor ghiduri ale Societății Europene de Cardiologie (ESC) a fost publicat doar pentru uz personal și educațional. Nu este autorizată folosirea sa în scop comercial. Nicio parte a acestor Ghiduri ale ESC nu poate fi tradusă sau reprodusă 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 partea autorizată să se ocupe cu aceste acorduri în numele ESC. (journals.permissions@oxfordjournals.org)

**Notă.** Ghidurile ESC reprezintă punctul de vedere al ESC și au fost redactate după o atentă analiză a cunoștințelor științifice și medicale și a evidențelor disponibile la momentul redactării lor. ESC nu este responsabilă în cazul apariției unei contradicții, discrepanțe și/sau ambiguități între Ghidurile ESC și oricare alte recomandări oficiale sau ghiduri emise de autoritățile relevante publice de sănătate, în special în relație cu buna utilizare a asistenței medicale sau a strategiilor terapeutice. Personalul medical este încurajat să ia în considerare Ghidurile ESC atât în exercitarea judecății clinice cât și în determinarea și implementarea strategiilor medicale de prevenție, diagnostic sau terapeutice. Cu toate acestea, ghidurile nu substituie responsabilitatea individuală 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. Totuși, Ghidurile ESC nu acoperă responsabilitatea individuală a medicului în luarea deciziilor adecvate în funcție de afecțiunea fiecărui pacient și în colaborare cu acel pacient și îngrijitorul pacientului unde aceasta este adecvată și/sau necesară. De asemenea, Ghidurile ESC nu scutesc personalul medical de a lua în considerare recomandările oficiale relevante actualizate sau ghidurile emise de autoritățile de sănătate publică competente cu scopul de a gestiona cazul fiecărui pacient în funcție de datele științifice acceptate în conformitate cu obligațiile lor etice și profesionale.

© Societatea Europeană de Cardiologie și Societatea Europeană de Hipertensiune 2018. Toate drepturile rezervate. Solicitări de permisiuni se pot adresa pe e-mail la: journals.permissions@oxfordjournals.org.

**Recenzori:** Christi Deaton (Coordonator Recenzii CPG) (Marea Britanie), Iain A. Simpson (Coordonator Recenzii CPG) (Marea Britanie), Victor Aboyans (Franța), Stefan Agewall (Norvegia), Emanuele Barbato (Italia), Pavel Calda<sup>2</sup> (Cehia), Antonio Coca (Spania), Ioan Mircea Coman (Romania), Julie De Backer (Belgia), Victoria

Delgado (Olanda), Giovanni Di Salvo (Marea Britanie), Samantha Fitzsimmons (Marea Britanie), Donna Fitzsimons (Marea Britanie), Madalina Garbi (Marea Britanie), Sofie Gevaert (Belgia), Gerhard Hindricks (Germania), Guillaume Jondeau (Franța), Jolanda Kluin (Olanda), Christos Lionis (Grecia), Theresa A. McDonagh (Marea Britanie), Pascal Meier (Marea Britanie /Elvetia), Philip Moons (Belgia), Antonis Pantazis (Marea Britanie), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Bianca Rocca (Italia), Marco Roffi (Elveția), Stephan Rosenkranz (Germania), Andrea Sarkozy (Belgia), Evgeny Shlyakhto (Rusia), Candice K. Silversides (Canada), Karen Sliwa (Africa de Sud), Miguel Sousa-Uva (Portugalia), Juan Tamargo (Spania), Sara Thorne (Marea Britanie), Marc Van de Velde (Belgia), Bryan Williams (Marea Britanie), Jose Luis Zamorano (Spania)

Traducere coordonată de Grupul de Lucru de Cardiologie Preventivă și Recuperare Cardiovasculară, Președinte: Prof. Dr. Dana Pop, Secretar: Dr. Magda Mitu și efectuată de către Dr. Bálint Szentendrey Dalma, Dr. Bian Alin, Dr. Bătrână Nicoleta, Dr. Ciurea Livia, Dr. Farkas László, Dr. Florea Cristian, Dr. Frîngu Florina, Dr. Gal Codruța, Dr. Gavril Radu, Dr. Germán Salló Márta, Dr. Gurzău Diana, Dr. Mitu Magda, Dr. Pál Tünde, Prof. Dr. Pop Dana, Dr. Preg Zoltán, Dr. Simu Gelu, Dr. Ursu Mădălina, Dr. Zota Mădălina

**Cuvinte cheie:** Sarcină • Boli cardiovasculare • Ghiduri • Aprecierea riscului • Management • Boli congenitale • Valvulopatii • Hipertensiune • Insuficiență cardiacă • Aritmii • Hipertensiune pulmonară • Patologia Aortei • Cardiomiopatie • Terapie medicamentoasă • Farmacologie

## CUPRINS

|   |     |  |     |
|---|-----|--|-----|
| Lista Tabelelor .....   | 472 | 3.7.1 Terapie percutană .....  | 482 |
| Abrevieri și acronime .....   | 472 | 3.7.2 Chirurgia cardiacă cu bypass<br>cardiopulmonar .....   | 482 |
| 1. Preambul .....   | 473 | 3.8 Momentul nașterii și modalitatea de naștere:<br>risc pentru mamă și copil.....                       | 483 |
| 2. Introducere.....   | 474 | 3.8.1 Momentul nașterii .....  | 483 |
| 2.1 De ce avem nevoie de noile Ghiduri de<br>management a bolilor cardiovasculare în timpul<br>sarcinii?..... | 474 | 3.8.2 Inducerea travaliului.....   | 483 |
| 2.2 Noul format al Ghidurilor .....   | 474 | 3.8.3 Nașterea vaginală sau prin operație<br>cezariană.....  | 483 |
| 2.3 De ce sunt importante aceste Ghiduri.....   | 474 | 3.8.4 Nașterea la femeile sub tratament anticoagulant<br>(nu include valva mecanică; vezi capitolul 5).. | 483 |
| 2.4 Metodologie.....  | 475 | 3.8.5 Nașterea de urgență sub tratament<br>anticoagulant.....  | 483 |
| 2.5 Ce este nou?.....   | 475 | 3.8.6 Monitorizarea hemodinamică în timpul<br>nașterii .....   | 484 |
| 3. Considerații generale .....  | 476 | 3.8.7 Anestezie/Analgezie .....  | 484 |
| 3.1 Epidemiologie .....   | 476 | 3.8.8 Travalu .....  | 484 |
| 3.2 Adaptarea fiziologică la sarcină.....   | 476 | 3.8.9 Operația cezariană perimortem .....  | 484 |
| 3.3 Consilierea pre-sarcină.....  | 477 | 3.8.10 Îngrijirea post-partum.....   | 484 |
| 3.3.1 Riscul complicațiilor cardiovasculare<br>maternale .....  | 477 | 3.8.11 Alăptarea.....  | 484 |
| 3.3.2 Riscul complicațiilor obstetricale și ale<br>copilului.....   | 479 | 3.9 Endocardita infecțioasă.....   | 485 |
| 3.3.3 Echipa Inimii în Sarcină.....   | 479 | 3.9.1 Profilaxie.....  | 485 |
| 3.4 Diagnosticul afecțiunii cardiovasculare în<br>sarcină .....   | 479 | 3.9.2 Diagnostic și evaluarea riscului.....  | 485 |
| 3.4.1 Electrocardiografie .....   | 480 | 3.9.3 Tratament.....   | 485 |
| 3.4.2 Ecocardiografie .....   | 480 | 3.10 Metode de contracepție și de întrerupere a<br>sarcinii și fertilizarea <i>in vitro</i> .....        | 485 |
| 3.4.3 Test de efort .....   | 480 | 3.10.1 Metode de contracepție .....  | 485 |
| 3.4.4 Expunerea la radiații ionizante.....  | 480 | 3.10.2 Sterilizare .....   | 486 |
| 3.4.5 Radiografia toracică și tomografia<br>computerizată .....   | 480 | 3.10.3 Metode de întrerupere a sarcinii .....  | 486 |
| 3.4.6 Cateterismul cardiac.....   | 480 | 3.10.4 Fertilizare <i>in vitro</i> .....   | 486 |
| 3.4.7 Imagistică prin Rezonanță Magnetică .....   | 481 | 3.11 Recomandări.....  | 487 |
| 3.5 Testare genetică și consiliere .....  | 481 | 4. Bolile cardiace congenitale și hipertensiunea<br>pulmonară.....                                       | 487 |
| 3.5.1 Diagnostic prenatal .....   | 481 | 4.1 Introducere .....  | 487 |
| 3.6 Evaluare fetală.....  | 481 | 4.2 Hipertensiunea pulmonară și Sindromul<br>Eisenmerger .....   | 488 |
| 3.6.1 Screening pentru boli cardiace congenitale...   | 481 | 4.2.1 Hipertensiunea pulmonară.....  | 488 |
| 3.6.2 Evaluarea stării de sănătate a fătului .....  | 482 |  |     |
| 3.7 Intervenții asupra mamei în timpul sarcinii.....  | 482 |  |     |

|   |     |  |     |
|---|-----|--|-----|
| 4.2.2 Sindromul Eisenmerger.....  | 489 | 7.4 Farmacoterapia.....  | 505 |
| 4.2.3 Cardiopatii cianogene fără hipertensiune<br>pulmonară.....                          | 489 | 7.5 Intervenția.....   | 505 |
| 4.3 Defecte cardiace congenitale specifice.....   | 489 | 7.5.1 Alegerea stentului și a terapiei antiagregante<br>plachetare.....                            | 505 |
| 4.3.1 Obstrucția tractului de ejecție al ventriculului<br>stâng.....                      | 489 | 7.6 Boala arterială coronariană preexistentă.....  | 506 |
| 4.3.2 Defectul de sept atrial.....  | 489 | 7.7 Travaaliul și nașterea.....  | 506 |
| 4.3.3 Defectul de sept ventricular.....   | 490 | 7.8 Recomandări.....   | 506 |
| 4.3.4 Defectul de sept atrioventricular.....  | 490 | 8. Cardiomiopatiile și insuficiența cardiacă.....  | 506 |
| 4.3.5 Coarctația de aortă.....  | 490 | 8.1 Cardiomiopatia peripartum.....   | 506 |
| 4.3.6 Patologia valvei pulmonare și a tractului de<br>ejecție al ventriculului drept..... | 491 | 8.1.1 Diagnosticul.....  | 506 |
| 4.3.7 Stenoza aortică congenitală.....  | 491 | 8.1.2 Prognostic și consiliere.....  | 507 |
| 4.3.8 Tetralogia Fallot.....  | 491 | 8.2 Cardiomiopatia dilatativă.....   | 507 |
| 4.3.9 Anomalia Ebstein.....   | 491 | 8.2.1 Prognostic și consiliere.....  | 507 |
| 4.3.10 Transpoziția vaselor mari.....   | 491 | 8.3 Managementul insuficienței cardiace în timpul<br>și după sarcină.....                          | 507 |
| 4.3.11 Transpoziția vaselor mari corectată<br>congenital.....                             | 492 | 8.3.1 Insuficiența cardiacă acută și subacută și<br>șocul cardiogen în timpul sau după sarcină ... | 507 |
| 4.3.12 Circulația Fontan.....   | 492 | 8.3.2 Bromocriptina și cardiomiopatia peripartum   | 508 |
| 4.4 Recomandări.....  | 492 | 8.3.3 Dispozitive și transplant.....   | 509 |
| 5. Patologia aortei.....  | 493 | 8.3.4 Tratamentul anticoagulant.....   | 510 |
| 5.1 Riscul matern și fetal.....   | 493 | 8.3.5 Nașterea și alăptarea.....   | 510 |
| 5.2 Sindroame specifice.....  | 493 | 8.4 Cardiomiopatia hipertrofică.....   | 510 |
| 5.2.1 Sindromul Marfan.....   | 493 | 8.4.1 Management.....  | 510 |
| 5.2.2 Valvă aortică bicuspidă.....  | 493 | 8.4.2 Nașterea.....  | 511 |
| 5.2.3 Sindromul Vascular Ehler-Danlos.....  | 493 | 8.5 Recomandări.....   | 511 |
| 5.2.4 Sindromul Turner.....   | 494 | 9. Aritmiile.....  | 512 |
| 5.2.5 Alte aortopatii cu transmitere autozomal<br>dominantă.....                          | 494 | 9.1 Introducere.....   | 512 |
| 5.3 Management.....   | 494 | 9.2 Riscul matern.....   | 512 |
| 5.3.1 Urmărire și terapie medicamentoasă.....   | 494 | 9.3 Riscul obstetrical și fetal.....   | 512 |
| 5.3.2 Intervenții.....  | 494 | 9.4 Tahicardia supraventriculară.....  | 512 |
| 5.3.3 Nașterea.....   | 494 | 9.5 Fibrilația atrială și flutterul atrial.....  | 512 |
| 5.4 Recomandări.....  | 494 | 9.5.1 Tratamentul anticoagulant.....   | 513 |
| 6. Valvulopatiile.....  | 496 | 9.6 Tahicardia ventriculară.....   | 513 |
| 6.1 Leziunile valvulare stenozante.....   | 496 | 9.7 Bradiaritmii.....  | 513 |
| 6.1.1 Stenoza mitrală.....  | 496 | 9.7.1 Boala de nod sinusal.....  | 513 |
| 6.1.2 Stenoza aortică valvulară.....  | 497 | 9.7.2 Blocul atrioventricular.....   | 513 |
| 6.2 Insuficiențele valvulare.....   | 498 | 9.8 Intervenții.....   | 513 |
| 6.2.1 Insuficiența mitrală și aortică.....  | 498 | 9.8.1 Cardioversia electrică.....  | 513 |
| 6.2.2 Insuficiența tricuspidiană.....   | 498 | 9.8.2 Ablajația cu cateter.....  | 513 |
| 6.3 Fibrilația atrială valvulară (valve native).....                                      | 498 | 9.8.3 Dispozitive implantabile de cardioversie-<br>defibrilare și stimulare.....                   | 513 |
| 6.4 Proteze valvulare.....  | 498 | 9.9 Recomandări.....   | 514 |
| 6.4.1 Alegerea unei proteze valvulare.....  | 498 | 10. Afecțiunile hipertensive.....  | 514 |
| 6.4.2 Riscul sarcinii cu bioproteză.....  | 499 | 10.1 Diagnostic și evaluarea riscului.....   | 514 |
| 6.5 Protezele mecanice și tratamentul<br>anticoagulant.....                               | 499 | 10.1.1 Măsurarea tensiunii arteriale.....  | 515 |
| 6.5.1 Riscul matern.....  | 499 | 10.1.2 Testele de laborator.....   | 515 |
| 6.5.2 Riscul obstetrical și fetal.....  | 500 | 10.2 Definiția și clasificarea hipertensiunii în sarcină.....                                      | 516 |
| 6.5.3 Managementul.....   | 500 | 10.3 Prevenția hipertensiunii și a pre-eclampsei.....  | 516 |
| 6.6 Recomandări.....  | 503 | 10.4 Managementul hipertensiunii în sarcină.....   | 516 |
| 7. Boala arterială coronariană.....   | 504 | 10.4.1 Istoric.....  | 516 |
| 7.1 Etiologie.....  | 504 | 10.4.2 Tratamentul non-farmacologic.....   | 517 |
| 7.2 Motivele prezentării și diagnosticul.....   | 505 | 10.4.3 Tratamentul farmacologic.....   | 517 |
| 7.3 Managementul.....   | 505 | 10.5 Nașterea.....   | 517 |
|   |     | 10.6 Prognosticul post-partum.....   | 518 |
|   |     | 10.6.1 Tensiunea arterială post-partum.....  | 518 |

|  |     |
|--|-----|
| 10.6.2 Hipertensiunea și lactația.....   | 518 |
| 10.6.3 Riscul recurenței afecțiunilor hipertensive la sarcina ulterioară.....                        | 518 |
| 10.6.4 Consecințele cardiovasculare de lungă durată ale hipertensiunii gestaționale .....            | 518 |
| 10.6.5 Tratament de fertilitate .....  | 518 |
| 10.7 Recomandări.....  | 518 |
| 11. Tromboembolismul venos în timpul sarcinii și postpartum.....                                     | 519 |
| 11.1 Epidemiologie și riscul matern.....   | 519 |
| 11.2 Factorii de risc pentru tromboembolismul venos asociat sarcinii și stratificarea riscului ..... | 519 |
| 11.3 Prevenția tromboembolismului venos.....   | 519 |
| 11.4 Managementul tromboembolismului venos acut .....  | 519 |
| 11.4.1 Tromboembolismul pulmonar .....   | 519 |
| 11.4.2 Tromboza venoasă profundă acută .....   | 520 |
| 11.5 Recomandări.....  | 521 |
| 11.5.1 Managementul nașterii.....  | 521 |
| 12. Terapia medicamentoasă în timpul sarcinii și alăptării.....                                      | 522 |
| 12.1 Principii generale.....   | 522 |
| 12.1.1 Farmacocinetică în sarcină.....   | 522 |
| 12.1.2 Clase de medicamente în sarcină.....  | 522 |
| 12.2 Clasificarea “US Food and Drug Administration” .....  | 524 |
| 12.3 Baza de date de pe internet.....  | 524 |
| 12.4 Industria farmaceutică .....  | 525 |
| 12.5 Recomandări.....  | 525 |
| 13. Lacunele dovezilor actuale .....   | 540 |
| 14. Mesaje cheie.....  | 540 |
| 15. “Ce să faci” și “Ce să nu faci” mesaje din Ghiduri .....   | 542 |
| Referințe.....   | 544 |

## LISTA TABELELOR

|   |
|---|
| Tabel 1. Clasele de recomandări   |
| Tabel 2. Niveluri de evidență   |
| Tabel 3. Clasificarea modificată a riscului cardiovascular matern a Organizației Mondiale a Sănătății |
| Tabel 4. Predictorii evenimentelor maternale și neonatale   |
| Tabel 5. Patologia aortei   |
| Tabel 6. Nivelurile de urmărire recomandate la momentul nașterii la femeile cu aritmii                |
| Tabel 7. Date despre medicamente și siguranța lor   |

## ABREVIERI ȘI ACRONIME

|        |   |
|--------|---|
| 5-HT1A | 5-hydroxytryptamina (serotonină)                |
| ABPM   | monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale |
| ACO    | anticoagulare orală                             |

|         |   |
|---------|---|
| aPTT    | timpul de tromboplastină parțial activată           |
| ARNI    | inhibitor al receptorului de neprilizină            |
| IMA     | indicele mărimii aortei                             |
| AT      | tahicardie atrială                                  |
| ASC     | aria de sub curbă                                   |
| AV      | atrioventricular                                    |
| AVK     | antagonist al vitaminei K                           |
| BCC     | blocanți ai canalelor de calciu                     |
| BCV     | boală cardiovasculară                               |
| BNP     | peptidul natriuretic tip B                          |
| BRA     | blocant de receptor de angiotensină                 |
| BSA     | aria suprafeței corporale                           |
| BAC     | boala arterială coronariană                         |
| CARPREG | boala cardiacă în timpul sarcinii                   |
| CDC     | Centers for Disease Control                         |
| CMD     | cardiomiopatie dilatativă                           |
| CMH     | cardiomiopatie hipertrofică                         |
| CMPP    | cardiomiopatia peripartum                           |
| CoA     | coarctare de aortă                                  |
| CGP     | Comitetul de Ghiduri Practice                       |
| CT      | tomografie computerizată                            |
| DC      | debit cardiac                                       |
| DES     | stent activ farmacologic                            |
| DRO     | doza recomandată la om                              |
| DS      | deviație standard                                   |
| DSA     | defect septal atrial                                |
| DSAV    | defect septal atrioventricular                      |
| DSV     | defect septal ventricular                           |
| ECA     | enzima de conversie a angiotensinei                 |
| ECG     | electrocardiogramă                                  |
| EI      | endocardita infecțioasă                             |
| ESC     | Societatea Europeană de Cardiologie                 |
| ESH     | Societatea Europeană de Hipertensiune               |
| ESICM   | Societatea Europeană de Terapie Intensivă           |
| FDA     | Food and Drug Administration                        |
| FE      | fracție de ejecție                                  |
| FEVS    | fracția de ejecție a ventriculului stâng            |
| FiA     | fibrilație atrială                                  |
| HF      | insuficiența cardiacă                               |
| HFREF   | insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție scăzută |
| HGMM    | heparină cu greutate moleculară mică                |
| HTA     | hipertensiune arterială                             |
| HNF     | heparină nefracționată                              |
| HTAD    | boală aortică toracică moștenită                    |
| HTP     | hipertensiune arterială pulmonară                   |
| i.v.    | intravenos  |
| IC      | interval de confidență                              |

|           |  |
|-----------|--|
| ICA       | insuficiență cardiacă acută                                |
| ICD       | defibrilator cardiac implantabil                           |
| IECA      | inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei          |
| IM        | infarct miocardic  |
| IMA       | infarct miocardic acut                                     |
| IMC       | indice de masă corporală                                   |
| IMi       | insuficiență mitrală                                       |
| INR       | international normalized ratio                             |
| IRM       | imagistică prin rezonanță magnetică                        |
| IT        | insuficiență tricuspidiană                                 |
| LQTS      | sindrom de QT lung   |
| LVOTO     | obstrucție în tractul de ejecție a VS                      |
| MCS       | suport circulator mecanic                                  |
| mGy       | miligray   |
| mOMS      | Organizația Mondială a Sănătății modificată                |
| MRA       | antagonist al receptorului mineralocorticoid               |
| MRHD      | doza maximă recomandată la om                              |
| NSTE-SCA  | sindrom coronarian acut fără supradenivelare de segment ST |
| NSTEMI    | infarct miocardic acut fără supradenivelare de segment ST  |
| NT-proBNP | segmentul N-terminal al peptidului natriuretic tip B       |
| NYHA      | New York Heart Association                                 |
| OHSS      | sindromul hiperstimularii ovariene                         |
| OR        | Odds ratio   |
| PAP       | presiunea în artera pulmonară                              |
| PCI       | intervenție coronariană percutană                          |
| P-SCAD    | disecție coronariană spontană legată de sarcină            |
| RCA       | raportul albumină:creatinină                               |
| RT        | regurgitare tricuspidiană                                  |
| SA        | stenoză aortică  |
| SCA       | sindrom coronarian acut                                    |
| sFtl      | tyrozin kinaza I fms-like solubilă                         |
| SM        | stenoză mitrală  |
| SP        | stenoză valvulară pulmonară                                |
| SRAA      | sistemul renină angiotensină aldosteron                    |
| STEMI     | infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST         |
| TA        | tensiune arterială   |
| TAD       | tensiune arterială diastolică                              |
| TAS       | tensiune arterială sistolică                               |
| TEP       | trombembolism pulmonar                                     |
| TGA       | transpoziție completă de vase mari                         |
| TPSV      | tahicardie paroxistică supraventriculară                   |
| TSV       | tahicardie supraventriculară                               |

|     |                           |
|-----|---------------------------|
| TV  | tahicardie ventriculară   |
| TVE | trombembolism venos       |
| TVM | transpoziția vaselor mari |
| TVP | tromboză venoasă profundă |
| UPA | acetat ulipristal         |
| VD  | ventricul drept           |
| VS  | ventricul stâng           |
| WCD | defibrilator portabil     |
| WPW | Wolf-Parkinson-White      |

## I. PREAMBUL

Ghidurile ESC sumarizează și evaluează dovezile disponibile în prezent, cu scopul de a asista profesioniștii în domeniul sănătății în elaborarea celor mai bune strategii pentru managementul individualizat al pacientului. Acestea ar trebui să ajute la procesul de diagnostic și tratament dar deciziile finale în privința managementului trebuie luate individualizat de către un medic responsabil în colaborare cu pacientul. Membrii Echipei de Lucru au fost selectați de către ESC și includ și membrii ai supspecialităților relevante. Experții selectați în domeniu au evaluat literatura actuală în mod comprehensibil, realizând o evaluare critică a procedurilor diagnostice și terapeutice, inclusiv raport risc-beneficiu. Nivelul de evidentă și clasa de indicație ale unei opțiuni particulare de tratament au fost evaluate și gradate conform unor scale predefinite așa cum este subliniat în Tabelul 1 și 2.

Experții panelurilor de scriere și revizuire au completat formularele de Declarații de Interes pentru toate situațiile care puteau fi percepute ca potențiale surse de conflict de interese.

Aceste formulare au fost restrânse într-un singur formular care poate fi găsit pe site-ul ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines>). Orice modificare a declarațiilor de interes care apare pe parcursul procesului de scriere, trebuie adusă la cunoștință ESC și modificată. Task Force a primit întregul sprijin financiar de la ESC fără implicarea industriei medicale. CGP al ESC supraveghează și coordonează pregătirea noilor Ghiduri. De asemenea, comitetul este responsabil pentru procesul de aprobare al noilor ghiduri.

Ghidurile ESC sunt supuse unor revizuirii extinse ale CPG și ale experților externi. După revizuirile corespunzătoare, ghidurile sunt aprobate de toți experții implicați în TASK Force. Documentul final este aprobat de CPG pentru publicare în European Heart Journal.

Ghidurile au fost elaborate după o analiză atentă a cunoștințelor științifice și medicale și a dovezilor disponibile în momentul acela. Sarcina de a elabora

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 divergența de opinii asupra utilității/eficacității unui anume tratament sau proceduri               |                                       |
| Clasa IIa            | <i>Dovada/opinia este mai degrabă în favoarea utilității/eficienței</i>   | <i>Ar trebui luată în considerare</i> |
| Clasa IIb            | <i>Utilitatea/eficiența este mai puțin susținută de dovezi/opinii.</i>  | <i>Poate fi luată în considerare.</i> |
| 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.        |

Ghidul ESC include, deasemenea, crearea de instrumente educaționale și programe de implementare a recomandărilor, inclusiv ediții de buzunar, slide-uri rezumative, broșuri cu mesaje esențiale, carduri summarize pentru alte specialități și o versiune electronică pentru aplicații digitale (smartphone-uri etc.). Aceste versiuni sunt scurte și astfel, în caz că este necesar, cineva se poate întotdeauna referi și la versiunea pe larg disponibilă gratuit pe site-ul ESC și găzduită pe site-ul web al EHJ.

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.

Sondajele și registrele sunt necesare pentru a verifica dacă practica medicală de zi cu zi ține cont de recomandările făcute în ghiduri, completând astfel bucla între cercetarea clinică, scrierea ghidurilor și implementarea acestora.

Personalul medical este încurajat să adopte indicațiile ghidurilor ESC atunci când își exercită judecata clinică, precum și în determinarea și aplicarea strategiilor medicale de prevenție, diagnostic sau tratament. Ghidurile nu înlocuiesc în nici un fel responsabilitatea individuală a profesioniștilor din sănătate de a lua decizii adecvate și precise în raport cu condiția de sănătate a fiecărui pacient și în acord cu ceea ce pacientul sau însoțitorul său consideră potrivit și/sau necesar. Este de asemenea responsabilitatea profesionistului din sănătate să verifice regulile și reglementările aplicabile medicamentelor și dispozitivelor în momentul prescrierii.

## 2. INTRODUCERE

### 2.1 De ce avem nevoie de noi ghiduri pentru gestionarea bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii?

De la ultima versiune a acestui ghid publicată în 2012 s-au acumulat noi dovezi, în special în ceea ce privește tehnicile de diagnostic, evaluarea riscului și utilizarea medicației cardiovasculare. Aceasta a făcut necesară o revizuire a recomandărilor.

### 2.2 Noul format al ghidului

Noul ghid a fost adaptat pentru a facilita utilizarea acestuia în practica clinică și pentru a răspunde cerințelor cititorilor, concentrându-se pe recomandări concise și clar prezentate. La sfârșitul fiecărei secțiuni, „recomandările” rezumă elementele esențiale. „Lipsa de evidențe” este listată în secțiunea 13 pentru a propune teme potrivite pentru cercetări viitoare. Ghidul de față este în concordanță cu capitoul publicat simultan în manualul de cardiologie ESC referitor la managementul bolilor cardiovasculare în sarcină (<http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780199566990.001.0001/med-9780199566990-chapter-33>). Informațiile de bază și o discuție detaliată a datelor care au oferit baza pentru recomandări pot fi găsite în capitoul corespunzător al cărții.

### 2.3 De ce este acest ghid important?

Sarcina este complicată de boala maternă în 1-4% din cazuri. Date noi despre prevalența și incidența bolilor cardiovasculare legate de sarcină, la nivel mondial, sunt limitate. Moartea subită cardiacă, disecția aortică, cardiomiopatia peripartum (PPCM) și infarctul miocardic (IM) au fost cele mai frecvente cauze

ale decesului matern în Marea Britanie în perioada 2006-08<sup>1-5</sup>. Cunoașterea riscurilor asociate bolii cardiovasculare în timpul sarcinii și gestionarea acestora la femeile gravide care suferă de afecțiuni preexistente grave, este de importanță crucială pentru consilierea pacientelor înainte de sarcină<sup>6</sup>. Întrucât toate măsurile vizează atât mama, cât și fătul, trebuie avut în vedere tratamentul optim al amândurora. O terapie favorabilă pentru mamă se poate asocia cu o potențială afectare a fătului, iar în cazuri extreme măsurile terapeutice adoptate pentru protejarea supraviețuirii mamei pot cauza decesul fătului. Pe de altă parte, medicația utilizată pentru protejarea fătului poate duce la un rezultat suboptimal în ceea ce privește mama. Majoritatea recomandărilor din aceste ghiduri corespunde unui nivel de evidenta C din lipsa unor studii prospective sau randomizate. Pentru îmbunătățirea nivelului actual de cunoștințe în acest domeniu este necesară crearea de registre și studii prospective<sup>4,7</sup>. La nivel european, registrul de sarcină și boli cardiovasculare (ROPAC), registrul Societății Europene de Cardiologie și Rețeaua Europeană de Supraveghere a bolilor congenitale dezvăluie date epidemiologice și date referitoare la expunerea la medicamente în timpul sarcinii<sup>4,8</sup>.

## 2.4 Metodologie

Ghidurile actuale se bazează pe Ghidul ESC publicat anterior privind gestionarea BCV în timpul sarcinii, pe date din literatură după o căutare sistematică (2011-2016) în baza de date PubMed și pe publicațiile și recomandările recente ale Asociației Americane a Inimii și Colegiului American de Cardiologie.<sup>10</sup> Mai mult, au fost luate în considerare date din ghidurile ESC publicate în 2012-2015 în ce privește bolile congenitale, boala aortică, boala valvulară, cardiomiopatiile și insuficiența cardiacă, boala coronariană, hipertensiunea arterială, bolile pericardului, hipertensiunea pulmonară, endocardita infecțioasă, aritmiile ventriculare și sindroamele coronariene acute, dar și pe teme precum tratamentul cancerului și toxicitatea cardiovasculară, dislipidemiile, fibrilația atrială, prevenția cardiovasculară publicate în 2016. (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelineshomepage>).

## 2.5. Ce aduce nou ghidul din 2018 de management al bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii? (Figura 1)

| COMPARAȚIE CU VERSIUNEA 2011   | 2018  |
|--|---|
| Îmbunătățirea clasificării OMS a riscului matern   | Este recomandată evaluarea riscului la toate femeile cu boli cardiace, care sunt de vârstă fertilă, folosind clasificarea OMS a riscului matern[11]. (IC)   |
| Îmbunătățire în clasa de recomandare; pacienții cu stenoză mitrală severă ar trebui supuși intervenției chirurgicale anterior sarcinii   | Intervenția chirurgicală se recomandă înaintea sarcinii la pacienții cu stenoză mitrală și aria valvei <1.0 cm <sup>2</sup> . (IC)  |
| În 2011, ACO au fost recomandate în trimestrul 2 și 3 de sarcină, până în săptămâna 36. Acum exista recomandări separate în ceea ce privește doza scăzută sau crescută de AVK la pacientele în trimestrul 2 și 3 de sarcină. | În timpul trimestrului 2 și 3 de sarcină până în săptămâna 36 AVK sunt recomandate la femei în doză mică (warfarina <5 mg/zi, phenprocoumon <3 mg/zi sau acenocoumarol <2 mg/zi). (IC)  |
| Renunțare la Sotalol   | Flecainida sau propafenona sunt recomandate pentru prevenția tahicardiilor supraventriculare la pacienții cu sindrom WPW[12]. (IC)  |
| Modificări la pacienții la risc crescut de la HNF la HGMM; Dozarea bazată pe greutatea corporală introdusă   | HGMM este anticoagulantul de elecție pentru prevenția și tratamentul tromboembolismului venos la toate pacientele însărcinate[13]. (IB)<br>Se recomandă ca doza terapeutică de HGMM să se calculeze în funcție de greutatea corporală[14]. (IC)               |
| Modificări: ajustarea dozelor de HNF sau HGMM în 36 ore  | La femeile gravide sub tratament anticoagulant cu HNF sau HGMM se recomandă monitorizarea săptămânală a nivelului anti-Xa sau monitorizarea aPTT cu ajustarea ulterioară a dozelor (în 36 ore). (IC)  |
| Modificare de recomandare: de la IIb la IIa  | Ablația prin cateter cu ajutorul sistemelor de mapping electroanatomice ar trebui luată în considerare în centrele specializate în caz de aritmii supraventriculare refractare la tratamentul medicamentos sau prost tolerate de pacientă[17]. (IIaC)         |
| Modificare de la D-dimeri la examinarea imagistică ca prima investigație, întrucât D-Dimerii nu sunt relevanți în sarcină  | Dacă ecografia de compresie este negativă, ar trebui luată în considerare o venografie prin RM pentru diagnosticul tromboembolismului venos[18]. (IIaC)   |
| Categoriile FDA A-X au fost folosite pentru toate medicamentele în 2011.   | Luarea de decizii bazată pe categoriile FDA anterioare nu mai este recomandată. (IIIC)  |
| S-a renunțat la 'Chirurgia pre-sarcină'.<br>Informații referitoare la sindromul Turner cu diametrul aortic corectat în funcție de suprafața corporală  | Sarcina nu este recomandată la pacientele cu dilatări severe ale aortei (boli moștenite ale aortei toracice precum sindrom Marfan >45 mm, valvă aortică bicuspidă >50 mm, >27 mm/m <sup>2</sup> sau sindrom Turner ASI >25 mm/m <sup>2</sup> )[19,20] (IIIC). |

| Recomandari noi selectate  |
|--|
| Cateterizarea inimii drepte se recomandă pentru diagnosticul HTP. Se poate efectua în timpul sarcinii, dar cu indicații foarte stricte <sup>[10]</sup> (IC).   |
| HGMM în doze terapeutice se recomandă la paciențele însărcinate cu HTP cronică trombo-embolică (IC).   |
| La paciențele cu embolie pulmonară terapia trombolitică se recomandă doar în caz de hipotensiune severă sau șoc <sup>21</sup> . (IC)   |
| La femeile aflate la risc crescut pentru trombolism se recomandă trecerea de la HGMM la HNF cu cel puțin 36 ore înainte nașterii și oprirea HNF cu 4-6 ore înainte nașterii. aPTT ar trebui să fie în limite normale înainte de efectuarea anesteziei regionale <sup>22</sup> . (IC) |
| În cazul femeilor la risc scăzut pentru TEP aflate pe terapie anticoagulantă cu HGMM inducerea nașterii sau operația cezariană este recomandat să se efectueze la 24 ore de la ultima doză de HGMM <sup>22</sup> . (IC)  |
| În cazul femeilor care necesită intervenție chirurgicală pentru înlocuire valvulară și care iau în considerare o posibilă sarcină, se recomandă alegerea tipului de proteză după consultarea cu echipa inimii în sarcină. (IC)   |
| Se recomandă urmărirea sarcinii femeilor cu valve mecanice cardiace într-un centru care cuprinde o echipa multidisciplinară. (IC)  |
| La gravidele cu HTP care nu sunt tratate, inițierea tratamentului ar trebui luată în considerare <sup>23</sup> . (IIaC)  |
| În cazul pacientelor cu disecție de aortă sau istoric de disecție de aortă nasterea prin operație cezariană ar trebui luată în considerare. (IIaC)   |
| Terapia cu betablocant în timpul sarcinii, ar trebui luată în considerare la paciențele cu sindrom Marfan sau alte boli moștenite ale aortei toracice. (IIaC)  |
| Inducerea travaliului ar trebui efectuată la 40 săptămâni de gestație la femeile cu boală cardiacă. (IIaC)   |
| La paciențele cu cardiomiopatie peripartum, tratamentul cu bromocriptină ar trebui luat în considerare pentru oprirea lactației și îmbunătățirea recuperării funcției VS <sup>24,25</sup> . (IIbB)   |
| Sarcina nu este recomandată la paciențele cu sindrom vascular Ehlers–Danlos <sup>26</sup> . (IIIC)   |
| Alăptatul nu este recomandat la mamele care urmează tratament cu antiagregante plachetare, exceptând aspirina în doză mică. (vezi secțiunea 12) (IIIC)   |
| CONCEPTE NOI   |
| Îmbunătățirea clasificării OMS a riscului matern.  |
| Introducerea echipei inimii în sarcină.  |
| Mai multă atenție asupra terapiei de reproducere asistată.   |
| Discuții asupra utilizării bromocriptinei în cardiomiopatia peripartum.  |
| Introducerea unor niveluri de supraveghere bazate pe riscul mic/mediu/mare de aritmii cu impact hemodinamic la naștere.  |
| Noi informații asupra farmacocineticii în sarcină, informații mai detaliate asupra farmacodinamiei în experimente pe animale pentru toate medicamentele (Supliment)  |
| Operația cezariană perimortem este discutată.  |
| Sunt furnizate sfaturi legate de contracepție și terminarea sarcinii la paciențele cu boli cardiace.   |

### 3. CONSIDERAȚII GENERALE

#### 3.1 Epidemiologie

În țările dezvoltate riscul de afecțiuni cardiovasculare în sarcină a crescut datorită creșterii vârstei pacientelor la prima sarcină. Potrivit Atlasului Lumii<sup>27</sup> cele 10 țări în care vârsta medie la prima naștere este cea mai mare înregistrează o vârstă medie între 28,8-31,2 ani. Prevalența bolilor cardiovasculare în timpul sarcinii nu este justificată prin ușoara creștere a vârstei materne. Cu toate acestea, sarcinile la vârste înaintate (sau între 40-50 ani) se asociază mai frecvent cu o prevalență crescută a factorilor de risc cardiovasculari, în special diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, și obezitatea. În plus, un număr crescut de femei cu boli congenitale ajung vârsta fertilă<sup>5</sup>. În țările vestice, patologia cardiacă a mamei este cauza majoră de deces în timpul sarcinii<sup>2,28</sup>.

Complicațiile hipertensive sunt cele mai frecvente evenimente cardiovasculare în timpul sarcinii, acestea întâlnindu-se în 5-10% din cazuri (vezi secțiunea 10).

În țările occidentale boala cardiacă congenitală este cea mai frecventă afecțiune cardiovasculară în sarcină (75-82%)<sup>29,30</sup>. Boala valvulară reumatismală predomină în restul țărilor, reprezentând 56-89% din totalitatea bolilor cardiovasculare asociate sarcinii<sup>29</sup>.

Internările în secțiile de terapie intensivă (ATI) peripartum sunt în creștere, cu femei cu condiții preexistente severe, mai vârstnice, cu multiple comorbidități și cu boală cardiacă congenitală mai frecventă decât în anii anteriori<sup>6</sup>. În Austria, Viena, între anii 2011-2014, rata de internare în secția de terapie intensivă a fost de 6,4 la 1000 de nașteri, care corespunde la 1 internare/156 de nașteri. O rată a mortalității de 5% a fost de asemenea observată în acest studiu, aceste date fiind comparabile cu cele existente în literatură.

Cardiomiopatiile sunt rare, dar reprezintă cauze severe de complicații cardiovasculare în sarcină<sup>32</sup>.

#### 3.2 Adaptările fiziologice în sarcină

Sarcina induce modificări la nivelul sistemului cardiovascular, care duc la creșterea cererilor metabolice,



atât pentru mama cât și pentru făt. Volumul plasmatic și debitul cardiac ating un maxim de 40-50% în jurul săptămânii 32 de gestație, în timp ce 75% dintre aceste creșteri au loc până la sfârșitul primului trimestru. Creșterea debitului cardiac este obținută prin creșterea volumului-bătăie, care are loc în prima jumătate a sarcinii prin creșterea treptată a frecvenței cardiace. Diametrele atriului și ventriculului stâng cresc, dar funcția sistolică este prezervată. La femeile cu boli cardiace, adaptările ventriculului drept și stâng la starea de graviditate pot să fie suboptimale<sup>33-36</sup>. Disfuncția cardiacă maternă este legată de fluxul utero-placental<sup>35,37</sup>. Rezistența vasculară pulmonară și sistemică scad pe durata sarcinii.

Sarcina este o stare de hipercoagulabilitate, asociată cu un risc crescut de tromboembolism. Activitatea crescută a sistemelor enzimatice hepatice, rata de filtrare glomerulară și volumul plasmatic, modificările proteinelor transportoare și nivelele scăzute ale albuminei, contribuie la schimbările farmacocinetice ale multor medicamente<sup>36,38</sup>. Conracțiunile uterine, poziția (lateral stânga vs supinație), durerea, anxietatea, efortul, hemoragiile și involuția uterină duc la importante modificări hemodinamice pe durata sarcinii și postpartum. Anestezia, hemoragiile și infecțiile pot induce stres cardiovascular adițional. Tensiunea arterială și debitul cardiac cresc pe durata nașterii și postpartum. În concluzie, adaptările fiziologice în sarcină influențează evaluarea și interpretarea funcției cardiace și statusul clinic al pacientei.

### 3.3 Consilierea înainte de sarcină

Toate femeile cu boală cardiacă sau aortică cunoscută care își doresc să rămână însărcinate necesită consiliere înainte de sarcină<sup>39</sup>. Informarea cu privire la luarea deciziilor maternă este crucială și există o nevoie clară de îngrijire individualizată, cu luarea în calcul nu doar a condiției medicale, cât și a contextului cultural și emoțional, problemele psihologice și provocările etice. În special pentru pacientele cu un risc înalt sau posibilele contraindicații pentru sarcină, riscul gravidității și necesitatea planificării acesteia trebuie discutate încă de la o vârstă tânără cu aceste femei. În orice caz, este de asemenea important de explicat că multe femei pot parcurge perioada sarcinii cu riscuri mici.

Pentru estimarea riscului, ar trebui efectuate cel puțin o electrocardiogramă, o ecocardiografie și un test de efort. În cazul de patologie aortice este necesară evaluarea imagistică completă a aortei prin CT sau RMN pentru o consiliere corectă înaintea concepției. Frecvența cardiacă de vârf și consumul de

oxygen de vârf sunt cunoscute a fi predictive pentru evenimentele cardiace maternă în sarcină<sup>40</sup>. O capacitate de efort >80% pe durata sarcinii este asociată cu un impact favorabil al sarcinii. Mai multe aspecte trebuie discutate, inclusiv prognosticul pe termen lung, fertilitatea și riscul de pierdere a sarcinii, riscul de recurență a bolii congenitale, terapia medicamentoasă, estimarea riscului și evoluției maternă, estimarea evoluției fetale, cât și planurile pentru îngrijire pe durata sarcinii și nașterea. Este necesară elaborarea și discutarea împreună cu pacienta a unui plan multidisciplinar. În plus, o atenție deosebită trebuie acordată obiceiurilor nesănătoase, acestea incluzând fumatul, consumul de alcool, supraponderea, care pot avea un impact foarte clar asupra evenimentelor nefavorabile maternă și fetale. Sarcina este un moment foarte potrivit pentru recomandarea unui stil de viață sănătos, inclusiv renunțarea la fumat.

#### 3.3.1 Riscul de complicații maternă cardiovasculare

Riscul complicațiilor cardiovasculare în sarcină depinde de diagnosticul bolii cardiace de bază, de funcția ventriculară și valvulară, clasa funcțională, prezența cianozei, presiunea arterială pulmonară și de alți factori. Comorbiditățile, care includ și bolile reumatice, musculoscheletale cât și patologia psihiatrică, ar trebui de asemenea luate în calcul. Prin urmare, estimarea riscului trebuie să fie unul individualizat.

Pentru evaluarea riscului matern de complicații cardiace în timpul sarcinii, trebuie evaluată starea pacientei, luând în considerare istoricul medical, clasa funcțională, saturația oxigenului, nivelurile peptidelor natriuretice, evaluarea ecocardiografică a funcției sistolice ventriculare și a aparatului valvular, presiunea intrapulmonară și diametrele aortice, capacitatea de efort și aritmiile. Riscul bolilor specifice trebuie evaluat utilizând clasificarea OMS modificată (Tabelul 3) și conform ghidurilor existente pentru fiecare patologie în parte. Evaluarea riscului ar trebui rafinată în continuare prin luarea în considerare a predictorilor care au fost identificați în studiile importante, studii precum CARPREG (*CARDiac disease în PREGnancy*), ZAHARA și ROPAC (*Registry of Pregnancy and Cardiac disease*) (Tabelul 4)<sup>29,41,43</sup>.

Clasificarea OMS modificată (mWHO) este la momentul actual cel mai eficient sistem de evaluare a riscului, cu toate că probabil aceasta este mai adecvată pentru țările dezvoltate, decât pentru cele în curs de dezvoltare<sup>41,44</sup>. Principiile generale ale acestei clasificări, urmărirea și managementul pe durata sarcinii

| <b>Tabel 3. Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății modificată a riscului maternal cardiovascular</b> |   |  |   |   |  |
|--|---|--|---|---|--|
|  | <b>OMS I</b>  | <b>OMS II</b>  | <b>OMS II-III</b>   | <b>OMS III</b>  | <b>OMS IV</b>  |
| <b>Diagnosticul</b>  | Ușoară:<br>-stenoză pulmonară;<br>-duct arterial patent;<br>-prolaps de valvă mitrală;<br><br>Leziuni simple reparate cu succes (defect septal atrial sau ventricular, duct arterial patent, anomalie de drenaj venos pulmonar);<br><br>Extrasistole atriale și ventriculare izolate; | Defect de sept atrial sau ventricular neoperat;<br><br>Tetralogie Fallot operată;<br><br>Majoritatea aritmiilor (aritmi supra-ventriculare);<br><br>Sindrom Turner fără dilatare de aortă; | Disfuncție ventriculară ușoară (FE>45%);<br><br>Cardiomiopatie hipertrofică;<br><br>Boală valvulară care nu este categorisită OMS I sau IV (stenoză mitrală ușoară, stenoză aortică moderată);<br><br>Marfan sau altă patologie aortică, sindrom aortic fără dilatare;<br><br>Aortă <45 mm în caz de bicuspidie aortică;<br><br>Coarctatie de aortă reparată;<br><br>Defect septal atrio-ventricular; | Disfuncție ventriculară moderată (FE 30-45%);<br><br>Cardiomiopatie peripartum în antecedente fără disfuncție ventriculară reziduală;<br><br>Valve mecanice;<br><br>Ventricul drept sistemic cu funcție ventriculară bună sau ușoară disfuncție ventriculară;<br><br>Circulație Fontan;<br><br>Boală cardiacă cianogenă necorectată;<br><br>Alte boli cardiace complexe;<br><br>Stenoză mitrală moderată;<br><br>Stenoză aortică severă asimptomatică;<br><br>Dilatare aortică moderată (40-45 mm în Marfan; 45-50 mm în bicuspidia aortică, 20-25 mm/mp indexul aortic măsurat în sindrom Turner, tetralogia Fallot <50 mm);<br><br>Tahicardia ventriculară; | Hipertensiune arterială pulmonară;<br><br>Disfuncție ventriculară severă (FE<30% sau NYHA III-IV);<br><br>Cardiomiopatie peripartum anterioară cu disfuncție ventriculară reziduală;<br><br>Stenoză mitrală severă;<br><br>Stenoză aortică severă simptomatică;<br><br>Ventricul drept sistemic cu disfuncție ventriculară moderată sau severă;<br><br>Dilatare aortică severă (> 45 mm în Marfan sau alte patologii congenitale aortice, > 50 mm în bicuspidia aortică, sindrom Turner cu index aortic măsurat >25 mm/mp, tetralogia Fallot >50 mm);<br><br>Boală vasculară Ehlers-Danlos;<br><br>Coarctatie de aorta severă;<br><br>Fontan cu complicații; |
| <b>Riscul</b>  | Nu a fost detectat un risc crescut de mortalitate maternă și fără risc/risc ușor de morbiditate;  | Risc ușor crescut de mortalitate maternă sau risc moderat de morbiditate;  | Risc intermediar de mortalitate maternă sau moderat spre severă de morbiditate;   | Risc semnificativ de mortalitate sau sever de morbiditate;  | Risc extrem de mortalitate sau sever de morbiditate;   |
| <b>Rata evenimentelor cardiace maternelor</b>  | 2.5%-5%   | 5.7%-10.5%   | 10%-19%   | 19%-27%   | 40%-100%   |
| <b>Consilierea</b>   | Da  | Da   | Da  | Da: necesită sfatul experților;   | Da: sarcina este contraindicată;<br>Dacă sarcina este prezentă, se discută întreruperea;   |
| <b>Îngrijirea pe durata sarcinii</b>   | Spitalul local  | Spitalul local   | Spital de referință   | Centru specializat pentru sarcină și boli cardiace  | Centru specializat pentru sarcină și boli cardiace   |
| <b>Minimum de vizite de urmărire pe durata sarcinii</b>  | O dată sau de 2 ori   | O dată/trimestru   | De 2 ori/lună   | Lunar sau de 2 ori/lună   | Lunar  |
| <b>Locația nașterii</b>  | Spitalul local  | Spitalul local   | Spital de referință   | Centru specializat pentru sarcină și boli cardiace  | Centru specializat pentru sarcină și boli cardiace   |

potrivit acestei clasificări sunt prezentate în Tabelul 3. Indicațiile pentru tratamentul intervențional nu diferă la femeile care doresc să rămână însărcinate comparativ cu restul pacientelor. Câteva excepții de la această regulă sunt femeile cu stenoză mitrală cel puțin moderată și cele cu dilatare de aortă. Vezi și secțiunile acestor boli specifice în ghid. Tratamentul pentru fertilitate este contraindicat pentru femeile din clasa IV OMS și ar trebui luat în considerare cu multă atenție la femeile care sunt în clasa III OMS sau care urmează tratament anticoagulant<sup>45</sup>.

Estimarea riscului trebuie reevaluată la fiecare vizită efectuată înainte de sarcină, pentru că riscul complicațiilor se poate modifica în timp. Nivelurile peptidelor natriuretice sunt asociate cu apariția evenimentelor cardiace, astfel un NT-proBNP >128 pg/ml în săptămâna 20 de sarcină este un predictor pentru evenimente ulterioare în sarcină<sup>46,47</sup>. Preeclampsia este asociată cu insuficiența cardiacă la femeile cu patologie cardiacă<sup>43</sup>.

### 3.3.2 Riscul de complicații obstetricale și fetale

Femeile cu boli cardiace au un risc crescut de complicații obstetricale, inclusiv nașterea prematură, preeclampsia și hemoragiile post-partum. Complicații asupra fătului, apar la 18-30% dintre pacienții cu patologie cardiacă, cu mortalitate neonatală între 1-4%<sup>29</sup>. Evenimentele maternelle și fetale sunt strâns correlate<sup>29,42,43</sup>. Deși au fost identificați predictorii ai complicațiilor nou-născuților, nu există în acest moment modele valide de predicție<sup>4</sup>.

### 3.3.3 Echipa inimii în sarcină

La femeile cu risc moderat sau crescut de complicații pe durata sarcinii (clasa OMS II-III, III și IV), consilierea dinaintea sarcinii și managementul pe durata acesteia și în jurul termenului de naștere trebuie efectuate într-un centru specializat, de către o echipă multidisciplinară: echipa inimii în sarcină. Echipa minimă necesită un medic cardiolog, obstetrician și anestezist, toți având experiență în managementul gradivelor cu afectare cardiacă. În funcție de situația individuală a fiecărei paciente, pot fi incluși în echipă membri adiționali, experți precum geneticieni, chirurghi cardiotoracici, cardiologi pediatri, specialiști în medicină fetală, neonatologi, hematologi, asistente, pneumologi. În această echipă pot fi discutate cazuri și din alte clinici, deci nu fiecare spital trebuie să aibă o astfel de echipă. Concluziile și recomandările trebuie să fie îndosariate și puse la dispoziție 24h/zi.

### 3.4 Diagnosticul cardiovascular în sarcină

În timpul sarcinii poate fi mai dificilă diagnosticarea insuficienței cardiace, de exemplu, deoarece modificările fiziologice care apar în sarcină (secțiunea 3.2) pot mima bolile cardiovasculare. Totuși multe afecțiuni pot fi identificate printr-un istoric atent și un examen fizic aprofundat. Când apare dispnee disproporționată sau inexplicabilă în timpul sarcinii și/sau un nou suflu este decelat la auscultație se indică efectuarea ecocardiografiei. Tensiunea arterială trebuie măsurată folosind o metodă standard (secțiunea 10). Trebuie de asemenea, evaluată proteiuria, în special în situația istoricului personal sau familial de hipertensiune sau

**Tabel 4. Predictorii ai evenimentelor maternelle și neonatale**

| Predictori ai evenimentelor maternelle  | Predictor ai evenimentelor neonatale                                |
|---|---|
| Evenimente cardiace anterioare (insuficiență cardiacă, AIT, AVC, aritmii)   | Clasa NYHA III/IV sau cianoză pe durata vizitelor prenatale         |
| NYHA III/IV   | Boală cardiacă stângă obstructivă maternă                           |
| Boală cardiacă stângă obstructivă (moderat spre severă)   | Fumatul pe durata sarcinii  |
| Funcție ventriculară subpulmonară redusă (TAPSE <16 mm)   | Saturații scăzute ale oxigenului (<90%) la mamă                     |
| Regurgitare valvulară atrioventriculară sistemică (moderat până la severă)  | Multiple sarcini<br>Utilizarea de anticoagulante pe durata sarcinii |
| Regurgitare valvulară pulmonară (moderat până la severă)  | Proteză mecanică valvulară  |
| Hipertensiune arterială pulmonară   | Evenimente cardiace maternelle pe durata sarcinii                   |
| Medicație cardiacă înainte de sarcină   | Scăderea capacității cardiace maternelle pe durata sarcinii         |
| Cianoză (Saturația oxigenului <90%)   | Flux Doppler uteroplacentar anormal                                 |
| Nivelurile peptidelor natriuretice (NT-proBNP >128 pg/ml în săptămâna 20 de gestație-predictor pentru evenimente ulterioare în sarcină) |   |
| Istoric de fumat  |   |
| Proteză mecanică valvulară  |   |
| Boli cardiace cianogene reparate sau nu   |   |

preeclampsie. Oximetria trebuie efectuată la toate pacientele cu boli cardiace congenitale.

### 3.4.1 Electrocardiograma

La majoritatea gravidelor inima se rotește spre stânga cu 15-20 de grade deviație axială stângă înregistrată pe EKG. Alte modificări suplimentare comune care apar în sarcină includ modificări tranzitorii ST/T, prezența undei Q și inversarea undei T în derivația DIII, undă Q atenuată în aVF și unde T inversate în VI, V2 și ocazional și în V3. Modificările pot mima hipertrofia ventriculară stângă, cât și alte boli cardiace structurale. Toate pacientele cu antecedente de aritmii paroxistice/persistente (tahicardie ventriculară, fibrilație atrială sau flutter atrial) sau care au acuzat palpitații, ar trebui să beneficieze de monitorizare Holter EKG/24h.

### 3.4.2 Ecocardiografia

Ecocardiografia transtoracică este metoda imagistică preferată în evaluarea cardiacă în sarcină. Această evaluare larg disponibilă poate fi folosită în condiții de ambulator cât și în condiții de internare pe o secție de cardiologie, ginecologie, în urgență sau pe secția de ATI. Pe perioada sarcinii, sunt de așteptat modificări ai parametrilor ecografici, precum dilatarea moderată a cavităților cardiace, modificări ale grosimii peretelui VS și o creștere a gradientului transvalvular<sup>34,52</sup>. Ecocardiografia transesofagiană este relativ sigură; totuși, trebuie luat în considerare riscul de vomă/aspirare și creștere bruscă a presiunii intra-abdominale și se va efectua sub monitorizare fetală.

### 3.4.3 Testul de efort

Testul de efort fiziologic este parte integrantă în urmărirea bolilor cardiace congenitale la adult și a bolilor valvulare,<sup>29,53</sup> de aceea trebuie efectuat la pacientele cu boală cardiacă cunoscută ce plănuiesc o sarcină. Acest ghid recomandă testarea de efort submaximală (la 80% din frecvența cardiacă maximă preconizată) la pacientele asimptomatice cu suspiciune de boală cardiacă dacă sunt deja însărcinate. Nu există nici o evidență că ar crește riscul de avort spontan<sup>30</sup>. Specificitatea diagnosticului ar putea fi îmbunătățită prin ecocardiografia de stres utilizând cicloergometrul<sup>54</sup>. Testul de stres cu dobutamină este rareori indicat în perioada sarcinii, deoarece sarcina în sine reprezintă un test de stres, folosirea acestuia trebuie evitată când sunt disponibile alte opțiuni.

### 3.4.4 Expunerea la radiații ionizante

Potențialul de risc în urma expunerii la radiații ionizante a fătului depinde de stadiul sarcinii și doza ab-

sorbită. Riscul este mai mare în perioada organogenezei și perioada incipientă a sarcinii, acesta scăzând odată cu trimestrul al doilea, fiind cel mai redus în al treilea trimestru<sup>55</sup>. Malformațiile sunt asociate tipic cu cele de la nivelul sistemului nervos central. În perioada precoce a sarcinii (inclusiv 0-8 zile pre-implantare), incidența crescută de absorbție spontană face dificilă evaluarea morții pre-natale indusă radioactiv, deși aceasta apare în alte stadii de gestație la doze >250mGy. Anomaliile radioactiv induse observate (tipic la doze de 100-200mGy) includ: restricții în creștere, dizabilități intelectuale, malignități și efecte neurologice<sup>56,57</sup>. Perioadele de maximă vulnerabilitate includ retard de creștere în zilele 8-56, microcefalie în zilele 14-105 și deficit intelectual/crize/afectare mentală gravă în zilele 56-105<sup>58</sup>. S-a raportat un risc crescut de cancer în perioada copilăriei la doze in utero de aproximativ 20mGy, cu o estimare a apariției de 1-2 cazuri de cancer la 3000 de copii expuși la 10mGy radiații in utero<sup>59</sup>. Dacă este posibil, procedurile trebuie întârziate cel puțin până la finalizarea perioadei majore de organogeneză (12 săptămâni de la ultima menstruație).

Toate radiațiile în scop medical trebuie menținute "la cea mai mică doză posibilă". Dacă radiațiile ionizante sunt necesare, riscurile și beneficiile trebuie comunicate mamei și obținut acordul informat. Doza de radiații la făt trebuie menținută cât mai redusă (de preferat <50mGy) cu documentare clară, mai ales dacă fătul se află în câmpul vizual (vezi 3.7.1).

### 3.4.5 Radiografia toracică și computer tomografia

Chiar dacă doza fetală provenită din radiografia toracică este <0.01mGy, ar trebui efectuată doar în cazul în care alte metode nu au reușit să clarifice cauza simptomelor. Ultrasonografia pulmonară este o modalitate imagistică alternativă promițătoare, deși utilitatea sa în sarcină încă trebuie clarificată. CT-ul nu este de obicei necesar în boala cardiacă în cursul sarcinii și nu se recomandă, exceptând diagnosticarea sau excluderea emboliei pulmonare (EP) sau patologiei aortice când alte instrumente de diagnostic sunt insuficiente (secțiunea I0) și când poate fi folosit CT-ul cu radiații reduse cuprinse între 0.01-0.66mGy<sup>53,60</sup>.

### 3.4.6 Cateterismul cardiac

Cateterismul cardiac este rareori indicat în scop diagnostic, dar poate fi necesar pentru ghidarea unor proceduri intervenționale.

Doza medie de radiații la care este expus un abdomen fără scut de protecție este de 1.5mGy, și <20%

ajunge la făt. De exemplu, închiderea cu succes a unui foramen ovale patent a fost obținută cu un dispozitiv Helex la trei pacienți în trimestrul al doilea. Dozele radiante, apreciate de aparatul de măsurat, au fost 260, 58 și 19cGy/cm<sup>2</sup>, cu doza uterină (fetală) estimată de <0.005, <0.001, respectiv <0.0005mGy<sup>61</sup>. Abordul la nivelul arterei radiale este preferat a fi realizat de către un operator experimentat. Majoritatea studiilor electrofiziologice trebuie efectuate doar dacă există aritmii refractare la tratamentul medicamentos și cu afectare hemodinamică. Sistemul de mapping electroanatomic trebuie folosit pentru reducerea dozelor radiante (secțiunea 3).

### 3.4.7 Imagistica prin rezonanță magnetică

RMI este recomandat dacă alte măsuri non-invazive de diagnostic nu sunt suficiente pentru un diagnostic definitiv, și este de preferat altor metode imagistice ce utilizează radiații ionizante de câte ori este posibil<sup>53,55</sup>. Evidențele referitoare la substanța de contrast pe bază de gadolinium în sarcină sunt contradictorii și folosirea ei ar trebui evitată pe cât posibil, în special în primul trimestru. Excreția agentului pe bază de gadolinium în laptele matern este limitată [ $<0.04\%$  din doza intravenoasă (i.v.) în primele 24 de ore, cu absorbție de 1-2%]<sup>62</sup>. Datele sugerează că se poate continua alimentația la sân în siguranță după administrarea acestor agenți.

### 3.5 Testarea genetică și consilierea

Riscul de moștenire a defectelor cardiace în cadrul unei familii cu antecedente heredocolaterale crește semnificativ în comparație cu familiile fără istoric de boala cardiacă, unde riscul este de aproximativ 1%<sup>63,64</sup>. Ereditatea variază între 3-50% în funcție de tipul de patologie cardiacă suferită de părinte.

Copiii părinților cu o boală autozomal dominantă [e.g. Sindromul Marfan, Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) sau sindromul de QT lung (SQTL)] au o ereditate de 50%. Fenotipul final va fi determinat de penetrarea incompletă sau efectul pleiotropic și poate varia semnificativ. Pentru defectele care se moștenesc într-o manieră poligenică, riscul de recurență este mai puțin bine definit. Testarea genetică nu este indicată pentru diagnosticul prenatal al cardiomiopatiei dilatative, cu excepția unor patologii selecționate sau situații de risc crescut, cu ajutorul unei echipe de experți după o evaluare clinică și familiară detaliată<sup>66</sup>.

La pacienții cu tromboembolism venos (TEV), testarea genetică este justificată doar la rudele subiecților cu tulburări de coagulare sau după TEV recurentă<sup>67</sup>.

Consilierea de către un expert în boli genetice este foarte recomandată pentru pacienți și pentru membrii familiei lor în situațiile de mai jos, având menirea de a identifica rudele asimptomatice la risc sau fără boală și de a ghida supravegherea clinică odată cu debutul bolii<sup>68-70</sup>.

Consilierea genetică și testarea parentală poate fi utilă:

- În cazul unui status de purtător cunoscut al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) sau de boală veno-ocluzivă pulmonară<sup>71</sup>
- În cardiomiopatii sau canalopatii (e.g. SQTL)<sup>72</sup>
- În boli congenitale cardiace care sunt cunoscute a fi asociate cu anomalii genetice (ex. defecte conotruncale sau valve bicuspidale), când pacientul are trăsături dismorfice, întârziere a creșterii/re-tard mintal sau când sunt prezente alte anomalii congenitale noncardiace în sindroame precum Marfan sau alte boli moștenite ale aortei toracice (BETA), deleția 22q11, sindroamele Williams-Beuren, Alagille, Noonan și Holt-Oram<sup>68</sup>
- În patologia aortei toracice
- Când alți membri din familie sunt afectați.

### 3.5.1 Diagnostic prenatal

În prezent, opțiunile de diagnostic prenatal sunt din ce în ce mai disponibile pentru pacientele cu un defect genetic identificat (fie defecte cromozomiale precum inserția/deleția/translocarea, fie defecte ale unei singure gene). Acestea includ (i) diagnostic pregestațional sau (ii) diagnostic prenatal, probe din chorionic villus sau amniocenteză. Consilierea trebuie efectuată de către un centru cu experiență cu o echipă de experți interdisciplinară.

Este necesară abordarea individualizată în funcție de fiecare familie, pentru a asigura o alegere autonomă și consimțământ informat cu privire la testarea diagnostică prenatală în conformitate cu contextul local etic și legal.<sup>73</sup>

### 3.6 Evaluarea fetală

#### 3.6.1 Screeningul pentru boala cardiacă congenitală

Măsurarea grosimii pliului nuchal în a 12-a săptămână de sarcină pentru screeningul anomaliilor cromozomiale realizează și screeningul cardiopatiei congenitale fetale<sup>74</sup>. Pentru malformațiile cardiace majore, ultrasonografia în săptămâna 12 are o sensibilitate și o specificitate de 85 [95% intervalul de încredere (CI) 78-99%] și respectiv 99% (95% CI 98%-100%). Incidența cardiopatiilor congenitale la un făt cu grosimea

pliului nuchal normală este de aproximativ 1/1000<sup>75</sup>. Diagnosticul mai precoce al unei malformații majore permite părinților să ia în considerare toate opțiunile, inclusiv terminarea sarcinii<sup>76</sup>.

Toate femeile cu boală cardiacă congenitală trebuie să efectueze ecocardiografie în săptămânile 19-22 de sarcină, cu o identificare a malformațiilor cardiace congenitale de 45%. Ecocardiografia fetală trebuie realizată de un specialist experimentat.

În cazul suspiciunii de malformație cardiacă fetală, este obligatoriu în a obține următoarele:

- Ecocardiografia fetală completă
- Scanare detaliată pentru identificarea anomaliilor asociate (degete și oase)
- Istoricul familial
- Istoricul medical matern: afecțiuni medicale, infecții virale sau medicație teratogenă
- Cariotip fetal (e.g. deleție de 22q11.2 cu anomalii conotruncale)
- Îndrumarea către un specialist în medicină fetală, cardiolog pediatru, genetician și neonatolog
- Nașterea într-o instituție care poate să ofere îngrijiri cardiace neonatale.

### 3.6.2 Evaluarea stării de sănătate a fătului

În situația unei creșteri fetale restricționate, țelul este de a stabili timpul optim de naștere, punând în balanță riscurile fetal și neonatal. Șansa de supraviețuire fără dizabilitați crește cu ~2% pe zi între săptămânile 24-28 și cu 1% pe zi ulterior până în săptămâna 32. Momentul nașterii trebuie determinat de baza caracteristicilor din fluxul sangvin al arterei ombilicale și ductului venos<sup>81-83</sup>.

## 3.7 Intervenții la mamă pe perioada sarcinii

### 3.7.1 Terapii percutane

Dacă o intervenție este absolut necesară, cea mai bună perioadă este după luna a 4-a, în al doilea trimestru de sarcină. În acest moment, organogeneza este completă, tiroida fetală este încă inactivă și volumul uterin este încă mic, astfel există o distanță mai mare între făt și torace decât cea din ultimele luni. Managementul unui IM cu supradenivelare de ST (STEMI) în perioada sarcinii se bazează în primul rând pe intervenție coronariană percutană (PCI). Tromboliza poate fi salvatoare, asemenea pacientelor care nu sunt însărcinate, activatorul tisular al plasminogenului nu traversează bariera placentară dar poate induce complicații hemoragice (sângerare subplacentară). Procedurile trebuie să urmeze principiul "minimum necesar pentru rezultat". Manevrele pentru o iradi-

ere minimă sunt: (i) folosirea ecoghidajului când este posibil; (ii) poziționarea emițătorului cât mai departe și receptorului cât mai aproape de pacientă; (iii) folosirea fluoroscopiei cu dozaj mic; (iv) de preferat incidențe anteroposterioare; (v) evitarea iradierii directe a regiunii abdominale; (vi) focalizarea cât mai restrânsă pe aria de interes; (vii) timp minim de fluoroscopie; (viii) efectuarea de către un cardiolog experimentat. Scuturile abdominale limitează dozele radiante ce ajung la făt în oarecare măsură; totuși prezența plumbului în câmpul primar de iradiere poate de asemenea să disperseze radiațiile. Cum beneficiile scutului sunt limitate, acesta nu trebuie să interfereze cu o intervenție optimă. Înregistrarea și monitorizarea radiațiilor la care se expune facilitează evaluarea ulterioară a efectelor posibile asupra fătului. Heparina fracționată (UFH) trebuie administrată 40-70U/kg i.v., urmărindu-se un timp de coagulare de 250s (200-300s) și un aPTT de două ori valoarea normală.

### 3.7.2 Chirurgia cardiacă cu bypass cardiopulmonar

Mortalitatea maternă în timpul unui bypass cardiopulmonar este asemănătoare cu cea a femeilor ce nu sunt însărcinate. Totuși mortalitatea fetală rămâne ridicată (aproximativ 20%)<sup>86</sup>. Chirurgia cardiacă este recomandată doar atunci când terapia medicamentoasă sau procedurile intervenționale au eșuat și viața mamei este în pericol. Cea mai bună perioadă pentru operație este între săptămânile 13 și 28. Riscurile matern și fetal pot fi minimalizate printr-o monitorizare completă a mamei și fătului și efectuarea cu atenție a bypassului cardiopulmonar, mai ales prin folosirea perfuziei pulsatile. Vârsta gestațională are un impact important asupra evoluției neonatale. Nașterea prin cezariană ar putea fi luată în considerare înaintea unui bypass cardiopulmonar dacă vârsta gestațională este >26 săptămâni<sup>86</sup>. Dacă nașterea este sau nu benefică pentru copil la această vârstă depinde de sex, greutatea estimată, administrarea de corticosteroizi anterioră nașterii și statistica rezultatelor presupuse de echipa medicală. Când vârsta gestațională este >28 săptămâni, nașterea înaintea procedurii trebuie luată în considerare. Înaintea de naștere, două cure complete (două doze de betametazonă 12mg intramuscular la 12 ore distanță) de corticosteroizi trebuie administrate mamei, oricând este posibil. În timpul bypassului cardiopulmonar, frecvența cardiacă fetală și tonusul uterin trebuie monitorizate, iar timpul operator trebuie minimalizat în vederea diminuării posibilelor efecte adverse asupra fătului<sup>89,90</sup>.

### **3.8 Momentul și metoda de naștere: riscul pentru mamă și copil**

Este necesar un plan de naștere cu detalii referitoare la inducere, managementul travaliului, expulzia și supravegherea postpartum. Contextul emoțional, îngrijirile psihologice și provocările de natură etică trebuie luate în considerare. Acest plan va fi pe larg discutat și explicat și va fi plasat în dosarul pacientei. Expertiza specifică și atitudinea de colaborare de către o echipă a inimii în sarcină din centrele de specialitate sunt cerințe obligatorii pentru pacientele cu risc moderat sau crescut.

#### **3.8.1 Momentul nașterii**

Inducerea travaliului trebuie luată în considerare la 40 de săptămâni la pacientele cu patologie cardiacă; astfel se reduce riscul unei operații cezariene de urgență cu aproximativ 12%, și riscul nașterii de făt mort cu 50% la femeile fără boală cardiacă, iar beneficiul pare a fi mai mare pentru femeile cu boală cardiacă<sup>91</sup> care au procente mai mari de complicații obstetricale<sup>92</sup>. Momentul inducerii va depinde de statusul cardiac, evaluarea obstetricală incluzând controlul colului uterin, starea de sănătate a fătului și nivelul de maturitate pulmonară a fătului.

#### **3.8.2 Inducerea travaliului**

Atât misoprostolul [25μg, prostaglandina E1 (PGE1)] cât și dinoprostone [1-3mg sau formula cu eliberare prelungită de 10mg (PGE2)] pot fi folosite în siguranță pentru inducerea travaliului. Pentru siguranță, la femei fără boală cardiacă, dozele mari (600μg) de misoprostol nu au nici un efect advers asupra parametrilor cardiaci<sup>93</sup>, totuși rămâne un risc teoretic de vasospasm coronarian și aritmii. Dinoprostone poate cauza hipotensiune severă, dar numai când este injectat fără ghidaj în miometru<sup>94</sup> și acest mod de administrare trebuie evitat. Metodele mecanice precum balonul de expansiune cervicală ar putea fi de preferat la pacientele la care o scădere semnificativă a rezistenței vasculare periferice ar fi cu efecte adverse<sup>95</sup>. Ruptura artificială a membranelor și infuzia de ocitocină pot fi utilizate în siguranță la pacientele cu boală cardiacă.

#### **3.8.3 Nașterea vaginală sau prin cezariană**

Datele statistice ROPAC arată că alegerea operației cezariene nu aduce beneficii materne și nici rezultate pozitive în nașterea prematură sau la feți cu greutate mică la naștere<sup>96</sup>. Nașterea pe cale vaginală este asociată cu pierderi de sânge mai mici, risc diminuat de infecții, tromboză venoasă și embolism și ar trebui

recomandată în majoritatea cazurilor. Operația cezariană ar trebui rezervată pentru indicații obstetricale și pentru pacientele care se prezintă în travaliu fiind pe tratament anticoagulant oral, cu patologie aortică severă și cu insuficiență cardiacă acută severă refractară. Cezariana este recomandată în cazuri severe de hipertensiune pulmonară (inclusiv în sindromul Eisenmenger).

#### **3.8.4 Nașterea la pacientele sub tratament anticoagulant (nu include valvele mecanice; vezi secțiunea 5)**

Pentru pacientele cu o operație cezariană planificată, doza terapeutică de heparină cu greutate moleculară mică (LMWH) poate fi întreruptă cu 24 ore înainte de intervenție. Dacă nașterea trebuie efectuată mai devreme, atunci activitatea anti-Xa poate ghida momentul procedurii. La femeile cu risc înalt, terapia cu HNF poate fi reînceptă la 6 ore postpartum. La femeile cu risc moderat sau mic se poate administra o singură doză profilactică de HGMM, de exemplu Enoxaparin 20 mg dacă greutatea este <50kg; 40mg dacă greutatea este între 50-90kg, iar pentru femeile cu indice de masă corporală (IMC) ridicat 0,5mg/kg la 6 ore post-partum, înaintea reluării tratamentului cu HGMM la 12 ore.

Dacă este planificată nașterea pe cale vaginală, pacientele cu risc mediu și înalt pot fi trecute pe perfuzie de HNF cu verificare regulată a aPTT pentru un control optim, iar perfuzia trebuie oprită cu cel puțin 4-6 ore înainte de efectuarea anesteziei regionale sau înainte de nașterea anticipată. Pentru femeile cu risc scăzut, doza terapeutică de HGMM poate fi omisă cu 24 de ore înainte de naștere. Anticoagularea poate fi reînceptă după cum s-a menționat mai devreme.

#### **3.8.5 Nașterea de urgență la pacientele sub tratament anticoagulant**

Nașterea la o pacientă sub tratament anticoagulant atrage după sine un risc hemoragic matern crescut. Pentru HNF trebuie administrat sulfat de protamină, doza exactă depinde de modul de administrare și timpul trecut de la ultima doză de HNF (a se verifica European Medicines Agency : <https://www.medicines.org.uk/emc/product/8>). În cazul HGMM se recomandă sulfatul de protamină; totuși, activitatea antifactorului Xa poate să se prelungească, iar riscul de sângerare poate să persiste<sup>97</sup>, în plus timpul de înjumătățire a HGMM și absorbția prin administrarea subcutanată sunt îndelungate, astfel încât se recomandă doze repetate sau perfuzie cu sulfat de protamină. Dacă pacienta urmează tratament ACO, operația cezariană

este de preferat pentru a reduce riscul de hemoragie intracraniană fetală.

Antagonizarea anticoagulării este mai bună după administrarea de concentrat de complex protrombolic cu 4 factori, administrat în doză individualizată în funcție de greutatea mamei, INR inițial și INR țintă decât după administrare de plasmă proaspătă congelată (12-15mL/kg)<sup>99</sup> și trebuie dat înainte de cezariană pentru a obține un INR ≤ 1,5; cu toate acestea nici unul din algoritmurile disponibile nu a fost validat la femeile gravide. Vitamina K poate fi de asemenea administrată (5-10mg i.v.) dar normalizarea INR-ului poate dura până la 8-12h, iar efectul este persistent, făcând anticoagularea ulterioară dificilă. Fătul poate rămâne sub efectul anticoagulantului timp de 8-12 zile după întreruperea ACO materne și ar putea avea nevoie de administrare de plasmă proaspătă congelată și vitamina K.

### **3.8.6. Monitorizarea hemodinamică în timpul nașterii**

TA a mamei și frecvența cardiacă ar trebui monitorizate la toate pacientele cu boli cardiace. La femeile cu boli cardiace mai severe, o linie centrală arterială oferă date mai exacte. Pulsoximetria și monitorizarea ECG continuă sunt utile pentru a detecta semnele precoce de decompensare și pentru a identifica acele cazuri în care nașterea ar trebui accelerată. Cateterul SwanGanz are un beneficiu incert, este asociat cu complicații și ar trebui să fie evitat în majoritatea cazurilor<sup>100</sup> În cazul unor paciente la risc înalt, măsurarea presiunii atriale drepte poate fi luată în calcul.

### **3.8.7. Anestezia/analgizia**

Analgizia epidurală reduce durerea din travaliu și poate fi utilizată pentru a asigura anestezia pentru o operație cezariană dacă este necesar. Cu toate acestea, poate provoca hipotensiune arterială sistemică (10%) și trebuie titrată cu atenție, în special la pacientele cu leziuni valvulare obstructive sau funcție ventriculară diminuată care pot beneficia de monitorizare TA invazivă. Toate fluidele administrate i.v. trebuie utilizate cu atenție.<sup>101</sup>

### **3.8.8. Travaliul**

Mobilizarea poate facilita coborârea capului fătului și poziția în decubit lateral poate atenua impactul hemodinamic al comprimării venei cave inferioare de către uterul gravid.<sup>102</sup> Faza activă a celei de-a doua etape ar trebui amânată timp de 2 ore pentru a permite coborârea maximă a capului fătului, deoarece acest lucru va scurta faza activă a celei de-a doua etape.<sup>103,104</sup>

Nașterea asistată cu forcepsul sau a ventuza poate fi utilizată pentru a reduce suplimentar efortul matern, în funcție de afectarea cardiacă subiacentă.

Se recomandă monitorizarea electronică continuă a ritmului cardiac fetal.

### **3.8.9 Operația cezariană perimortem**

În cazul unui eveniment amtern acut amenințător de viață, nașterea imediată trebuie luată în considerare. Scopul nașterii este creșterea probabilității de a resuscita cu succes mama și, numai în al doilea rând, îmbunătățirea supraviețuirii fetale. Ar trebui să fie luată în considerare de la 24 de săptămâni de gestație, înainte de această dată gradul comprimării venei cave de către uter este limitat și copilul nu este considerat viabil.

Nașterea trebuie efectuată în decurs de 4 minute de la stopul cardiac.

### **3.8.10 Îngrijirea post-partum**

Administrarea de oxitocină i.v. lent (2 U de oxitocină administrată timp de 10 min imediat după naștere, urmată de 12 mU/min timp de 4 ore) reduce riscul de hemoragie post-partum și are un impact minim asupra parametrilor cardiovasculari.<sup>105</sup> Analogii de PGE106 [sulproston (100-500mg / h) și misoprostol (200-1000 mg)] pot fi utilizați pentru tratamentul hemoragiei postpartum; totuși, ergometrina și analogii de prostaglandine F ar trebui evitați.<sup>107,108</sup> Sulproston trebuie utilizat cu prudență, având în vedere asocierea cu simptome cardiovasculare sau respiratorii. Îngrijirea atentă a piciorului, purtarea de ciorapi de conținere elastică și mobilizarea timpurie prin mers sunt importante pentru reducerea riscului de tromboembolism. Perioada postpartum este asociată cu schimbări hemodinamice semnificative și schimburi de fluide, în special în primele 24-48 de ore după naștere, care pot precipita apariția insuficienței cardiace. Monitorizarea hemodinamică ar trebui, prin urmare, să fie continuată timp de cel puțin 24-48 de ore la pacientele cu risc.<sup>43</sup> În cazul administrării de betablocant, se recomandă monitorizarea nou-născutului timp de 48 de ore.<sup>109</sup>

### **3.8.11 Alăptarea**

Lactația este asociată cu un risc scăzut de bacteremie secundară mastitei și ar trebui să fie încurajată la pacientele cu boli cardiace ori de câte ori este posibil. Orice aspecte sau contraindicații specifice sunt discutate în secțiunea boli (secțiunea 8). Majoritatea medicamentelor folosite de către paciente intră în lapte și, prin urmare, pot contraindica alăptarea (vezi Tabelul



7 pentru detalii privind medicamentele și datele de siguranță). Dacă este necesar, inhibarea lactației poate fi obținută cu doze standard de cabergolină (0,25 mg la fiecare 12 ore timp de 2 zile) sau bromocriptină (2,5 mg în ziua nașterii, urmată de 2,5 mg de două ori pe zi timp de 14 zile) în cazul în care cabergolina nu este disponibilă.

### 3.9 Endocardita infecțioasă

El este rară, cu o incidență anuală globală de 1 la 1000 pacienți cu boală cardiacă congenitală,<sup>110,111</sup> și între 3 și 12 la 1000 pacienți cu proteze valvulare.<sup>112</sup>

#### 3.9.1 Profilaxie

Aceleași măsuri se aplică ca și la pacientele care nu sunt gravide.<sup>112</sup> În timpul nașterii, efectuarea profilaxiei a fost controversată și, având în vedere lipsa unor dovezi convingătoare, profilaxia cu antibiotice nu este recomandată în timpul nașterii vaginale sau prin cezariană. Măsurile non-specifice de igienă și asepsie sunt de asemenea importante pentru a preveni endocardita.

#### 3.9.2 Diagnosticul și evaluarea riscului

Diagnosticul EI în timpul sarcinii implică aceleași criterii ca și în cazul pacientelor care nu sunt gravide.<sup>112</sup> Paucitatea datelor explică gamele largi de estimare a mortalității materne și fetale de 11-33 și respectiv 14-29%.<sup>111,113,114</sup>

Spre deosebire de regurgitățile valvulare cronice, regurgitățile acute datorate EI sunt prost tolerate și determină adesea insuficiență cardiacă severă. Emboliile cerebrale și periferice sunt, de asemenea, frecvente.<sup>111</sup> Situația fiecărei paciente gravide cu EI trebuie să fie discutată în cadrul unui echipe de endocardită.

#### 3.9.3 Tratament

El trebuie tratată în același mod ca și în cazul pacientelor care nu sunt gravide.<sup>112</sup> Antibioticele ar trebui administrate conform ghidurilor, pe baza rezultatelor culturilor și sensibilității la antibiotice și având în vedere efectele toxice potențiale asupra fătului ale antibioticelor (vezi Tabelul 7 pentru detalii privind medicamentele și datele privind siguranța).<sup>115</sup> Antibioticele care pot fi administrate pe parcursul tuturor trimestrelor de sarcină sunt penicilina, ampicilina, amoxicilina, daptomicina, eritromicina, mezlocilina, oxacilina și cefalosporinele. Există un risc sigur pentru făt în toate trimestrele de sarcină în cazul aminoglicozidelor și tetraciclinelor și, prin urmare, ele trebuie utilizate numai pentru indicații vitale.<sup>115</sup>

Având în vedere riscul inerent pentru făt, luarea deciziei pentru intervenția chirurgicală a valvei în tim-

pul sarcinii este deosebit de dificilă.<sup>112</sup> Operația urgentă este obligatorie în șocul cardiogen sau în insuficiență cardiacă refractară datorată unei regurgități acute. Când intervenția chirurgicală este indicată pentru o infecție necontrolată sau pentru prevenirea emboliei, o abordare individuală ar trebui să ia în considerare atât riscul fetal de intervenție chirurgicală cât și riscul matern de complicații numai sub tratament medical. Un făt viabil ar trebui născut înainte de operație dacă este posibil. Aceste paciente ar trebui tratate în centre terțiare, iar între echipele de cardiologi și ginecologi ar trebui să existe o strânsă colaborare.

### 3.10 Metode de contracepție și terminarea sarcinii și fertilizarea *in vitro*

#### 3.10.1 Metode de contracepție

Riscul utilizării unui anumit tip de contracepție trebuie să fie echilibrat față de riscul de sarcină, estimat folosind clasificarea OMS modificată (vezi mai sus),<sup>116</sup> care estimează riscul corespunzător fiecărei metode pentru o anumită afecțiune medicală.<sup>117</sup> Recomandările sunt oferite cel mai bine de către cardiologi cu instruire adecvată sau de către obstetricieni și trebuie să fie date din perioada menstruației, deoarece o sarcină neplanificată trebuie evitată. Vârsta medie a primului contact sexual în Marea Britanie este de 17 ani, cu  $\leq 30\%$  înainte de 15 ani,<sup>118</sup> indiferent de prezența bolilor cardiace.<sup>119</sup> Problemele-cheie sunt siguranța și potențialul de complicații, tromboza și infecția fiind cele mai importante. Contracepția hormonală poate avea beneficii importante non-contraceptive, inclusiv controlul menstruației, prevenirea anemiei, reducerea dismenoreei și a hiperandrogenismului.<sup>120</sup>

Contraceptivele care conțin etinilestradiol prezintă cel mai mare risc de tromboză<sup>121,122</sup> și nu sunt recomandate femeilor cu risc crescut de boală tromboembolică; ele cresc, de asemenea, TA și sunt contraindicate în caz de hipertensiune preexistentă.<sup>117</sup> Contraceptivele numai cu progestative sunt o alternativă, deoarece au un efect mic (implant sau injectabil) sau nu au efect (dispozitiv intrauterin cu levonorgestrel sau desogestrel oral) asupra factorilor de coagulare, TA și lipidelor.<sup>123</sup> Administrarea orală a desogestrelului inhibă ovulația, ceea ce poate reprezenta un avantaj pentru pacientele cu sindromul ovarului polichistic, endometrioza sau hemoragii uterine disfuncționale.

Metodele contraceptive de lungă durată precum dispozitivele intrauterine sau implanturile cu levonorgestrel sunt cele mai sigure și mai eficiente metode contraceptive. Cu toate acestea, inserția unui dispozitiv intrauterin poate provoca un răspuns vaso-vagal;

în consecință, aceasta ar trebui efectuată într-un cadru spitalicesc, în special pentru paciente cu sindrom Eisenmenger și Fontan. Dispozitivul intrauterin care eliberează levonorgestrel reduce ciclurile menstruale, provocând amenoree în  $\leq 60\%$  femei, în comparație cu dispozitivele intrauterine din cupru, care provoacă cicluri menstruale mai puternice. Dispozitivele intrauterine bazate pe levonorgestrel mai noi și mai mici sunt mai ușor de inserat, reducând astfel riscul de durere la inserție și, prin urmare, răspunsul vasovagal.

Metodele de barieră nu sunt sigure dar reduc riscul de boală inflamatorie pelvină. O abordare bună este combinarea metodelor de barieră cu contracepția reversibilă de lungă durată (contracepție reversibilă de lungă durată pe bază de levonorgestrel, implant cu progesteron sau dispozitiv intrauterin cu progesteron).

Pentru contracepția de urgență, un dispozitiv intrauterin de cupru este cel mai eficient și în plus asigură contracepție continuă. Alternativ, o doză unică de levonorgestrel de 1,5 mg este eficientă dacă este luată în decurs de 72 de ore după contactul sexual neprotejat (rata de eșec 1,1%),<sup>124</sup> fără evidențierea ratelor crescute de tromboză.<sup>125</sup> Modulatorul receptorului de progesteron ulipristal acetat (UPA) a fost demonstrat ca fiind mai eficient decât levonorgestrelul. UPA nu este asociat cu o creștere a riscului de tromboză.<sup>126,127</sup>

### 3.10.2 Sterilizarea

Sterilizarea prin ligaturarea tubală nu este nerezonabilă dacă sarcina este contraindicată sau familia este completă. Laparoscopia nu este lipsită de riscuri în cadrul pacientelor cu PAH, cianoză și circulație tip Fontan și riscurile sunt, probabil, mai scăzute prin metoda histeroscopică efectuată sub anestezie regională.<sup>128</sup> Vasectomia este o opțiune eficientă.

### 3.10.3 Metode de întrerupere a sarcinii

Întreruperea sarcinii trebuie discutată dacă există un risc crescut de morbiditate sau mortalitate mater-

nă și/sau de anomalie fetală. Ambele metode, medicală și chirurgicală, sunt eficiente cu rate similare ale complicațiilor majore, dar nevoia mai mare pentru evacuare neanticipată (2,1 vs. 0,6%) favorizează abordarea chirurgicală a acestui grup de femei.<sup>129</sup> Pacientele cu risc crescut trebuie tratate într-un centru cu experiență cu chirurgie cardiacă disponibilă. Antibioticele sunt administrate pentru a reduce riscul endometritei și trebuie modificate pentru a asigura profilaxia endocarditei. Întreruperile medicale pot fi luate în considerare până la 9 săptămâni de gestație prin utilizarea unei doze reduse de misoprostol de 100  $\mu\text{g}$ .

### 3.10.4 Fertilizarea in vitro

Ratele de subfertilitate la majoritatea femeilor cu afecțiuni cardiace sunt asemănătoare cu cele ale populației generale,<sup>130</sup> dar managementul lor este mai complex. Histeroscopia și laparoscopia pot fi proceduri care pun în pericol viața femeilor cu anumite boli cardiace (HTP și circulație tip Fontan) și ar trebui efectuate într-un centru cu experiență cu suport adecvat. Reproducerea asistată a adus riscuri mai mari decât cele ale sarcinii propriu-zise; superovulația este protrombotică și poate fi complicată de sindromul de hiperstimulare ovariană (OHSS), cu marcate schimburi de fluide și un risc și mai mare de tromboză. Riscul de OHSS poate fi redus printr-o monitorizare atentă a ciclului, utilizând doze mici de hormon foliculo-stimulant în combinație cu un antagonist al hormonului eliberator al gonadotropinelor, înghețând toți embrionii sau transferând doar un singur embrion.<sup>131</sup> Ultima opțiune este puternic recomandată femeilor cu boală cardiacă, deoarece conceperea unei sarcini multiple este asociată cu modificări cardiovasculare mari<sup>132</sup> și mai multe complicații materne și fetale.<sup>133</sup> Sarcina și, consecutiv, tratamentul de fertilitate, sunt contraindicate la femeile în clasa OMS IV. La femeile în clasa OMS III sau cele care au fost anticoagulate, riscul de superovulație este foarte ridicat, iar alternativa fertilizării *in vitro* în ciclul natural ar trebui considerată.

### 3.11 Recomandări

| Recomandări generale  |                    |                    |
|---|--------------------|--------------------|
| Recomandări   | Clasa <sup>a</sup> | Nivel <sup>b</sup> |
| Evaluarea riscului presarcină și consilierea înainte de sarcină sunt indicate la toate femeile cu afecțiuni cardiovasculare și aortice congenitale sau dobândite, cunoscute sau suspectate. <sup>39</sup>   | I                  | C                  |
| Se recomandă evaluarea riscului la toate femeile de vârstă fertilă cu boli cardiace înainte și după concepție, utilizând clasificarea OMS a riscului matern. <sup>11</sup>  | I                  | C                  |
| Se recomandă ca pacientele cu risc crescut să fie tratate în centre specializate de către o echipă multidisciplinară a inimii în sarcină. <sup>39</sup>   | I                  | C                  |
| Ecocardiografia fetală efectuată de către specialiști cu experiență este recomandată atunci când există un risc crescut de anomalii fetale. <sup>76-80</sup>  | I                  | C                  |
| Ecocardiografia este recomandată la orice pacientă gravidă cu semne sau simptome cardiovasculare noi sau inexplicabile.   | I                  | C                  |
| Dacă se efectuează o intervenție chirurgicală cardiacă după 24 de săptămâni și înainte de 37 săptămâni de gestație, atunci corticosteroizii sunt recomandați mamei. <sup>134</sup>  | I                  | C                  |
| Nașterea vaginală este recomandată ca primă alegere la majoritatea pacientelor; pentru cele mai importante excepții, vezi mai jos. <sup>96</sup>  | I                  | C                  |
| Inducerea travaliului trebuie luată în considerare la 40 de săptămâni de gestație la toate femeile cu afecțiuni cardiace.   | Ila                | C                  |
| Consilierea genetică trebuie luată în considerare la femeile cu afecțiuni cardiace congenitale sau aritmii congenitale, cardiomiopatii, afecțiuni aortice sau malformații genetice asociate cu BCV. <sup>68,71</sup>  | Ila                | C                  |
| RMN (fără gadolinu) trebuie luată în considerare dacă ecocardiografia este insuficientă pentru diagnosticul de certitudine.   | Ila                | C                  |
| La pacientele cu hipertensiune arterială severă, trebuie luată în considerare nașterea vaginală cu analgezie epidurală și nașterea instrumentală electivă.  | Ila                | C                  |
| Nașterea înainte de intervenția chirurgicală necesară trebuie luată în considerare atunci când vârsta gestațională este >26 săptămâni. <sup>86-88,135</sup>   | Ila                | C                  |
| Operația cezariană trebuie luată în considerare pentru indicații obstetricale sau pentru pacientele cu dilatarea aortei ascendente >45 mm, stenoză aortică severă, travaliu prematur în timpul administrării de anticoagulante orale, sindrom Eisenmenger sau insuficiență cardiacă severă. | Ila                | C                  |
| Poate fi luată în considerare radiografia toracică dacă alte metode nu reușesc să clarifice cauza dispneei.   | Ilb                | C                  |
| Cateterizarea cardiacă poate fi luată în considerare cu indicații foarte stricte.   | Ilb                | C                  |
| Examinările CT și studiile electrofiziologice pot fi luate în considerare în cazuri selectate pentru indicații vitale.  | Ilb                | C                  |
| Operația de bypass coronarian sau intervenția chirurgicală valvulară poate fi luată în considerare în timpul sarcinii atunci când terapia medicală și conservatoarea a eșuat, și în situații care amenință viața mamei sau care nu pot fi corectate prin tratament percutan.                | Ilb                | C                  |
| Tratamentul antibiotic profilactic pentru prevenirea endocarditei în timpul nașterii nu este recomandat. <sup>112</sup>   | III                | C                  |

## 4. BOALA CARDIACĂ CONGENITALĂ ȘI HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ

### 4.1 Introducere

Patologia congenitală cardiacă este prezentă la 0,8-0,9% din nou născuții în viață<sup>63,136</sup>. Leziunile variază în funcție de severitate, dar chiar și pacienții cu leziuni complexe supraviețuiesc acum până la vârsta fertilă<sup>137</sup>. În studii mari internaționale privind sarcina și bolile cardiace, s-a arătat că până la două treimi din cazuri au boală cardiacă congenitală și 5% au HTP<sup>92,138</sup>. Cu toate acestea, boala cardiacă congenitală și hipertensiunea pulmonară sunt cauze rare de deces matern<sup>3</sup>. Majoritatea pacientelor cu patologie cardiacă congenitală tolerează bine sarcina. Riscul legat de sarcină depinde de patologia subiacentă cât și de alți factori suplimentari cum ar fi fracția de ejecție a ventriculu-

lui stâng, clasa funcțională și cianoza. Complicațiile materne cardiace sunt prezente în ~10% din sarcinile duse până la capăt și sunt mai frecvente la mamele cu patologie cardiacă complexă. Pacientele care suferă de complicații în timpul sarcinii sunt de asemenea mai susceptibile la complicații cardiace tardive apărute după încheierea sarcinii<sup>139</sup>. Complicații obstetricale cum ar fi (pre-)eclampsia sunt mai frecvent întâlnite. Complicațiile apărute la fetus cum ar fi nașterea prematură, terminarea neprogramată a sarcinii sau decesul neonatal sunt mai frecvent întâlnite.

Diagnostic. În majoritatea cazurilor, patologia cardiacă congenitală este diagnosticată cu mult timp înaintea sarcinii, oferind oportunitatea de a evalua în întregime riscul cardiovascular anterior unei potențiale sarcini. Clasele de risc OMS modificate (Tabel 3) conțin categoriile de risc.

## 4.2 Hipertensiunea pulmonară și sindromul Eisenmenger

### 4.2.1 Hipertensiunea pulmonară

#### 4.2.1.1 Introducere

Hipertensiunea Pulmonară (HP) este frecvent întâlnită și este definită ca o creștere a presiunii arteriale pulmonare medii (PAP)  $\geq 25$  mmHg evidențiată în cadrul cateterizării cardiace drepte. Hipertensiunea arterială pulmonară (HAP) este o subcategorie a HP caracterizată printr-o presiune de umplere a ventriculului stâng  $\leq 15$  mmHg și printr-o rezistență vasculară pulmonară  $>3$  Unități Wood<sup>23</sup>. Netratată, HP idiopatică poate duce la deces într-un timp mediu de 2,8 ani. HAP este frecvent întâlnită la femei iar primele manifestări clinice pot fi întâlnite în cursul sarcinii<sup>40</sup>.

#### 4.2.1.2. Riscul matern

Riscul matern, care variază în funcție de subtipul de HP, s-a îmbunătățit substanțial cu ajutorul noilor terapii țintite și cu ajutorul abordării multidisciplinare<sup>141-143</sup>. Deși sarcina se desfășoară în condiții mult mai sigure în prezent, mortalitatea rămâne crescută la femeile cu HAP (mortalitate maternă de 16-30%<sup>137,138</sup>. Așadar, recomandarea de a evita sarcina se menține, iar dacă aceasta apare, ar trebui discutată terminarea ei terapeutică. Perioada cu riscul cel mai crescut este puerperium-ul și post-partumul timpuriu. Aceste femei ar trebui tratate de o echipă multidisciplinară, incluzând un expert în HP, într-un centru cu experiență pe patologia cardiacă și sarcină. Criza hipertensivă pulmonară, tromboza pulmonară și insuficiența cardiacă dreaptă sunt cele mai frecvente cauze de deces. Aceste complicații pot apare și la pacientele oligosimptomatice înainte de sarcină. Factorii de risc pentru decesul matern includ severitatea HP, spitalizarea tardivă și posibil utilizarea anesteziei generale<sup>144</sup>. Chiar și forme moderate de boală vasculară pulmonară pot să se agraveze în cursul sarcinii<sup>38</sup>. Deși nu există o valoare limită pentru un risc crescut al PAP, se consideră că este mai scăzut la pacientele cu presiune pulmonară doar marginal crescută<sup>138</sup>.

#### 4.2.1.3 Riscul obstetrical și cel fetal

Există o mortalitate crescută fetală și neonatală (0-30%), în special dacă nașterea este prematură și dacă există un debit cardiac scăzut matern și/sau hipoxemie.

#### 4.2.1.4 Management

Alogritmul diagnostic uzual al HP ar trebui urmat când o pacientă se prezintă cu HP nou diagnosticată. Ecocardiografia este indispensabilă, iar examinări-

le ulterioare sunt planificate în mod individualizat, în conformitate cu ghidul de HP. Cateterizarea cardiacă dreaptă este recomandată dacă există incertitudine diagnostică și pentru a ajuta la luarea de decizii terapeutice importante. Dacă această examinare este solicitată, ea ar trebui realizată într-un centru cu experiență. Consilierea genetică ar trebui făcută în cazurile cu segregare familială. O abordare printr-o echipă multidisciplinară este necesară pentru pacientele însărcinate care suferă de HP. Urmărirea periodică este foarte importantă (adeseori săptămânal în trimestrul trei) și este stabilită în mod individual. Evaluarea completă, care include și măsurarea saturației oxigenului și evaluarea funcției ventriculului drept, este necesară la fiecare vizită. Repausul la pat și evitarea altor factori de risc (cum ar fi zborul cu avionul) sunt necesare la pacientele simptomatice.

Trombembolismul reprezintă un risc major, iar anticoagularea ar trebui recomandată (vezi secțiunea 11). Diureticele sunt recomandate pacientelor cu insuficiență cardiacă, iar deficiența de fier ar trebui corectată.

HAP la pacientele însărcinate reprezintă o patologie cu risc înalt necesitând o abordare proactivă la inițierea terapiilor avansate. Stratificarea riscului ar trebui realizată asemănător pacientelor care nu sunt însărcinate. Nu există dovada unui beneficiu crescut al unei terapii inițiale în trepte versus o terapie în combinații, deși conform ghidurilor, ultima este adeseori preferată, ca și în Ghidurile noastre. Bosentanul și alți antagoniști ai receptorului de endotelină sunt asociați cu embriopatii și ar trebui întreruși, în afara cazului când aceasta ar crește foarte mult riscul matern. O abordare individualizată este necesară, iar multe centre inițiază terapia cu sildenafilul per os. Pacientele cu responsivitate vasodilatatoare adevărată care sunt bine controlate cu blocante ale canalelor de calciu au probabil un risc mai scăzut, iar această terapie poate fi continuată pe parcursul sarcinii. Secțiunea 12 abordează medicația specifică, inclusiv potențialele interacțiuni cu medicația contraceptivă sau anticoagulantă.

#### 4.2.1.5 Nașterea

Un plan detaliat al nașterii, incluzând modalitatea optimă și timing-ul, ar trebui decis de către echipa inimii în sarcină. Acesta ar trebui să aibă în vedere și necesarul post-partum de terapie intensivă și suportul mecanic ventilator. Anestezia regională este de obicei preferată anesteziei generale<sup>145</sup>. Balanța hidrică atentă și optimizarea funcției ventriculului drept sunt determinanți importanți ai rezultatelor favorabile. Pacien-

tele rămân la risc crescut mai multe luni postpartum, iar consilierea individualizată este recomandată pentru a discuta nevoia de continuare a terapiei și evitarea altor sarcini. Terapiile nu ar trebui întrerupte în perioada postpartum timpurie.

#### **4.2.2 Sindromul Eisenmenger**

##### **4.2.2.1 Riscul matern**

Este necesar a se acorda o atenție specială pacienților cu sindrom Eisenmenger deoarece ele sunt la risc crescut de a dezvolta cianoză, șunt dreapta-stânga și embolie paradoxală. În timpul sarcinii, vasodilatația sistemică crește șuntul dreapta-stânga și scade fluxul sangvin pulmonar, ceea ce duce la cianoză și debit cardiac scăzut. Mortalitatea maternă este crescută (20-50%), iar terminarea terapeutică a sarcinii ar trebui discutată<sup>146</sup>. Totuși și terminarea sarcinii poartă un risc crescut de complicații.

##### **4.2.2.2 Riscul fetal**

Riscul fetal și neonatal sunt crescute și sunt legate de reducerea debitului cardiac matern. Terminarea neplanificată a sarcinii este frecvent întâlnită. Hipoxemia maternă reprezintă cel mai important predictor prognostic.

##### **4.2.2.3 Management**

Multe din principiile terapeutice din HAP fără sindrom Eisenmenger se aplică și în acest caz. Totuși, pacientele care suferă de sindrom Eisenmenger sunt la risc crescut de trombocitopenie, deficit de factori de coagulare dependenți de vitamina K și sângerare. Așadar, este necesară o atenție specială în prescrierea terapiei antiagregante plachetare sau anticoagulante. Evidențele în ceea ce privește terapiile avansate sunt mai puține. Sildenafilul (și alți inhibitori ai fosfodiesterazelor cum sunt tadalafilul și vardenafilul) este adeseori prescris, la care se asociază prostanoidelor pacientelor care rămân simptomatice<sup>147</sup>. Este necesară o atenție specială când se recomandă terapii vasodilatatoare sistemice sau care cresc riscul de embolism paradoxal (terapii i.v.) la aceste paciente. Terapiile avansate la pacientele cu Eisenmenger ar trebui prescrise doar de către echipa inimii în sarcină, care include și un expert în HP. Principiile care ghidează nașterea sunt asemănătoare celor descrise anterior la pacientele cu HP.

#### **4.2.3 Patologia cardiacă cianogenă fără hipertensiune pulmonară**

##### **4.2.3.1 Riscul matern**

Patologia cardiacă congenitală cianogenă este în mod normal rezolvată înainte de a dezvolta o sarcină,

dar există și cazuri inoperabile sau paliative care ajung la vârsta de concepție<sup>148</sup>. Complicațiile materne (IC, tromboze, aritmii și endocardite) sunt regăsite în  $\geq 15\%$  din pacientele însărcinate cu patologie cardiacă cianogenă. Prognosticul matern este mai mult legat de patologia subiacentă și de funcția ventriculară decât de saturația oxigenului.

##### **4.2.3.2 Riscul fetal**

Dacă saturația oxigenului este  $\geq 90\%$ , prognosticul fetal este de obicei mai bun (risc de pierdere a fătului de 10%). Dacă saturația oxigenului este  $\leq 85\%$  crește semnificativ riscul de restricție a creșterii fetale, naștere prematură sau deces al fătului, sarcina fiind descurajată (șansă de a naște un nou-născut viu de doar 12%)<sup>149</sup>.

### **4.3 Defecte congenitale cardiace specifice**

#### **4.3.1 Obstrucția în tractul de ejecție al ventriculului stâng**

Principiile de management al obstrucției supravalvulare sau subvalvulare în tractul de ejecție al ventriculului stâng sunt asemănătoare cu cele din stenoza valvulară aortică (SA) (secțiunea 5). Totuși, valvuloplastia cu balon nu este o opțiune terapeutică în acest caz.

#### **4.3.2 Defectul septal atrial**

##### **4.3.2.1 Riscul matern**

Sarcina este bine tolerată de către femeile cu defect septal atrial (DSA) reparat (clasa de risc OMS I). În ceea ce privește DSA neoperate, au fost descrise tromboembolisme paraxodale (în 5% din cazuri). Există un risc crescut de aritmii atriale, în special la pacientele cu DSA neoperate sau la care s-a realizat operația tardiv.

##### **4.3.2.2 Riscul obstetrical și cel fetal**

La femeile care suferă de DSA nereparat, riscul de pre-eclampsie și cel de restricție a creșterii intrauterine sunt mai crescute.

##### **4.3.2.3 Management**

În cazul defectului de tip ostium secundum se poate efectua închiderea cu dispozitiv prin cateter, dar indicația este rară. Dacă această procedură este realizată, se indică terapie antiagregantă plachetară. Ocluzia pentru prevenția tromboembolismului paradoxal nu este indicată. La pacientele cu șunt rezidual, prevenția stazei venoase cu ajutorul ciorapilor compresivi și reducerea repausului la pat sunt măsuri importante.

| Indicații pentru intervenție în regurgitarea mitrală primară severă   |                    |                    |
|---|--------------------|--------------------|
| Recomandări   | Clasă <sup>a</sup> | Nivel <sup>b</sup> |
| Plastia de valvă mitrală ar trebui să fie tehnica preferată atunci când rezultatul se așteaptă a fi durabil   | I                  | C                  |
| Intervenția chirurgicală este indicată pacienților simptomatici cu FEVS >30% <sup>121,131,132</sup>   | I                  | B                  |
| Intervenția chirurgicală este indicată pacienților asimptomatici cu disfuncție de VS (DTSVS ≥45 mm <sup>c</sup> și/sau FEVS ≤60%) <sup>12,131</sup>   | I                  | B                  |
| Intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare în cazul pacienților asimptomatici cu funcția VS păstrată (DTSVS <45 mm și FEVS >60%) și fibrilația atrială secundară regurgitării mitrale sau hipertensiune pulmonară <sup>d</sup> (presiunea sistolică în artera pulmonară în repaus >50 mmHg) <sup>123,124</sup>   | IIa                | B                  |
| Intervenția chirurgicală ar trebui luată în considerare în cazul pacienților asimptomatici cu funcția VS păstrată (>60%) și DTSVS între 40-44 mm <sup>c</sup> atunci când o plastie valvulară durabilă este fezabilă, riscul chirurgical este scăzut, iar plastia este realizată într-un centru de boli valvulare dacă cel puțin una din următoarele modificări sunt prezente:<br>• Flail valvular sau<br>• Prezența dilatării semnificative de AS (volum indexat >60 mL) cu ritm sinusal prezent | IIa                | C                  |
| Plastia de valvă mitrală ar trebui luată în considerare la pacienții simptomatici cu disfuncție VS severă ( FEVS <30% și DTSVS >55 mm) refractari la terapia medicală când probabilitatea de plastie de succes este mare și comorbiditățile sunt puține   | IIa                | C                  |
| Înlocuirea de valvă mitrală ar putea fi luată în considerare pentru pacienții simptomatici cu disfuncție severă de VS (FEVS <30% și DTSVS >55 mm) refractari la terapia medicală când probabilitatea reparării chirurgicale este scăzută iar comorbiditățile sunt puține  | IIb                | C                  |
| Procedura percutană margine-la-margine ar putea fi luată în considerare pacienților simptomatici cu regurgitare mitrală primară severă care îndeplinesc criteriile ecografice de eligibilitate și care sunt considerați inoperabili sau care au un risc chirurgical crescut stabilit de Echipa Inimii, evitând inutilitatea intervenției  | IIb                | C                  |

IMC- indicele de masă corporală; AS- atriul stâng; VS- ventriculul stâng; FEVS- fracția de ejeție a ventriculului stâng; DTSVS-diametrul tele-sistolic al ventriculului stâng; PsAP- presiunea sistolică în artera pulmonară.  
<sup>a</sup>clasă de recomandare  
<sup>b</sup>nivel de evidență  
<sup>c</sup>limitele se referă la adulții de dimensiuni medii și ar putea necesita ajustare pentru pacienții semnificativ mai mici sau mai mari.  
<sup>d</sup>dacă presiunea sistolică în artera pulmonară crescută este singurul indicator de intervenție, atunci valoarea ar trebui confirmată prin măsurarea invazivă.

### 4.3.3 Defectul septal ventricular

#### 4.3.3.1 Riscul matern

Defectele septale ventriculare (DSV) mici sau reparate (fără dilatare cardiacă stângă sau disfuncție ventriculară) au un risc scăzut de complicații în timpul sarcinii (clasa de risc OMS I și II).

#### 4.3.3.2 Riscul obstetrical și cel fetal

Nu există dovezi în privința riscului obstetrical.

#### 4.3.3.3 Management

Pacientele ar trebui reevaluate o dată sau de două ori în perioada sarcinii, cu evaluarea adițională a riscului de HP.

### 4.3.4 Defectele septale atrioventriculare

#### 4.3.4.1 Riscul matern

După repararea DSA, sarcina este de obicei bine tolerată (clasa de risc OMS II-III). Totuși, au fost descrise aritmii și agravarea insuficiențelor valvulare atrioventriculare. Riscul de IC este scăzut și este de obicei asociat cu insuficiențe valvulare atrioventriculare severe și cu disfuncții ventriculare.

#### 4.3.4.2 Riscul obstetrical și cel fetal

Mortalitatea fetală a fost raportată la 6% din cazuri, în special datorită recurenței patologiei cardiace congenitale.

#### 4.3.4.3 Management

Vizita medicală ar trebui realizată cel puțin trimestrial. Aceasta ar trebui realizată la două luni sau chiar lunar în cazurile în care există regurgitare valvulară aortică semnificativă sau disfuncție ventriculară.

### 4.3.5 Coarctatia de aortă

#### 4.3.5.1 Riscul matern

Sarcina este de obicei bine tolerată la pacientele cu coarctatie de aortă (CoA) reparată (clasa de risc OMS II). La pacientele cu CoA nereparată sau la cele cu CoA reparată dar care au hipertensiune arterială sistemică, CoA reziduală sau anevrismele aortice au un risc crescut de complicații, inclusiv de disecție. Alți factori de risc includ dilatarea aortică sau valva aortică bicuspidă.

#### 4.3.5.2 Riscul obstetrical și cel fetal

Au fost raportate creșteri ale frecvenței patologiei lor ce se asociază cu disfuncții hipertensive cum ar fi preeclampsia și avortul neplanificat.

#### 4.3.5.3 Management

Monitorizarea atentă a presiunii arteriale este obligatorie, iar o vizită medicală ar trebui să se realizeze cel puțin trimestrial. Hipertensiunea ar trebui tratată, cu menținerea unei atenții sporite pentru hipoperfuzia placentară la pacientele cu CoA reziduală. Intervenția

percutană pentru CoA (cu ajutorul unui stent aco-perit) este posibilă în timpul sarcinii, dar aceasta ar trebui realizată doar în condițiile în care există hipertensiune refractară la tratamentul medicamentos sau când este un risc crescut matern sau fetal.

#### **4.3.6 Patologia valvulară pulmonară și obstrucția de tract de ejeție al ventriculului drept**

##### *4.3.6.1 Riscul matern*

Stenoza de valvă pulmonară (SP) este în general bine tolerată. Totuși, o SP severă poate duce la complicații cum ar fi insuficiență ventriculară dreaptă și aritmii. Regurgitarea valvulară pulmonară severă a fost identificată ca predictor independent pentru complicații materne, în special la pacientele cu insuficiență ventriculară dreaptă.

##### *4.3.6.2 Riscul obstetrical și cel fetal*

Nu există dovezi în privința riscului obstetrical.

##### *4.3.6.3 Management*

Stenoza pulmonară ușoară sau moderată sunt leziuni cu risc scăzut (clasa de risc OMS I și II) și două sau trei vizite medicale în timpul sarcinii sunt suficiente. La pacientele cu SP severă, o evaluare cardiacă lunară sau bilunară este recomandată, cu focus pe funcția ventriculară dreaptă. La pacientele cu SP severă simptomatică neresponsivă la tratamentul medicamentos și la repaus, se poate tenta valvuloplastia percutană cu balon.

#### **4.3.7 Stenoza aortică congenitală**

Stenoza aortică congenitală, dilatarea aortică și bicuspidia aortică sunt discutate în secțiunile 5 și 6.

#### **4.3.8 Tetralogia Fallot**

##### *4.3.8.1 Riscul matern*

Femeile cu tetralogie Fallot operată tolerează de obicei bine sarcina (clasa de risc OMS II). Complicațiile cardiace au fost raportate la 8% din pacientele operate, fiind crescute la cele sub tratament medicamentos cardiac înainte de sarcină<sup>151</sup>. Aritmiile și insuficiența cardiacă sunt cele mai frecvente complicații, iar tromboembolismul și endocardita sunt mai rare. Disfuncția ventriculară dreaptă sau regurgitarea pulmonară severă/moderată sunt factori de risc importanți. Sarcinile anterioare sunt asociate cu un risc crescut de dilatare ventriculară dreaptă și de complicații cardiace pe termen lung.

##### *4.3.8.2 Riscul obstetrical și cel fetal*

Riscul complicațiilor fetale este crescut, în special restricția de creștere intrauterină<sup>152</sup>. Screeningul matern pentru deleția 22q11 ar trebui efectuat înaintea sarcinii.

##### *4.3.8.3 Management*

Vizita medicală trimestrială este suficientă pentru majoritatea pacientelor. La pacientele cu regurgitare severă valvulară pulmonară, este indicată vizita lunară sau bilunară. Dacă există insuficiență ventriculară dreaptă în timpul sarcinii, tratamentul cu diuretice și repausul ar trebui indicate. Nașterea prematură sau, mai rar, implantarea valvulară transcater, ar trebui recomandate la pacientele care nu răspund la tratamentul medicamentos.

#### **4.3.9 Anomalia Ebstein**

##### *4.3.9.1 Riscul matern*

Pacientele care suferă de anomalie Ebstein necomplicată tolerează de obicei bine sarcina (clasa de risc OMS II). Pacientele simptomatice cu cianoză și/sau IC ar trebui sfătuite să evite sarcina. Problemele hemodinamice sunt în mare parte dependente de severitatea regurgitării tricuspidiene și de disfuncția ventriculară dreaptă. Cianoză (secundară DSA sau foramen ovale patent), cât și aritmiile secundare căilor accesorii sunt frecvente. Există de asemenea un risc crescut de insuficiență cardiacă și de naștere prematură<sup>153</sup>.

##### *4.3.9.2 Riscul obstetrical și cel fetal*

Prognosticul fetal și neonatal sunt strâns legate de saturația maternă a oxigenului și de debitul cardiac.

##### *4.3.9.3 Management*

Chiar și regurgitarea tricuspidiană severă asociată cu insuficiență cardiacă poate fi tratată de obicei medicamentos în timpul sarcinii. Pacientele cu șunt interatrial pot dezvolta cianoză progresivă în timpul sarcinii și sunt la risc crescut de embolism paradoxal.

#### **4.3.10 Transpozitia de artere mari**

##### *4.3.10.1 Riscul matern*

La pacientele cu transpoziție de artere mari (TAM), riscurile din timpul sarcinii sunt asociate cu antecedentele de operație de switch atrial (operație Senning și Mustard), nu cu cea de switch arterial. Deși multe paciente cu operație de switch atrial în antecedente tolerează bine sarcina, ele sunt la risc crescut de a dezvolta aritmii (uneori amenințătoare de viață) și insuficiență cardiacă (clasa de risc OMS III). De asemenea, este descris un risc crescut de agravare a insuficienței tricuspidiene și de declin ireversibil al funcției

ventriculului drept<sup>154,155</sup>. Pacientele care suferă de insuficiență ventriculară dreaptă sau insuficiență tricuspidiană mai mult decât moderate ar trebui sfătuite să evite sarcina.

#### 4.3.10.2 Riscul obstetrical și cel fetal

Riscul de naștere prematură este de 38%.

#### 4.3.10.3 Management

Reevaluarea lunară sau bilunară este recomandată, cu focus pe funcția ventriculară dreaptă și pe aritmii. Diureticele sau alte terapii pentru IC pot fi necesare.

#### 4.3.10.4 Operația de transpoziție de artere mari

Riscul asociat sarcinii pare a fi scăzut la pacientele cu o situație clinică și cu funcție ventriculară bună înainte de sarcină. Pacientele care au o neo-aortă dilatăată trebuie urmărite cu atenție. Deși această operație este cea mai frecvent întâlnită la pacientele cu TAM, există puține date prognostice.

### 4.3.11 Transpoziția de artere mari corectată congenital

#### 4.3.11.1 Riscul matern

La pacientele cu TAM corectată congenital (numită și discordanță atrioventriculară și ventriculoarterială) riscul depinde de statusul funcțional, funcția ventriculară și de prezența aritmiilor și a leziunilor asociate (cum ar fi DSV și SP). Complicațiile includ IC și aritmii (clasa de risc OMS III). Există de asemenea un risc crescut de a dezvolta bloc atrioventricular. Aproximativ 10% din paciente dezvoltă un declin ireversibil al funcției ventriculare drepte<sup>148,156</sup>. Pacientele încadrate în clasele funcționale NYHA III și IV cu disfuncție ventriculară (fracție de ejeție <40%) sau regurgitare tricuspidiană severă ar trebui sfătuite să evite sarcina.

#### 4.3.11.2 Riscul obstetrical și cel fetal

Riscul de pierdere a viabilității fătului este crescut, în special dacă există cianoză.

#### 4.3.11.3 Management

Este recomandată vizită medicală la 4-8 săptămâni, cu evaluarea atentă ecografică a funcției ventriculului drept, cât și a simptomatologiei și a ritmului cardiac.

## 4.4 Recomandări

| Recomandări pentru hipertensiunea arterială pulmonară în sarcină  |                    |                    |
|---|--------------------|--------------------|
| Recomandări   | Clasă <sup>a</sup> | Nivel <sup>b</sup> |
| Cateterismul cardiac drept este recomandat pentru confirmarea diagnosticului de HAP (grup I). Acesta poate fi efectuat în timpul sarcinii, dar cu indicații foarte stricte. <sup>10</sup> | I                  | C                  |
| Doza terapeutică de HGMM este recomandată la pacientele cu hipertensiune pulmonară tromboembolică cronică.  | I                  | C                  |
| Dacă o pacientă cu HAP conține în timp ce se află sub terapii țintite pentru HP, ar trebui luată în considerare retragerea substanțelor embriotoxice, ținând cont de riscurile sevrăului. | Ila                | C                  |
| La pacientele însărcinate, cu HAP și fără tratament anterior, inițierea tratamentului ar trebui luată în considerare.   | Ila                | C                  |
| Sarcina nu este recomandată la pacientele cu HAP. <sup>119</sup>  | III                | B                  |

| Recomandări pentru bolile cardiace congenitale  |                    |                    |
|---|--------------------|--------------------|
| Recomandări   | Clasă <sup>a</sup> | Nivel <sup>b</sup> |
| Pacientele cu ventricul drept sistemic (în contextul unei TVM corectate congenital sau prin tehnica Mustard/Senning), în clasă NYHA III/IV, cu disfuncție a ventriculului sistemic (FE<40%), sau cu RT severă ar trebui consiliate împotriva purtării unei sarcini. | Ila                | C                  |
| Tratamentul anticoagulant ar trebui luat în considerare la pacientele Fontan în timpul sarcinii.  | Ila                | C                  |
| Pacientele simptomatice cu anomalie Ebstein cu saturații <88% și/sau insuficiență cardiacă ar trebui consiliate împotriva purtării unei sarcini.  | Ila                | C                  |
| La pacientele cu circulație de tip Fontan și saturații <85%, funcție ventriculară deprimată, regurgitare AV moderată-severă, aritmie refractară sau enteropatie cu pierdere de proteine, sarcina nu este recomandată  | III                | C                  |

AV = atrioventriculară; FE = fracție de ejeție; NYHA = New York Heart Association; TVM = transpoziție de vase mari; RT = regurgitare tricuspidiană.  
<sup>a</sup> Clasă de recomandare;  
<sup>b</sup> Nivel de evidență.



## 5. PATOLOGIIILE AORTEI

Câteva patologii ereditare afectează aorta toracică, predispunând pacientele atât la formarea unui anevrism, cât și la disecție aortică. Acestea includ bolile ereditare ale aortei toracice (HTAD) atât în context sindromic (sindromul Marfan, sindromul Loeys-Dietz, sindromul anevrism-osteoartrită și sindromul Ehlers-Danlos vascular), cât și non-sindromic (i.e. numai anevrismul aortic). Noi gene sunt în mod constant descoperite. Alte forme de patologii cardiace congenitale (e.g. tetralogia Fallot și coarctarea de aortă) pot fi, de asemenea, însoțite de dilatare aortică, și pot fi prezente și patologii aortice non-ereditare.<sup>160</sup> Factorii de risc pentru dilatarea aortică sunt hipertensiunea și vârsta înaintată a mamei. Sarcina este o perioadă cu risc crescut pentru toate pacientele cu patologie aortică, care este rară în timpul gestației, dar asociată cu mortalitate foarte mare.<sup>161,162</sup> Majoritatea deceselor se produc la femei fără patologie aortică documentată. Cele mai multe dintre acestea suferă de boală ereditară, astfel încât țesutul recoltat la autopsie ar trebui supus unei analize ADN, iar familiile ar trebui îndrumate spre efectuarea unui screening. Ghidurile pentru diagnosticul și managementul pacienților cu boală aortică toracică au fost publicate.<sup>163,164</sup>

### 5.1 Riscul matern și fetal

Modificările hormonale și hemodinamice din timpul sarcinii cresc susceptibilitatea la disecție.<sup>165</sup> Disecțiile apar cel mai frecvent în ultimul trimestru al gestației (50%) sau în perioada timpurie post-partum (33%). Toate femeile cu un sindrom genetic dovedit sau o patologie aortică familială ar trebui să fie consiliate în legătură cu riscul de disecție și de recurență, precum și să beneficieze de o evaluare completă incluzând investigarea imagistică a întregii aorte înainte de sarcină (vezi secțiunea 3). În cadrul evaluării diametrelor aortice, ar trebui luată în considerare aria suprafeței corporale, în special la femeile de statură mică.<sup>166</sup> Efectul sarcinii asupra dilatării aortice nu este clar.<sup>167,168</sup> Diagnosticul de disecție aortică ar trebui luat în considerare la toate pacientele cu durere toracică în timpul sarcinii.

### 5.2 Sindroame specifice

Se apreciază că 1 din 5000 de indivizi este afectat de sindromul Marfan. Cu toate că bicuspidia aortică este mai frecvent întâlnită, complicațiile aortice asociate sunt mai puțin obișnuite, fiind responsabile pentru numai 6% dintre disecțiile de tip A din timpul sarcinii.<sup>169</sup>

#### 5.2.1 Sindromul Marfan

Riscul total al unei femei cu sindrom Marfan de a suferi o disecție aortică asociată cu sarcina este de ~3%.<sup>170</sup> Dimensiunea aortei este un factor major în determinarea riscului, însă chiar și persoanele cu o rădăcină aortică <40 mm au un risc de disecție de 1%.<sup>170,171</sup> În ciuda datelor limitate, sarcina ar trebui evitată la pacientele cu Marfan și un diametru al rădăcinii aortice >45 mm deoarece există un risc crescut de disecție. În cazurile în care aorta este de 40-45 mm, ar trebui luați în considerare alți factori, cum ar fi istoricul familial de disecție sau rata de creștere aortică.<sup>163</sup> Disecția de aortă distală și disecția altor vase reprezintă, de asemenea, un risc. Din acest motiv, chiar și după o intervenție reușită de înlocuire a rădăcinii aortice, pacientele rămân, totuși, la risc pentru evenimente viitoare.<sup>172</sup> Studiile centrate pe o potențială creștere aortică în timpul sarcinii la pacientele cu Marfan au avut rezultate contradictorii; unele dintre acestea nu au înregistrat creșteri semnificative, pe când altele au demonstrat creșteri >3 mm, cu o reducere parțială a diametrului în perioada post-partum.<sup>167,168,173</sup>

Alte complicații cardiace importante includ regurgitarea mitrală (RM) progresivă secundară prolapsului de valvă mitrală, aritmiile nou apărute și insuficiența cardiacă datorată disfuncției ventriculare.<sup>174,175</sup> Complicațiile obstetricale sunt, de asemenea, mai frecvente, incluzând ruptura prematură de membrane.<sup>19</sup>

#### 5.2.2 Bicuspidia aortică

Dilatarea aortică apare la ≤50% dintre pacientele cu bicuspidie de valvă aortică și poate fi prezentă chiar și atunci când funcția valvulară este normală. Dilatarea poate fi întâlnită la nivelul aortei ascendente distale, porțiune inadecvat accesibilă vizual la ecocardiografie. Dacă nu este vizibilă ecografic, în perioada pre-sarcinii ar trebui efectuat un examen CT sau RMN. Riscul de disecție este mic. Factorii de risc includ tipul morfologic al valvei aortice bicuspe, dilatarea de aortă și coarctarea de aortă.<sup>176</sup> Sarcina ar trebui evitată atunci când diametrul aortei este >50 mm.

#### 5.2.3 Sindromul Ehlers-Danlos de tip vascular

Complicațiile vasculare severe apar aproape exclusiv în cadrul sindromului Ehlers-Danlos de tip IV (vascular). Mortalitatea maternă este semnificativă și se asociază cu ruptura uterină și disecția de artere și vene majore. Sarcina este, așadar, considerată drept asumarea unui risc foarte înalt și ar trebui descurajată.<sup>177</sup> Aceste femei ar trebui să ia decizii în cunoștință de cauză atunci când se gândesc la posibilitatea unei sarcini.

### 5.2.4 Sindromul Turner

Sindromul Turner este asociat cu un risc crescut de boala cardiacă congenitală, dilatare aortică, hipertensiune, diabet și evenimente aterosclerotice.<sup>178</sup> Disecția de aortă apare rar în cadrul sindromului Turner, însă este de șase ori mai frecventă la vârstă tânără decât în populația generală.<sup>179</sup> Factorii de risc pentru disecția de aortă includ dilatarea de aortă, bicuspidia valvei aortice și coarctarea de aortă.<sup>20,180</sup> Sarcina ar trebui evitată atunci când dimensiunea aortică indexată este >25 mm/m<sup>2</sup>. Totodată, după intervenția chirurgicală asupra rădăcinii aortice, pacientele rămân la risc pentru disecție de tip B.

Sarcinile spontane pot apărea la pacientele cu sindrom Turner în mozaic (0,5-10%), dar în prezent sarcina apare cel mai frecvent ca urmare a tehnicilor de fertilizare asistată. Evaluarea cardiovasculară este recomandată înaintea începerii tratamentelor de fertilitate. Controlul satisfăcător al valorilor tensionale și al diabetului este obligatoriu la toate pacientele cu sindrom Turner, în special în timpul sarcinii.<sup>178</sup>

### 5.2.5 Alte boli aortice cu transmitere autozomal dominantă

Odată cu îmbunătățirea tehnicilor de genotipare, sunt raportate tot mai multe boli aortice noi. Acestea includ bolile ereditare ale aortei toracice (HTAD) sindromice sau non-sindromice. Aceste patologii sunt asociate cu un risc înalt, în special atunci când aorta este dilată și pot avea și implicare multisistemică, generând riscuri adiționale cum ar fi ruptura uterină.<sup>181-184</sup>

## 5.3 Management

### 5.3.1 Terapia medicală și reevaluarea

În funcție de diametrul aortei, pacientele cu patologie aortică ar trebui monitorizate ecocardiografic la intervale regulate în timpul sarcinii și timp de 6 luni post-partum. La femeile cu un risc crescut de disecție sau cu o aortă deja sever dilată, este necesară monitorizarea lunară, în timp ce la femeile cu risc scăzut, cu o dilatare ușoară a aortei, reevaluarea la 12 săptămâni pare a fi rezonabilă. Atunci când se impune, poate fi folosită examinarea prin RMN cardiacă fără contrast. Sarcina ar trebui supravegheată de către un cardiolog și un obstetrician, ambii fiind în alertă în ceea ce privește posibilele complicații. Se recomandă controlul strict al tensiunii arteriale, iar dacă este necesar, inițierea tratamentului antihipertensiv considerat inofensiv pentru făt.<sup>185</sup> La femeile cu boli ereditare ale aortei toracice, terapia beta-blocantă ar trebui lu-

ată în considerare pe parcursul sarcinii. La pacientele cu sindrom Ehlers-Danlos de tip IV, este recomandată administrarea de celiprolol (chiar și la pacientele normotensive) ca urmare a riscului foarte înalt de disecție și beneficiului demonstrat la pacientele non-gestante.<sup>186</sup> Creșterea fetală ar trebui monitorizată atunci când mama este sub terapie beta-blocantă.

### 5.3.2 Intervenții

În cazul unei dilatări progresive a diametrului aortei în timpul sarcinii, dacă aceasta se petrece înainte ca fătul să devină viabil, ar trebui luat în considerare tratamentul chirurgical cu fătul *in utero*. În situația în care fătul este viabil, este recomandată nașterea prin cezariană urmată direct de chirurgia aortei (secțiunea 3). Procedura de cezariană ar trebui efectuată într-un spital unde sunt disponibile atât chirurgia cardiotoracică, cât și terapia intensivă neo-natală.

La pacientele care prezintă complicații aortice acute în timpul sarcinii, managementul include terapie medicală acolo unde aceasta este oportună, iar terapia chirurgicală sau intervenții bazate pe cateterism în situațiile în care acestea sunt necesare.

Disecția de aortă de tip Stanford A produsă în timpul sarcinii este o urgență chirurgicală. Medici experimentați din domeniile cardiologiei, obstetricii, cardioanesteziei și chirurgiei toracice trebuie să acționeze prompt pentru a extrage fătul (dacă acesta este viabil) prin operație cezariană în cadrul unui centru cardio-toracic specializat și să efectueze direct intervenția de reparare a disecției. Dacă fătul nu este viabil, chirurgia aortică ar trebui efectuată cu acesta încă în interiorul uterului. Deși prognosticul matern este bun, mortalitatea fetală se situează între 20-30%.<sup>187</sup>

În cazul unei disecții aortice necomplicate de tip B, este recomandat tratamentul conservativ, cu un control strict al tensiunii arteriale, folosind medicația permisă în timpul sarcinii.<sup>188</sup>

Procedura de reparare endovasculară a aortei toracice a fost propusă ca și nouă abordare a disecției aortice de tip B complicată. Au fost raportate rezultate promițătoare pe termen mediu.<sup>189</sup> Cu toate acestea, intervenția de reparare endovasculară a aortei toracice în timpul sarcinii a fost descrisă în doar câteva cazuri<sup>190</sup> și nu este recomandată în cazul bolilor aortice genetice.<sup>191-193</sup>

### 5.3.3 Nașterea

Obiectivul principal al managementului intrapartum la pacientele cu dilatare de aortă ascendentă este reprezentat de reducerea stresului cardiovascular din timpul travaliului și nașterii. Dacă femeia se află sub

tratament beta-blocant în timpul sarcinii, acesta ar trebui continuat și în perioada peripartum.

Dacă diametrul aortei ascendente este de 40-45 mm, nașterea vaginală cu accelerarea celei de-a doua faze a travaliului și efectuarea anesteziei regionale ar trebui luate în considerare pentru a preveni puseele hipertensive care ar putea determina disecția. Nașterea prin cezariană ar putea fi, de asemenea, luată în

considerare la aceste paciente, în funcție de situația individuală. Nașterea prin operație cezariană ar trebui luată în considerare atunci când diametrul aortei depășește 45 mm și este recomandată la pacienții cu sindrom Ehlers-Danlos de tip IV sau în cazul unei disecții aortice acute sau cronice. Tabelul 5 oferă o vedere de ansamblu asupra sindroamelor specifice ale patologiei aortice.

|   | <b>Marfan</b> <sup>19,175</sup>   | <b>Bicuspidia aortică</b> <sup>176</sup> | <b>LoeysDietz</b> <sup>182-184</sup>  | <b>Turner</b> <sup>178,179</sup>   | <b>Ehlers-Danlos tip vascular</b> <sup>26</sup> |
|---|---|--|---|--|---|
| <b>Localizarea aneurismului/disecției</b>         | Oriunde (sinusul Val-salva)   | Aorta ascendentă                         | Oriunde   | Aorta ascendentă, arc aortic, aorta descendentă  | Oriunde   |
| <b>Riscul de disecție</b>                         | Înalt: 1-10%  | Scăzut: <1%                              | Înalt: 1-10%  | Înalt: 1-10%   | Înalt: 1-10%                                    |
| <b>Comorbidități</b>                              | Anomalii durale<br>Regurgitare mitrală<br>Insuficiență cardiacă<br>Aritmii                            | Stenoză sau regurgitare aortică          | Anomalii durale<br>Regurgitare mitrală  | Statură mică<br>Infertilitate<br>Hipertensiune<br>Diabet<br>Bicuspidie aortică<br>Coarctare de aortă | Anomalii durale<br>Ruptură uterină              |
| <b>Consiliere împotriva purtării unei sarcini</b> | Aorta ascendentă >45 mm (sau >40 mm în contextul unui istoric familial de disecție sau moarte subită) | Aorta ascendentă >50 mm                  | Aorta ascendentă >45 mm (sau >40 mm în contextul unui istoric familial de disecție sau moarte subită) | Dimensiunea aortică indexată >25 mm/m <sup>2</sup>   | Toate pacientele                                |

| <b>Recomandări</b>   | <b>Clasă<sup>a</sup></b> | <b>Nivel<sup>b</sup></b> |
|--|--------------------------|--------------------------|
| <b>Toate patologiile aortice</b>   |                          |                          |
| Este recomandat ca femeile cu patologie aortică să fie consiliate în legătură cu riscul de disecție aortică. <sup>19,178</sup>   | I                        | C                        |
| Investigarea imagistică a întregii aorte (CT/RMN) este recomandată înainte de sarcină la pacientele cu sindrom aortic dovedit sau patologie aortică cunoscută. <sup>53</sup>   | I                        | C                        |
| La pacientele cu bicuspidie aortică, evaluarea imagistică a aortei ascendente este recomandată înainte de sarcină.   | I                        | C                        |
| În cazul în care o femeie cunoscută cu dilatare de aortă, (istoric de) disecție de aortă sau predispoziție pentru disecție devine însărcinată, este recomandat un control strict al tensiunii arteriale. <sup>185</sup>                                | I                        | C                        |
| Evaluarea ecocardiografică repetată la fiecare 4-12 săptămâni (în funcție de diagnosticul și severitatea dilatării) este recomandată în timpul sarcinii și în primele 6 luni post-partum la pacientele cu dilatare de aortă ascendentă. <sup>194</sup> | I                        | C                        |
| Pentru investigarea imagistică a femeilor însărcinate, cunoscute cu dilatare de aortă ascendentă distală, arc aortic sau aortă descendentă, este recomandată folosirea RMN (fără gadoliniu). <sup>53</sup>   | I                        | C                        |
| Este recomandat ca toate femeile cu dilatare aortică sau (istoric de) disecție aortică să nască într-un centru specializat, cu o echipă obstetrician-cardiolog, unde este disponibil un serviciu de chirurgie cardiotoracică.                          | I                        | C                        |
| La pacientele cu o aortă ascendentă <40 mm, este recomandată nașterea vaginală. <sup>96</sup>  | I                        | C                        |
| La pacientele cu o aortă ascendentă >45 mm, ar trebui luată în considerare nașterea prin cezariană.  | IIa                      | C                        |
| La pacientele cu (istoric de) disecție de aortă, ar trebui luată în considerare nașterea prin cezariană.   | IIa                      | C                        |
| Chirurgia profilactică ar trebui luată în considerare în timpul sarcinii dacă diametrul aortei este >45 mm și crește rapid.  | IIa                      | C                        |
| Atunci când fătul este viabil, ar trebui luată în considerare nașterea înainte de intervenția chirurgicală necesară. <sup>96</sup>   | IIa                      | C                        |
| La pacientele cu o aortă de 40-45 mm, ar trebui luată în considerare nașterea vaginală cu anestezie epidurală și accelerarea celei de-a doua faze a travaliului.   | IIa                      | C                        |
| La pacientele cu o aortă de 40-45 mm, ar putea fi luată în considerare nașterea prin cezariană.  | IIb                      | C                        |
| Sarcina nu este recomandată la pacientele cu (istoric de) disecție de aortă.   | III                      | C                        |
| În funcție de posibilități, nu este recomandată folosirea ergometriei la pacientele cu patologie aortică.  | III                      | C                        |
| <b>Sindroame specifice</b>   |                          |                          |
| La pacientele cu sindrom Ehlers-Danlos de tip vascular, este recomandată administrarea de celiprolol. <sup>186</sup>   | I                        | C                        |
| Tratamentul cu beta-blocante pe parcursul sarcinii ar trebui luat în considerare la femeile cu sindrom Marfan și alte patologii ereditare ale aortei toracice.   | IIa                      | C                        |

| Recomandări pentru managementul patologiilor aortice - continuare  |                    |                    |
|--|--------------------|--------------------|
| Recomandări  | Clasă <sup>a</sup> | Nivel <sup>b</sup> |
| Sarcina nu este recomandată la pacientele cu dilatare severă de aortă (patologii ereditare ale aortei toracice cum ar fi sindromul Marfan >45 mm, bicuspidia aortică >50 mm sau >27 mm/m <sup>2</sup> ASC sau sindrom Turner DAI >25 mm/m <sup>2</sup> ASC. <sup>19,20</sup> | III                | C                  |
| Sarcina nu este recomandată la pacientele cu sindrom Ehlers-Danlos de tip vascular. <sup>26</sup>  | III                | C                  |

DAI = dimensiunea aortică indexată; IMC = indice de masă corporală; CT = computer tomograf; RMN = rezonanță magnetică nucleară.  
<sup>a</sup> Clasa de recomandare;  
<sup>b</sup> Nivel de evidență.

## 6. VALVULOPATIILE

La vârsta fertilă, bolile valvulare se datorează frecvent bolii cardiace reumatismale, în special în țările cu venituri mici și mijlocii. Protezele valvulare mecanice ridică probleme specifice în timpul sarcinii.<sup>92,195,196</sup>

Evaluarea riscului și managementul valvulopatiilor trebuie să ia în considerare resursele disponibile în țări cu venit mare, respectiv mic-mijlociu.

### 6.1 Leziuni valvulare stenozante

În stenozele valvulare, debitul cardiac crescut determină o creștere a gradientului transvalvular cu 50%, preponderent între primul și al treilea trimestru,<sup>197</sup> ceea ce crește riscul complicațiilor materne și fetale.<sup>29,42,198</sup>

#### 6.1.1 Stenoza mitrală

##### 6.1.1.1 Riscul matern

Stenoza mitrală (SM) ușoară este în general bine tolerată.<sup>198,199</sup> Insuficiența cardiacă (IC) apare la o treime din femeile însărcinate cu aria valvulară  $\leq 1$  cm<sup>2</sup> și la o jumătate din cele cu aria valvulară  $\leq 1,5$  cm<sup>2</sup>,<sup>199</sup> cel mai frecvent în trimestrul doi, chiar și în absența simptomelor înainte de sarcină.<sup>198</sup> Deși rară (<10%), fibrilația atrială persistentă poate precipita IC și evenimente trombotice.<sup>199,200</sup> Mortalitatea este între 0-3% în țările vestice<sup>198-200</sup> și mai înaltă în țările cu venit mic-mijlociu. 201,202 Clasa NYHA  $\geq$  II, PAP >30 mmHg, stenoza severă și vârsta înaintată se asociază cu complicații materne.<sup>199</sup>

##### 6.1.1.2 Riscul obstetrical și fetal

Riscul IC acute, în timpul sau imediat după naștere, depinde de simptome și de PAP din timpul sarcinii<sup>194</sup>. Ratele de prematuritate sunt de 20-30%, întârzierea de creștere intrauterină 5-20%, și moarte fetală de 1-5%.<sup>198-200,203</sup> Riscul fetal este mai mare la femeile aflate în clasa NYHA III /IV în timpul sarcinii.<sup>29,194</sup>

##### 6.1.1.3 Management

**Diagnostic.** SM se consideră semnificativă din punct de vedere clinic dacă aria valvulară este  $\leq 1,5$  cm<sup>2</sup>.<sup>204,205</sup> Metoda de referință pentru măsurarea severității este planimetria; evaluarea prin PHT este

mai puțin sigură decât planimetria directă, dar poate fi utilizată în timpul sarcinii.<sup>204,205</sup> Gradientul mediu și PAP pot aprecia consecințele hemodinamice și prognosticul.<sup>204,205</sup> Evaluarea morfologiei valvei mitrale și cuantificarea regurgitării asociate sunt importante atunci când se ia în considerare comisurotomia percutană.<sup>204,205</sup> Efectuarea testului de efort înainte de sarcină este utilă pentru evaluarea obiectivă a toleranței la efort. Testul de efort ecocardiografic poate oferi informații adiționale.

**Terapie medicamentoasă.** În cazul apariției simptomelor sau a HTP (presiunea sistolică în artera pulmonară estimată prin ecocardiografie  $\geq 50$  mmHg) se recomandă restricționarea activității fizice și inițierea terapiei cu beta-blocante beta-1 selective (de preferință metoprolol sau bisoprolol).<sup>5</sup> În cazul în care simptomele persistă se pot folosi diureticele, cu evitarea dozelor mari (vezi Tabelul 'Recomandările privind utilizarea medicamentelor în sarcină').<sup>5</sup> În caz de fibrilație atrială paroxistică sau permanentă, tromboză de atriu stâng sau embolie în antecedente, se recomandă terapie anticoagulantă cu heparină nefracționată (HNF), heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) sau antivitamină K (AVK) în funcție de context și perioada sarcinii.<sup>5</sup> Această terapie ar trebui luată în considerare și la femeile care sunt în ritm sinusal, dar au stenoza mitrală semnificativă și contrast spontan în atriul stâng ecocardiografic, atriul stâng mărit ( $\geq 60$  ml/m<sup>2</sup>) sau insuficiență cardiacă congestivă.

**Intervenții.** Toate pacientele cu SM semnificativă ar trebui sfătuite să evite sarcina. Intervenția trebuie luată în considerare înainte de sarcină, chiar dacă pacienta este asimptomatică, mai ales dacă aria valvulară este  $< 1,0$  cm<sup>2</sup>, preferându-se intervenția percutană.<sup>198,204</sup>

Comisurotomia mitrală percutană este preferabilă a se realiza după săptămâna 20 de sarcină. Ar trebui luată în considerare doar la femeile cu clasa NYHA III/IV și/sau PAP  $\geq 50$  mmHg, care nu răspund la tratament medical optimal, în absența contraindicațiilor

(vezi tabelul 'Recomandări generale').<sup>204</sup> Comisurotomia digitală rămâne o alternativă în țările aflate în curs de dezvoltare. Datorită riscului fetal, chirurgia pe cord deschis trebuie rezervată cazurilor în care celelalte măsuri nu au dat rezultate și în care viața mamei este în pericol.<sup>206</sup>

*Urmărire în timpul sarcinii.* Se recomandă evaluare clinică și ecocardiografică lunară sau bilunară, în funcție de toleranța hemodinamică. În caz de SM ușoară se recomandă evaluare trimestrială și înainte de naștere.

*Travaliul și nașterea.* La pacientele cu stenoză mitrală ușoară și la cele cu stenoză mitrală semnificativă în clasa NYHA I/II, fără HTP, ar trebui luată în considerare nașterea pe cale vaginală. Operația cezariană se ia în considerare în general la pacientele care sunt în clasa NYHA III/IV sau au HTP sau la care nu se poate realiza comisurotomia percutană sau aceasta a eșuat.

*Urmărire și prognosticul după naștere.* Se recomandă monitorizare atentă în zilele după naștere. Prognosticul pe termen lung depinde în special de riscul de progresie a stenozei sau restenozarea după comisurotomie și justifică urmărirea regulată.<sup>204</sup>

### 6.1.2 Stenoza aortică valvulară

Principala cauză de SA este valva aortică bicuspidă, urmată de boala cardiacă reumatismală.

#### 6.1.2.1 Riscul matern

Morbiditatea cardiacă se corelează cu severitatea de bază a SA și cu simptomatologia.<sup>207</sup> Insuficiența cardiacă este rară (<10%) la pacientele cu SA moderată și la cele care erau asimptomatice înainte de sarcină, în timp ce la pacientele simptomatice apare în proporție de una din patru.<sup>207</sup> Chiar și la pacientele cu SA severă sarcina este frecvent bine tolerată, dacă toleranța la efort a fost normală înainte de sarcină. Astăzi decesul este rar dacă se asigură un management adecvat.<sup>194,198,207-209</sup>

Aritmiile sunt rare.<sup>206</sup> Femeile cu valvă aortică bicuspidă au risc scăzut pentru disecție de aortă, dacă diametrul aortic este <50 mm (secțiunea 5.2).

#### 6.1.2.2 Riscul obstetrical și fetal

Complicațiile obstetricale pot să apară mai frecvent la femeile cu SA severă.<sup>207,209</sup> Nașterea înainte de termen, întârzierea în creșterea intrauterină și greutatea mică la naștere se întâlnesc la 20-25% dintre nou-năs-

cuții din mame cu stenoză aortică moderată și severă și sunt crescute în SA severă.<sup>207</sup> Avorturile și rata morții fetale sunt <5%. Riscul de transmitere genetică a malformațiilor de la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng justifică evaluarea prin ecocardiografie a fătului în SA cauzată de bicuspidia de valvă aortică a mamei.<sup>5</sup>

#### 6.1.2.3 Management

*Diagnostic.* Severitatea SA este evaluată prin combinarea indicilor dependenți de flux și aria valvulară.<sup>204,205</sup> Se recomandă efectuarea testului de efort la pacientele asimptomatice înaintea sarcinii pentru evaluarea toleranței la efort, răspunsului TA, riscului de aritmii. Ecocardiografia de stres poate oferi informații suplimentare. La femeile cu valvă aortică bicuspidă, diametrele aortei trebuie evaluate înainte și în timpul sarcinii.

*Terapie medicamentoasă.* La pacientele la care apare insuficiența cardiacă în timpul sarcinii se indică tratament medicamentos și restricționarea activității fizice. Se pot administra diuretice pentru simptomele de congestie.

*Intervenții.* 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 și intervenția chirurgicală trebuie să fie efectuată înainte de sarcină.<sup>10,204</sup> Sarcina nu trebuie descurajată la pacientele asimptomatice, chiar cu SA severă, atunci când mărimea și funcția VS și testul de efort sunt normale (vezi tabelul 'Recomandări generale'). De asemenea trebuie exclusă o progresie recentă a SA. Pe perioada sarcinii, la pacientele cu simptomatologie severă care nu răspund la terapia medicamentoasă, se poate efectua valvuloplastie percutană de către un operator cu experiență.<sup>207</sup> Dacă intervenția nu este posibilă și pacientele prezintă simptome amenințătoare de viață, se recurge la operație cezariană, urmată de înlocuirea valvei, dacă aceasta reprezintă o opțiune (vezi tabelul 'Recomandări generale'). Având în vedere riscul fetal al intervenției, implantarea percutană de valvă aortică e o alternativă promițătoare, dar experiențele efectuării acesteia în timpul sarcinii sunt foarte limitate.

*Urmărire în timpul sarcinii.* Urmărirea regulată în timpul sarcinii trebuie efectuată de o echipă cu experiență. În SA severă, se recomandă evaluare cardiacă lunară sau bilunară, inclusiv ecocardiografică.

**Nașterea.** În SA severă se preferă operația cezariană. Se recomandă o abordare individualizată a cazurilor de SA severă asimptomatică. În SA non-severă se preferă nașterea pe cale vaginală.

**Urmărire și prognosticul după naștere.** Progresia bolii este frecventă după naștere, de aceea necesită urmărire atentă.<sup>204,208,210</sup>

## 6.2 Leziuni valvulare regurgitante

### 6.2.1 Regurgitarea mitrală și regurgitarea aortică

Regurgitarea mitrală și regurgitarea aortică pot fi reumatismale, congenitale sau degenerative.<sup>92,199</sup>

#### 6.2.1.1 Riscul matern

Femeile cu insuficiență valvulară severă simptomatică sau cu disfuncție de VS sunt la risc înalt de IC.<sup>194,199</sup> IC apare la 20-25% din femeile cu regurgitare mitrală (RM) reumatismală moderată sau severă.<sup>199</sup> Regurgitarea acută severă este prost tolerată. La femeile cu boală cardiacă congenitală, regurgitarea semnificativă valvulară atrio-ventriculară stângă se asociază cu complicații cardiace în timpul sarcinii. Poate apare o agravare persistentă a regurgitării.<sup>42</sup>

#### 6.2.1.2 Riscul obstetrical și fetal

Nu a fost raportat un risc crescut de complicații obstetricale. Întârzierea în creșterea intrauterină apare în 5-10%, alte complicații fetale <5% la femeile cu RM moderată sau severă.<sup>199</sup>

#### 6.2.1.3 Management

**Diagnostic.** Evaluarea se face de preferință înaintea concepției și trebuie să includă aprecierea simptomatologiei, evaluarea ecocardiografică comprehensivă a severității regurgitării, precum și aprecierea dimensiunilor și funcției VS.<sup>204</sup> Diametrele aortei ascendente ar trebui măsurate la femeile cu regurgitare aortică, mai ales la cele cu valve bicuspidale.

**Terapie medicamentoasă.** Simptomele de retenție hidrică pot fi de obicei tratate medicamentos.

**Intervenții.** Intervenția chirurgicală pe valva regurgitantă, de preferință repararea valvulară, ar trebui efectuată înainte de sarcină, conform ghidurilor.<sup>204</sup> În regurgitarea acută severă cu IC rezistentă la tratament, chirurgia este uneori inevitabilă în timpul sarcinii. Dacă fătul este suficient de matur, se recomandă declanșarea nașterii înaintea unei intervenții chirurgicale cardiace (vezi tabelul 'Recomandări generale').

**Urmărire în timpul sarcinii.** În regurgitățile ușoare/moderate controlul se face trimestrial și mai frecvent în cazurile cu regurgitare severă.

**Travaliul și nașterea.** Se preferă nașterea pe cale vaginală cu anestezia epidurală și scurtarea celei de-a doua etape.

**Urmărire și prognosticul după naștere.** Prognosticul depinde de severitatea regurgitării și consecințele acesteia asupra simptomelor, dimensiunii și funcției VS.

### 6.2.2 Regurgitarea tricuspidiană

Regurgitarea tricuspidiană (RT) secundară este mult mai frecventă decât RT primară, care poate fi cauzată de endocardită sau anomalia Ebstein.

Riscul 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 VD.<sup>50</sup> La femeile cu boală cardiacă congenitală, RT moderată/severă poate fi asociată cu complicații cardiace materne, în special aritmii.<sup>42</sup>

Conduita medicală conservatoare poate fi aplicată în timpul sarcinii chiar și în cazurile de RT severă, asociată cu insuficiență cardiacă (vezi tabelul 'Recomandări generale'). Când este necesară intervenția chirurgicală pentru leziunile valvulare ale inimii stângi, repararea adițională a tricuspidei este indicată în RT severă și ar trebui luată în considerare în RT moderată cu dilatarea inelului ( $\geq 40$  de mm).<sup>204</sup> În cazurile de RT severă simptomatică, se recomandă intervenția înainte de sarcină.

## 6.3 Fibrilația atrială valvulară pe valve native

FA valvulară se asociază cu un risc trombo-embolic ridicat, în special la pacientele cu SM severă. Se inițiază imediat tratamentul anticoagulant cu heparină cu greutate moleculară mică (HGMM) în doze terapeutice în primul și ultimul trimestru și antivitamină K (AVK) cu țintele uzuale de INR sau HGMM în al doilea trimestru. Anticoagulatele orale non antivitamină K (NOAC) sunt contraindicate pe toată perioada sarcinii. Alegerea între cardioversie și control al frecvenței cu digoxin sau betablocante depinde de severitatea bolii valvulare de bază și toleranță (vezi secțiunea I2).

## 6.4 Proteze valvulare

### 6.4.1 Alegerea tipului de proteză valvulară

Când implantarea unei proteze valvulare este inevitabilă la femeile care doresc o sarcină, selectarea

protezei este dificilă. Valvele mecanice au durabilitate mare, oferă performanță hemodinamică excelentă, dar necesitatea terapiei anticoagulante crește mortalitatea și morbiditatea maternă și fetală și riscul evenimentelor în timpul sarcinii este mai mare decât la valvele biologice.<sup>196,211,212</sup> Totuși, utilizarea valvelor biologice la femeile tinere este asociată cu un risc crescut de deteriorare structurală valvulară, rezultând un risc de a trece prin sarcină cu o valvă disfuncțională și câteodată o inevitabilă reintervenție. Implantarea transcateter (în prezent în special pentru valvele pulmonare) și procedura Ross în boala valvulară aortică (autogrefă pulmonară în poziție aortică și homogrefă pulmonară) sunt alternative care pot fi o opțiune.<sup>5</sup> Sunt puține date despre evoluția sarcinii după procedura Ross, dar acestea arată un risc scăzut, în absența dilatării aortei.<sup>213</sup> Dorința unei sarcini reprezintă o indicație de clasă IIa pentru implantarea unei valve biologice.<sup>204</sup> La femeile tinere, care doresc o sarcină în viitor, echipa alcătuită din obstetrician și cardiolog ar trebui implicată în alegerea tipului de proteză. Alegerea finală ar trebui să se facă după informarea detaliată și discuție cu pacienta.

#### 6.4.2. Riscul sarcinii la protezele biologice

Riscul complicațiilor materne cardiovasculare este scăzut la pacientele fără disfuncția protezei sau cu disfuncție minimă și cu funcție ventriculară bună. Riscul complicațiilor poate fi semnificativ, dacă există o disfuncție valvulară semnificativă. 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.

### 6.5 Protezele mecanice și tratamentul anticoagulant

La femeile cu valve mecanice, sarcina este asociată cu un risc foarte înalt de complicații (Clasificare de risc OMS III). În registrul ROPAC, șansele pentru o sarcină fără evenimente și naștere cu făt viu erau de 58% pentru femeile cu valvă mecanică, în comparație cu 79% pentru femeile cu proteză biologică și 78% pentru femeile cu boală cardiacă, dar fără proteză valvulară.<sup>196</sup> Un studiu recent din Marea Britanie a raportat o evoluție favorabilă pentru mamă și copil în numai 28% din cazuri.<sup>214</sup> Riscurile sunt legate în principal de nevoia de tratament anticoagulant (tromboză valvulară și complicații hemoragice). Riscurile adiționale sunt date de disfuncția ventriculară și valvulară.

#### 6.5.1. Riscul matern

Riscul de tromboză valvulară este foarte înalt pe perioada sarcinii. Riscul este mai scăzut în cazul doză-

rii adecvate a tratamentului anticoagulant și depinde de tipul și poziția valvei mecanice și de factorii de risc adiționali ai pacientei.<sup>204</sup> În registrul ROPAC, tromboza de valvă a apărut la 4,7% din 202 sarcini și mortalitatea a fost de 20%.<sup>196</sup> Într-un studiu din UK, mortalitatea maternă legată de complicațiile trombotice sau disfuncția valvulară a apărut în 9% și morbiditatea severă în 41% (16% complicații trombo-embolice).<sup>214</sup> Riscul trombozei de valvă este relativ mic în cazul folosirii ACO pe tot parcursul sarcinii (0-4%).<sup>196,215-219</sup> Puținele evidențe care există legate de folosirea heparinei nefracționate (HNF) în primul trimestru sau pe tot parcursul sarcinii, indică un risc înalt de tromboză valvulară (9-33%); riscurile adiționale sunt trombocitopenia și osteoporoză.<sup>215,218,219</sup> Heparinele cu greutate moleculară mică (HGMM) sunt de asemenea asociate cu risc de tromboză de valvă.<sup>196,214,215,219-222</sup> Deoarece dozele necesare cresc semnificativ datorită creșterii clearance-ului renal, monitorizarea nivelului anti-Xa și ajustarea dozelor scade riscul. În caz de folosire a HGMM pe toată perioada sarcinii, cu monitorizarea nivelului anti-Xa și ajustarea dozelor în funcție de nivelele de vârf, riscul de tromboză valvulară este de 4.4-8.7%.<sup>219,223</sup> Nivelele țintă suboptimale de anti-Xa sau complianța redusă contribuie frecvent la tromboza valvulară, dar câteva tromboze valvulare au apărut și la nivele de vârf anti-Xa aflate în intervalul terapeutic de 1-1,2 UI/ml.<sup>221,222</sup> Tromboza de valvă apare în 5,8-7.4% când HGMM sunt folosite numai în primul trimestru, similar cu folosirea HGMM pe toată perioada sarcinii.<sup>196,215,219,223</sup> Totuși riscul înalt de tromboză valvulară în studiul UK a fost legat de utilizarea HGMM pe toată perioada sarcinii. Apariția trombozei valvulare la nivele adecvate de vârf ale anti-Xa ridică astfel probleme legate de siguranța folosirii HGMM pe toată durata sarcinii. Clearance-ul renal crescut poate să ducă la nivele subterapeutice pre-doză de anti-Xa, chiar dacă nivelele de vârf au fost la țintă, dar datele legate de sarcini cu dozarea HGMM în funcție de nivelele de anti-Xa pre-doză și de vârf sunt limitate la raportări de caz.<sup>5,224-226</sup> În concluzie, sunt probleme nerezolvate legate de administrarea HGMM la femeile cu valve mecanice, probleme ce se referă la nivelele optime de anti-Xa, importanța nivelelor țintă vs. nivelele pre-doză, intervalul de timp optim pentru monitorizarea anti-Xa și durata utilizării.

Dovezile actuale (în absența studiilor randomizate adecvate) ne arată că anticoagularea orală pe tot parcursul sarcinii, sub controlul strict al INR-ului, este cel mai sigur tratament pentru prevenirea trombozei valvulare.<sup>196,215-219</sup> HGMM sunt probabil superioare

față de HNF pentru prevenirea trombozei valvulare.<sup>196,219,223</sup>

### 6.5.2 Riscul obstetrical și cel fetal

Toate regimurile de anticoagulare prezintă un risc crescut de avort spontan și de complicații hemoragice, inclusiv sângerare post-partum și retroplacentală, ce determină naștere prematură și deces fetal.<sup>196,216,218,220,221</sup> Registrul ROPAC arată că folosirea AVK în primul trimestru se asociază cu un risc crescut pentru avorturile spontane în comparație cu HGMM sau HNF (28.6% vs. 9.2%) și rata nașterilor cu făt viu este mai mică, aceste date fiind concordante cu altele din literatura de specialitate.<sup>196</sup> Două analize sistematice au concluzionat că riscul de pierdere fetală este dependent de doză (rata pierderii fetale cu doză mică de AVK este 13,4-19,2%, rata totală de pierdere fetală cu AVK este 32,5%). Rata pierderii fetale sub tratament combinat heparină/AVK este 22,7% și cu HGMM pe toată durata sarcinii este 12,2%.<sup>217,219</sup>

Comparația între studii este îngreunată de diferențele de raportare și concluziile legate de siguranța dozelor scăzute de AVK sunt contradictorii.<sup>5,196,217,219,223,227</sup> Folosirea AVK în primul trimestru duce la embriopatii (defecte ale membrilor, hipoplazie nazală) în 0,6-10% din cazuri.<sup>216,218,219,228</sup> HNF și HGMM nu trec placentă, astfel înlocuirea AVK cu HNF sau HGMM în săptămânile 6-12 elimină aproape în totalitate riscul de embriopatii. Riscul de embriopatii este de asemenea dependent de doză (0,45-0,9% cu doze mici de warfarină).<sup>217,219</sup> Adicional există un risc de 0,7-2% de fetopatii (de exemplu anomalii oculare sau ale sistemului nervos central, hemoragie intracraniană) cu AVK folosite în trimestrul doi și trei.<sup>216,219,223,228-230</sup> Fetopatia a fost descrisă și cu HNF, dar nu cu HGMM administrată pe tot parcursul sarcinii.<sup>219,223</sup> Nașterea pe cale naturală în timp ce mama se află sub terapie cu anticoagulante orale este contraindicată din cauza riscului de sângerare intracraniană fetală.<sup>228</sup> Complicațiile hemoragice la mamă pot apărea la folosirea oricărui regim de anticoagulare, dar incidența este mai mică cu AVK pe toată perioada sarcinii, în comparație cu HGMM/HNF pe toată perioada sarcinii.<sup>219</sup>

Asocierea unei doze mici de aspirină la AVK sau heparină nu are un avantaj dovedit în prevenția trombozei de valvă, în schimb se asociază cu creștere semnificativă a complicațiilor de sângerare maternă, inclusiv a evenimentelor fatale.<sup>196,219,222</sup>

### 6.5.3 Management

Evaluarea presarcină ar trebui să includă evaluarea simptomelor și evaluarea ecocardiografică a funcției

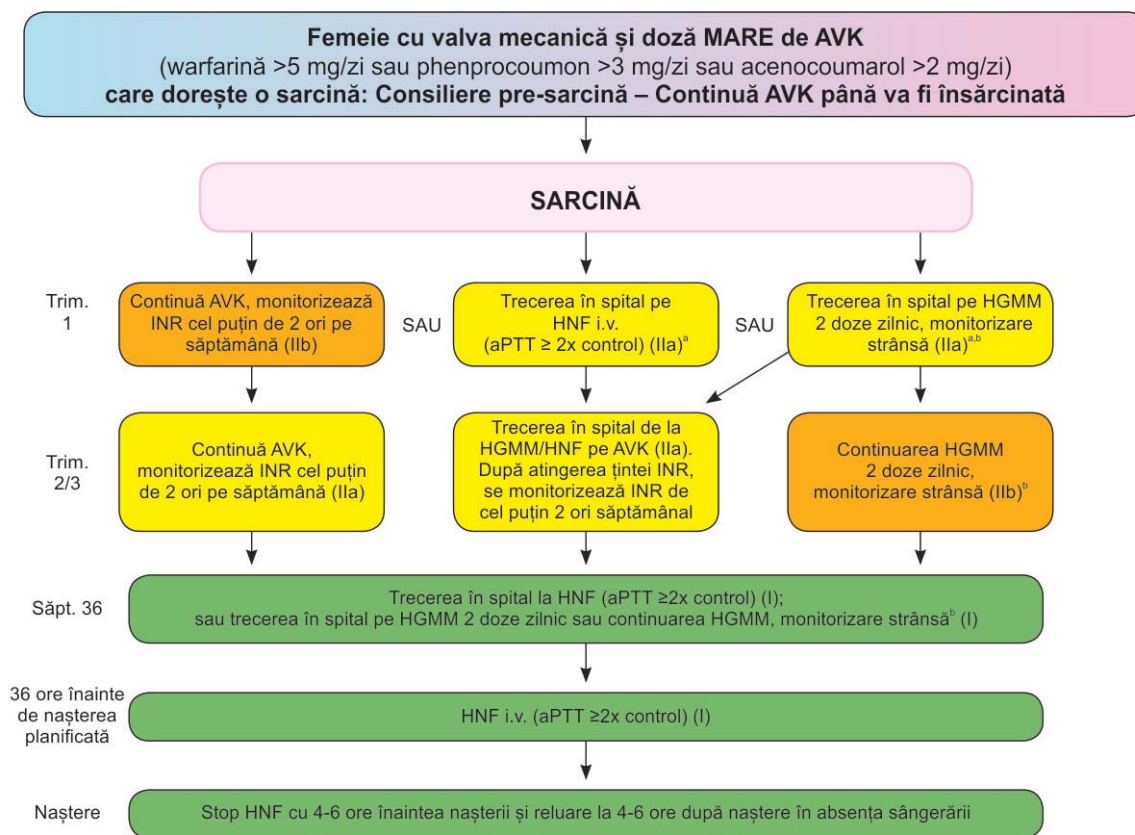
ventriculare, precum și a funcției valvei native și a protezei valvulare. Trebuie de asemenea luate în considerare tipul și poziția valvei (valvelor), precum și istoricul de tromboză valvulară. Trebuie discutate cu mama opțiunile de evitare a sarcinii.

#### 6.5.3.1. Terapie medicală

Avantajele și dezavantajele diferitelor regimuri de anticoagulare ar trebui să fie discutate pe larg, înainte de sarcină. Mama trebuie să înțeleagă că AVK sunt cele mai eficiente în prevenția trombozei valvulare și, prin urmare, reprezintă cel mai sigur regim pentru mamă și că riscurile aduse mamei pun în pericol și copilul. Totuși, riscul crescut de embriopatii, fetopatii, pierdere fetală și hemoragie fetală asociate cu utilizarea AVK trebuie discutate, în timp ce se iau în considerare dozele de AVK. Riscul mai înalt de tromboză valvulară și riscul fetal mai mic asociate cu HGMM trebuie discutate. Trebuie avută în vedere complianța la terapia anticoagulantă folosită în antecedente. Mama trebuie să înțeleagă că, oricare regim de anticoagulare se alege, complianța ei strictă este crucială pentru o evoluție normală a sarcinii.

AVK trebuie continuate până femeia devine însărcinată. Continuarea tratamentului cu AVK pe toată perioada sarcinii poate fi o opțiune, când doza de AVK este mică. (vezi Tabelul 7). Având în vedere riscul scăzut de embriopatii, fetopatii (<2%) și pierdere fetală (<20%), folosirea AVK este cel mai eficient regim pentru prevenția trombozei valvulare.<sup>215,218,219</sup> INR țintă trebuie stabilit conform ghidurilor actuale,<sup>204</sup> cu monitorizare INR săptămânal sau la fiecare a 2-a săptămână. La paciențele potrivite se recomandă automonitorizarea INR. Ca alternativă, se poate lua în considerare la paciențele care necesită doze mici, schimbarea pe HGMM din săptămâna 6-12, cu monitorizare strictă, după ce mama a primit informații complete. 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 sau HGMM de două ori pe zi, cu ajustarea dozei în funcție de nivelele de vârf anti-Xa. Vezi tabelul 'Recomandări pentru managementul protezelor valvulare' și Figurile 2-4 pentru detalii legate de doze și monitorizare. Ca alternativă, continuarea tratamentului cu AVK poate fi luată în considerare după obținerea consimțământului informat al acestor paciente. Pe lângă monitorizarea nivelurilor de vârf anti-Xa, monitorizarea nivelului de pre-doză anti-Xa și ajustarea dozei, pentru menținerea nivelului de pre-doză la  $\geq 0,6$  IU/ml poate fi luată în





**Figura 2.** Recomandări selectate revizuite și noi. Diagrama anticoagularii pentru valvele mecanice și doze crescute de AVK <sup>a</sup>săptămânile 6-12 <sup>b</sup>monitorizare HGMM: - doza de inițiere pentru HGMM este 1 mg/kgcorp pentru enoxaparin și 100 IU/kgcorp pentru dalteparin, de două ori pe zi subcutanat; - în spital dozare nivel anti-Xa până la atingerea țintei, apoi săptămânal (I); - nivelele țintă anti-Xa: 1,0-1,2 U/ml (valve mitrale sau ale cordului drept) sau 0,8-1,2 U/ml (valve aortice) 46 ore post – doză (I); nivele anti-Xa pre-doză >0,6 U/ml (IIb). aPTT = timp de tromboplastină parțială activat; INR = international normalized ratio; i.v. = intravenos; HGMM = heparine cu greutate moleculară mică; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului stâng; HNF = heparină nefracționată; AVK = antagonist al vitaminei K.

considerare, având bază teoretică, deși dovezile sunt limitate.<sup>5,224,225</sup> Doza de începere pentru HGMM este de 1 mg/kgcorp pentru enoxaparină și 100 IU/kgcorp pentru dalteparin, de 2 ori pe zi, subcutanat. Doza trebuie ajustată zilnic în funcție de nivelul de vârf (sau raportul dintre nivelul de vârf și pre-doză) de anti-Xa și săptămânal, după atingerea nivelului țintă de anti-Xa.<sup>5,224,225</sup> Nu se recomandă asocierea de rutină a acidului salicilic.<sup>196,219,222</sup> Când se folosește HNF, după atingerea unui nivel stabil de aPTT, HNF se monitorizează săptămânal prin aPTT, cu o prelungire de  $\geq 2$  ori față de control. Pe durata trimestrului doi și trei se preferă tratamentul cu AVK. Pentru detalii legate de management vezi Figurile 2-4.

#### 6.5.3.2 Urmărire în timpul sarcinii

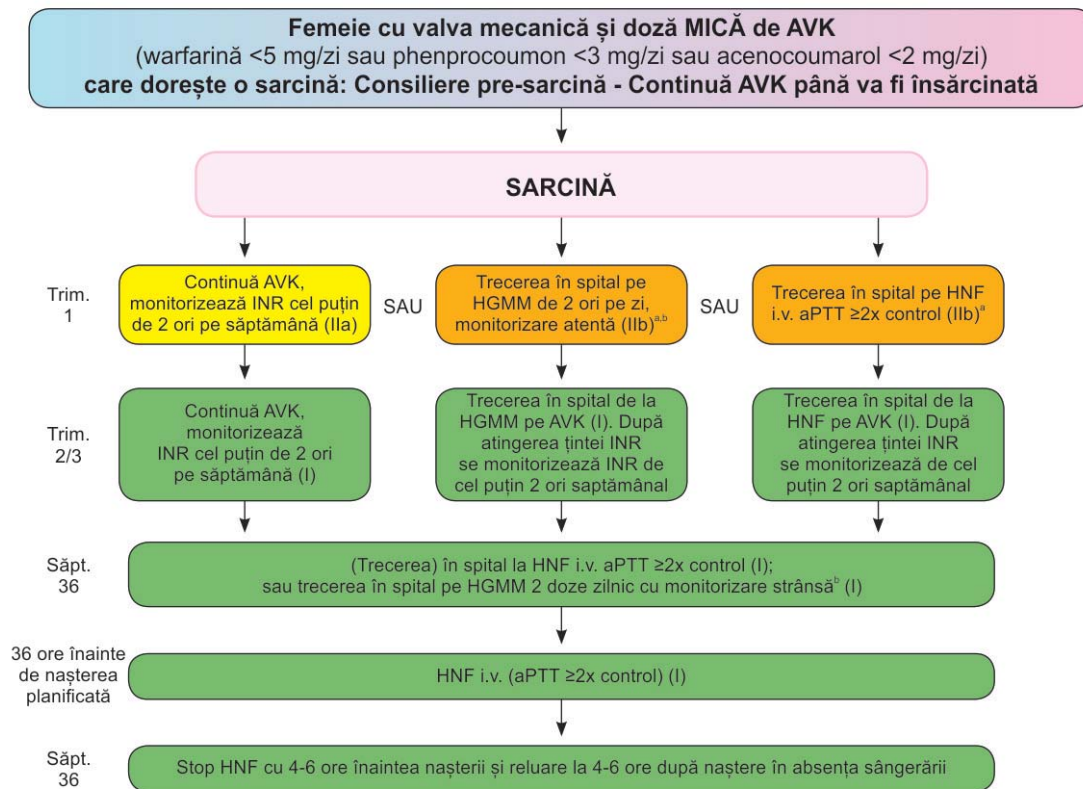
Managementul acestor sarcini cu risc înalt ar trebui realizat într-un centru de experți de către o echipă alcătuită din cardiologi și obstetricieni. Eficiența re-

gimului de anticoagulare ar trebui să fie monitorizată săptămânal sau la fiecare a 2-a săptămână, în funcție de regimul de anticoagulare (vezi Tabelul 7) și urmărirea clinică, care include și ecocardiografia, ar trebui efectuate lunar.

#### 6.5.3.3 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



**Figura 3.** Diagrama anticoagularii pentru valvele mecanice și doze scăzute de AVK <sup>a</sup>săptămânile 6-12 <sup>b</sup>monitorizare HGMM: - doza de inițiere pentru HGMM este 1mg/kgc pentru enoxaparin și 100 IU/kg pentru dalteparin, de două ori pe zi subcutanat; - în spital dozare nivele anti-Xa până la atingerea țintei, apoi săptămânal (I); - nivele țintă anti-Xa: 1,0 – 1,2 U/ml (valve mitrale și ale cordului drept) sau 0,8 – 1,2 U/ml (valve aortice) 4-6 ore post-doză (I); nivele anti-Xa pre-doză >0,6 U/ml (IIb). aPTT = timp de tromboplastină parțială activat; INR = international normalised ratio; HGMM = heparine cu greutate moleculară mică; EFVS = fracție de ejeție a ventriculului stâng; HNF = heparină nefracționată; AVK = antagoniști ai vitaminei K.

recentă subterapeutică, respectiv intervenție chirurgicală atunci când anticoagularea nu este eficientă și pentru pacienții în stare critică cu tromboză obstructivă<sup>204</sup>.

Majoritatea agenților fibrinolitici având o greutate moleculară mai mare de 1000 Da nu traversează placenta, dar urme de streptokinază și fragmente de urokinază pot ajunge în circulația fetală. Alteplaze (activator tisular recombinant de plasminogen) având greutatea moleculară cea mai mare nu traversează placenta. Totuși 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 pacientele în stare critică atunci când chirurgia nu este disponibilă imediat și trebuie luată în considerare atunci când riscul intervenției chirurgicale este crescut.<sup>204</sup> Deoarece riscul pierderii fătului este ridicat în cazul intervenției chirurgicale (30%), fibrinoliza poate fi o opțiune la

### INR țintă pentru protezele mecanice

| Trombogenicitatea protezei | Factorii de risc ai pacientei <sup>a</sup> |          |
|----------------------------|--|----------|
|                            | Niciunul                                   | $\geq 1$ |
| Scăzut <sup>b</sup>        | 2,5  | 3,0      |
| Mediu <sup>c</sup>         | 3,0  | 3,5      |
| Crescut <sup>d</sup>       | 3,5  | 4,0      |

**Figura 4.** Diagrama anticoagularii în valvele mecanice și INR țintă pentru protezele mecanice (modificat din Baumgartner et al.<sup>204</sup>). INR = international normalised ratio; FEVS = fracție de ejeție a ventriculului stâng. <sup>a</sup>Înlocuire valvulară mitrală sau tricuspidală, tromboembolism în antecedente, fibrilație atrială, stenoză mitrală de orice grad sau VSFE <35%. <sup>b</sup>Carbomedics, Medtronic Hall, ATS sau Medtronic Open-Pivot, St Jude Medical, On-X sau Sorin Bicarbon. <sup>c</sup>Alte valve cu discuri cu date insuficiente. <sup>d</sup>Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (bilă în cușcă), Björk-Shiley și alte valve cu disc basculant; orice proteze valvulare pulmonare.

pacientele în stare non-critică la care anticoagularea a eșuat.<sup>231</sup> Fibrinoliza este terapia de elecție a trombozei valvelor protetice ale cordului drept.<sup>204</sup> Mama trebuie informată asupra riscurilor.

#### 6.5.3.4 Nașterea

Este necesară nașterea planificată. Nașterea pe cale naturală necesită trecerea prealabilă la heparină iv. Utilizarea anesteziei epidurale necesită o întreru-

pere mai îndelungată a terapiei anticoagulante, ceea ce o poate contraindica la pacientele cu valvă mecanică. O cezariană planificată poate fi o alternativă în special la pacientele cu risc crescut de tromboză valvulară, pentru a menține pacienta cât mai puțin timp fără anticoagulare orală. Cezariana ar trebui efectuată dacă travaliul se declanșează și pacienta se află încă sub terapie cu anticoagulante orale.

## 6.6 Recomandări

| <b>Recomandări pentru managementul valvulopatiilor native</b>  |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|
| <b>Recomandări</b>   | <b>Clasă<sup>a</sup></b> | <b>Nivel<sup>b</sup></b> |
| Pentru toate femeile cunoscute sau suspectate cu valvulopatie se recomandă consiliere, evaluare pre-sarcină, inclusiv eco-cardiografie   | <b>I</b>                 | <b>C</b>                 |
| <b>Stenoza mitrală</b>   |                          |                          |
| La paciențe cu simptome sau hipertensiune pulmonară, se recomandă restricționarea activității și betablocante beta I selective <sup>5,204</sup>  | <b>I</b>                 | <b>B</b>                 |
| Diureticele se recomandă dacă persistă simptomele de congestie sub tratament cu beta blocante <sup>5</sup>   | <b>I</b>                 | <b>B</b>                 |
| La pacientele cu SM cu aria valvulară <1,0 cm <sup>2</sup> intervenția chirurgicală este recomandată anterior sarcinii   | <b>I</b>                 | <b>C</b>                 |
| Anticoagularea terapeutică cu heparine sau antivitamine K este recomandată în caz de fibrilație atrială, tromboză atrială stângă sau antecedente de embolism                                       | <b>I</b>                 | <b>C</b>                 |
| La pacientele cu SM cu aria valvulară <1,5 cm <sup>2</sup> trebuie luată în considerare intervenția chirurgicală anterior sarcinii   | <b>IIa</b>               | <b>C</b>                 |
| Comisurotomia mitrală percutană trebuie luată în considerare la gravide cu simptomatologie severă sau cu presiunea sistolică în artera pulmonară > 50mmHg în pofida tratamentului medicamentos     | <b>II a</b>              | <b>C</b>                 |
| <b>Stenoza aortică</b>   |                          |                          |
| Intervenția chirurgicală este recomandată la paciențe anterior sarcinii dacă:  |                          |                          |
| sunt simptomatice  | <b>I</b>                 | <b>B</b>                 |
| SAU disfuncția ventriculară stângă este prezentă (fracție de ejecție ventriculară stângă FEVS <50%) <sup>204</sup>   | <b>I</b>                 | <b>C</b>                 |
| SAU pacientele sunt simptomatice în timpul testului de efort   | <b>I</b>                 | <b>C</b>                 |
| Intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare înaintea sarcinii la pacientele asimptomatice cu SA severă dacă la testul de efort se înregistrează o scădere a tensiunii arteriale.         | <b>IIa</b>               | <b>C</b>                 |
| Valvuloplastia cu balon trebuie luată în coniderare în timpul sarcinii la pacientele cu SA severă și simptomatologie severă.   | <b>IIa</b>               | <b>C</b>                 |
| <b>Regurgități valvulare cronice</b>   |                          |                          |
| Se recomandă tratament chirurgical anterior sarcinii la pacientele cu regurgități aortice și mitrale severe cu simptomatologie de disfuncție ventriculară sau dilatare ventriculară <sup>204</sup> | <b>I</b>                 | <b>C</b>                 |
| Terapia medicală este recomandată gravidelor cu regurgități valvulare odată cu apariția simptomelor.   | <b>I</b>                 | <b>C</b>                 |

| Recomandări pentru managementul în caz de valve mecanice   |                    |                    |
|--|--------------------|--------------------|
| Recomandări  | Clasa <sup>a</sup> | Nivel <sup>b</sup> |
| La alegerea unei valve protetice la o femeie care dorește o sarcină se recomandă consultarea cu o echipă de obstetricieni și cardiologi experimentați.   | I                  | C                  |
| Se recomandă dispensarizarea unei gravide cu valvă mecanică în centre cu experiență.   | I                  | C                  |
| Dacă travaliul se declanșează în timpul tratamentului cu ACO sau cu mai puțin de 2 săptămâni înaintea întreruperii medicației ei se recomandă cezariană.   | I                  | C                  |
| Din săptămâna 36 de gestație se recomandă întreruperea tratamentului cu ACO și administrare de doze ajustate de HNF iv (aPTT ≥ 2x control) sau de HGMM (vezi recomandările separat)  | I                  | C                  |
| La gravide sub tratament cu HGMM sau HNF iv se recomandă evaularea săptămânală a nivelului seric anti -Xa sau monitorizare aPTT cu ajustarea dozelor (în 36 ore)   | I                  | C                  |
| La gravide sub tratament cu ACO se recomandă monitorizarea INR săptămânal sau la 2 săptămâni   | I                  | C                  |
| La gravide cu HGMM nivelele țintă ale anti -Xa la 4-6 ore post doză sunt de 0,8-1,2 U/ml (proteză aortică) sau 1,0-1,2 U/ml (proteză mitrală, proteză cord drept)  | I                  | C                  |
| Se recomandă înlocuirea HGMM cu HNF iv (aPTT ≥ 2x control) cu cel puțin 36 ore anterior travaliului. Se recomandă întreruperea HNF cu 4-6 ore anterior travaliului și reluare la 4-6 ore după naștere dacă nu există complicații hemoragice  | I                  | C                  |
| Este recomandată anticiparea travaliului pentru a asigura o anticoagulare peripartum eficientă și sigură   | I                  | C                  |
| Ecocardiografia imediată este recomandată la gravide cu valvă mecanică în caz de dispnee și/sau eveniment embolic  | I                  | C                  |
| Modificările tratamentului ACO în timpul sarcinii trebuie realizate în spital  | I                  | C                  |
| În timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină până în săptămâna 36 de sarcină, se recomandă ACO la gravidele care necesită doze mici*  | I                  | C                  |
| La femei tinere care doresc o sarcină trebuie luate în considerare protezele biologice   | IIa                | C                  |
| În timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină până în săptămâna 36 de sarcină se poate lua în considerare administrarea de ACO la gravidele care necesită doze mari **   | IIa                | C                  |
| Continuarea tratamentului cu ACO în primul trimestru trebuie luat în considerare la doze mici de ACO*, după informare și consultare prealabilă cu pacienta   | IIa                | C                  |
| Sistarea ACO între săptămânile 6-12 și înlocuirea cu doze ajustate de HNF iv (aPTT ≥ 2x control) sau de HGMM (vezi recomandările separat) trebuie luată în considerare la pacientele cu doze mari de ACO**   | IIa                | C                  |
| În trimestrele 2 și 3 de sarcină, tratamentul cu HGMM cu monitorizarea nivelului seric de anti-Xa și ajustarea dozelor (vezi recomandările separate) poate fi luat în considerare la gravidele care necesită doze mari de ACO** după informarea și consimțământul pacientei.   | IIb                | C                  |
| La gravide sub tratament cu HGMM, asociat monitorizării nivelului seric de anti -Xa post doză, trebuie luată în considerare și monitorizarea nivelului pre doză cu țintă ≥0,6 UI/ml  | IIb                | C                  |
| HGMM nu sunt recomandate când monitorizarea săptămânală a nivelului anti-Xa și ajustarea dozei nu sunt disponibile   | III                | C                  |
| Abrevieri: aPTT = timp de tromboplastina parțial activată; INR = international normalized ratio; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; ACO = anticoagulante orale; HNF = heparină nefracționată<br>Doza HGMM 1 mg /kg corp pentru enoxaparina și 100 UI /kg pentru dalteparina, administrate de două ori /zi subcutan.<br>*Doze mici de ACO - warfarina <5 mg /zi sau phenprocoumon < 3mg/zi sau acenocoumarol <2 mg/zi.<br>**Doze mari de ACO - warfarina >5 mg /zi sau phenprocoumon >3mg/zi sau acenocoumarol >2 mg/zi.<br><sup>a</sup> Clasa de recomandare;<br><sup>b</sup> Nivel de evidență. |                    |                    |

## 7. BOALA ARTERIALĂ CORONARIANĂ

Incidența bolii arteriale coronariene în timpul sarcinii este neclară și prezintă o variabilitate mare între diferite țări.<sup>232</sup>

În ciuda faptului ca infarctul miocardic acut (IMA)/ sindromul coronarian acut (SCA) este mai rar întâlnit în timpul sarcinii (1.7-6.2/100 000 nașteri)<sup>233-235</sup> boala arterială coronariană este răspunzătoare pentru >20% din decesele cardiace materne.

### 7.1 Etiologie

Sarcina este asociată cu creșterea de 3-4 ori a riscului de IMA comparativ cu femeile negravidă din aceeași grupă de vârstă.<sup>232,234,236,237</sup> Factorii de risc sunt fumatul<sup>238</sup>, vârsta maternală, hipertensiunea, diabetul, obezitatea și dislipidemia.<sup>233,234,237,239,240</sup>

Factorii de risc adiționali sunt (pre-)eclampsia, trombofilia, transfuzia, infecții post-partum, cocaina, multiparitatea și hemoragiile post-partum.<sup>233,234</sup>

Odată cu creșterea în vârstă a mamelor la >40 ani crește incidența SCA care complică sarcina, fiecare an de creștere în vârstă a gravidelor este asociat cu o creștere de 20% a riscului de IM.<sup>235</sup>

Etiologia bolii arteriale coronariene din timpul sarcinii diferă de cea din rândul populației generale, majoritatea afectărilor coronariene au etiologie non aterosclerotică incluzând disecții coronariene spontane (43%), coronare angiografic normale (18%), tromboze coronariene (17%).<sup>239,241</sup>

Disecțiile spontane de artere coronare sunt mai frecvente în apropierea nașterii sau în perioada imediată post-partum. Localizarea mai frecventă a disec-

țiilor este artera coronară stângă, fiind atinse mai multe vase coronare.<sup>237,239</sup> Printre posibili factori precipitanți se numără nivelurile oscilante de estrogen/progesteron din timpul sarcinii care cauzează modificări structurale ale colagenului din peretele vascular pe fondul displaziei fibromusculare sau a unor boli de țesut conjunctiv și creșterea forței de forfecare intracoronariană asociate cu nașterea.<sup>242-244</sup>

Mecanismul IMA fără modificări angiografice la nivel coronarian este neclar, poate fi datorat unui spasm coronarian tranzitor (hiperreactivitate vasculară și/sau utilizarea derivatelor de ergotamină)<sup>237,245</sup> sau reflectă limitele acestei tehnici de examinare.<sup>246,247</sup> Tromboza coronariană fără prezența aterosclerozei se datorează hipercoagulabilității<sup>248</sup> din timpul sarcinii și poate fi rezultatul embolizării paradoxale.

Creșterea supraviețuirii în boala Kawasaki (se presupune ca în USA în 2030, 1 adult din 1600 va fi suferind de boala Kawasaki) prezintă o provocare suplimentară.<sup>249</sup> Manifestările din boala Kawasaki includ anevrisme, tulburări circulatorii coronariene, stenoze coronariene, ischemie miocardică/fibroză, insuficiență cardiacă, afectări valvulare.<sup>249</sup>

## 7.2 Diagnostic

SCA/IMA asociat sarcinii este mai frecvent în al treilea trimestru de gestație (infarct acut cu supradenivelare de segment ST-STEMI 25%, infarct acut fără supradenivelare de segment ST - non STEMI 32%) respectiv post-partum (STEMI 45%, non STEMI 55%). Simptomatologia clinică este similară cu populația generală.<sup>250,251</sup> Interpretarea electrocardiografei poate fi o provocare, undele T negative pot apare în timpul sarcinii în condiții nonischemice, anestezia efectuată pentru cezariană poate determina subdenivelarea segmentului ST.<sup>237</sup> Creșterea nivelului de troponină serică poate sugera ischemie miocardică inclusiv în cazul preeclapsiei.<sup>252,253</sup> Ecocardiografia poate fi utilă în cazurile unde electrocardiografia nu ajută în diagnostic. Principalele diagnostice diferențiale sunt embolia pulmonară, disecția de aortă și pre-eclampsia.

Complicațiile potențiale sunt insuficiența cardiacă/șocul cardiogen (38%), tulburările de ritm (12%), angina recurentă/IMA (20%), mortalitatea maternă (7%), respectiv mortalitatea fetală (7%).<sup>239</sup>

## 7.3 Management

Managementul IMA în sarcină este identic cu cel al populației generale, incluzând tehnici de revascularizare. În cazul disecției de artere coronare, vulnerabilitatea crescută a coronarelor trebuie luată în considerare în timpul procedurilor de revascularizare.<sup>241,255</sup>

IMA în sarcină necesită o abordare multidisciplinară implicând echipe de urgență, obstetricale și cardiovasculare și orice revascularizare trebuie efectuată de cel mai experimentat operator datorită riscurilor asociate intervenției coronariene la această populație de paciente. În cazul șocului cardiogen este necesar acces de urgență la suport circulator mecanic. Este necesară monitorizarea atentă atât a mamei cât și a fătului și trebuie planificată nașterea pentru situațiile în care se constată o deteriorare rapidă a stării clinice. În cazul stopului cardiac matern resuscitarea (și nașterea) trebuie efectuate conform protocoalelor în vigoare.<sup>256</sup>

## 7.4 Tratamentul farmacologic

Sunt puține date privind utilizarea medicației recomandată de ghiduri în IMA și siguranța fetală.<sup>257</sup> Aspirina în doză mică este considerată relativ sigură dar sunt puține informații privind utilizarea inhibitorilor de P2Y<sub>12</sub>. Clopidogrelul ar trebui folosit în timpul sarcinii numai când este strict necesar și pentru cea mai scurtă perioadă posibilă.<sup>239</sup> În absența datelor privind siguranța administrării de inhibitori de glicoproteine IIb/IIIa, bivalirudinei, prasugrelului, ticagrelorului, utilizarea lor nu este recomandată. Betablocantele pot fi utile pentru reducerea stresului parietal în disecții de coronare. Deși activatorul tisular al plasminogenului recombinant nu traversează placentă, acesta poate induce complicații hemoragice (hemoragii subplacentare). Beneficiul heparinizării de scurtă durată în timpul revascularizării percutane este mult mai mare decât riscul complicațiilor hemoragice.

## 7.5 Intervenția

Efectul radiațiilor din timpul revascularizării percutane trebuie redus la minim. La pacientele stabile cu infarct fără supradenivelare de segment ST este recomandată abordarea non invazivă. Deși angiografia coronariană prin CT este o metodă alternativă de diagnostic, ea presupune radiații, doze potențial crescute de betablocante și poate eșua în a demonstra existența disecției spontane limitate de coronare indusă de sarcină.

### 7.5.1 Alegerea tipului de stent și a tratamentului antiagregant

Majoritatea raportărilor referitoare la STEMI în sarcină se referă la stenturile metalice. Totuși sunt recomandate noile generații de DES (*drug-eluting stent*), conform ghidului AMI STEMI din 2017.<sup>251</sup>

Având în vedere siguranța utilizării aspirinei și a clopidogrelului la gravide și faptul că sarcina este o stare cu un risc crescut de hemoragii, utilizarea unor

medicamente inhibitoare P2Y<sub>12</sub> mai potente trebuie evitate.

Utilizarea stenturilor DES de generația a doua/a treia poate scurta durata de administrare a dublei antiagregări plachetare, mai ales în absența unui risc trombotic major. S-au raportat cazuri de utilizare a stenturilor bioresorbabile în disecții coronariene spontane, dar în prezent nu sunt evidențe privind utilizarea lor curentă în sarcină.

### 7.6 Boala coronariană preexistentă sarcinii

Pacientele cu boala arterială coronariană sau SCA/IM preexistente sunt la risc de evenimente adverse cardiace severe în cursul sarcinii, cel mai mare risc fiind observat în boala coronariană aterosclerotică cu o mortalitate maternă raportată de 0-23%<sup>92,261,262</sup>. Complicațiile obstetricale apar la ≤16%, cu 30% din sarcini complicate cu evenimente adverse fetale/neonatale, cel mai frecvent în ateroscleroza coronariană (50%).<sup>260</sup>

Sarcina trebuie luată în considerare la paciente cu afectare coronariană cunoscută în absența ischemiei

reziduale și a semnelor clinice de disfuncție ventriculară stângă. Nu sunt date exacte care să stabilească cât timp trebuie amânată o sarcină după un IMA/SCA. Totuși, perioada de 12 luni pare rezonabilă, individualizată în funcție de comorbidități, statusul cardiovascular, necesitatea tratamentului medicamentos.

Nu este o evidență clară privind creșterea riscului de recurență a unei disecții spontane coronariene legată de sarcină. Toatăse se recomandă evitarea unei noi sarcini,<sup>258</sup> iar dacă pacienta dorește o nouă sarcină este recomandată o monitorizare foarte strictă.

### 7.7 Nașterea

Momentul nașterii trebuie individualizat. Tratamentul infarctului nu ar trebui amânat pentru naștere. Dacă este posibil, se recomandă amânarea nașterii cu cel puțin 2 săptămâni după un infarct miocardic acut pentru a facilita tratamentul mamei.<sup>237</sup> Este preferată nașterea vaginală (vezi secțiunea 3).

### 7.8 Recomandări

| Recomandări   | Clasa <sup>a</sup> | Nivel <sup>b</sup> |
|---|--------------------|--------------------|
| ECG și măsurarea troponinei sunt recomandate la gravide cu dureri toracice <sup>225,227</sup>   | I                  | C                  |
| Angioplastia coronariană este de preferat ca terapie de reperfuție în STEMI din timpul sarcinii <sup>226</sup>                                      | I                  | C                  |
| Un management invaziv ar trebui să fie luat în considerare pentru SCA fără supradenivelare de ST cu criterii de risc crescut <sup>226</sup>         | II a               | C                  |
| Managementul conservator ar trebui să fie luat în considerare pentru SCA fără supradenivelare de ST cu criterii de risc scăzut                      | II a               | C                  |
| Monitorizarea după accidentul coronarian trebuie efectuată pe o perioadă de cel puțin trei luni   | II a               | C                  |
| Alimentarea la sân nu este recomandată la mame cu alt tratament antiagregant plachetar decât aspirina în doze mici din lipsă de date (secțiunea 12) | III                | C                  |

Abrevieri: SCA=sindrom coronarian acut  
<sup>a</sup> Clasa de recomandare.  
<sup>b</sup> Nivel de evidență.

## 8. CARDIOMIOPATII ȘI INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Etiologia cardiomiopatiilor asociate sarcinii include afecțiuni dobândite și ereditare: cardiomiopatia peripartum (CMPP), cardiomiopatia toxică, hipertrofică (CMH) și dilatativă (CMD), cardiomiopatia Takotsubo respectiv cele din boli de depozitare. Deși aceste afecțiuni sunt rare ele pot cauza complicații severe în timpul sarcinii<sup>263</sup>. IC cu FE nu pare a fi o problemă clinică majoră în sarcină; totuși ea poate fi subdiagnosticată.

### 8.1 Cardiomiopatia peripartum (CMPP)

Problema CMPP a fost recent reanalizată,<sup>32,263,264</sup> iar datele registrului internațional EURObservational Research Programme de evidență a CMPP vor oferi informații noi despre această afecțiune.<sup>265,266</sup> Factori de

risc importanți sunt multiparitatea, etnia africană, fumatul, diabetul, pre-eclampsia, malnutriția, vârsta înaintată a mamei sau sarcina în adolescență<sup>32,263</sup>.

Etiologia este incertă, potențiali factori etiologici sunt inflamația și tulburări ale angiogenezei care induc leziuni vasculare<sup>267-270</sup>.

Prolactina 16kDa activă biologic și alți factori cum este fms-like tyrosine kinaza solubilă ar putea fi răspunzători pentru apariția CMPP<sup>268,271,272</sup>

#### 8.1.1 Diagnostic

CMPP este o cardiomiopatie ce se manifestă prin IC secundară disfuncției sistolice a ventriculului stâng spre sfârșitul sarcinii sau în următoarele luni după naștere, în majoritatea cazurilor fiind diagnosticată post-partum. Este necesară excluderea atentă a altor

cauze de IC.<sup>273-276</sup> VS poate fi nedilatată dar FE este în general <45%<sup>32,263,270</sup>. Simptomele și semnele sunt frecvent tipice pentru IC cu numeroase fenotipuri raportate. Deseori pacienții se prezintă cu IC acută, dar pot fi prezente aritmiile ventriculare și/sau stop cardiac.<sup>277-280</sup> Ecocardiografia este metoda preferată pentru evaluarea funcției ventriculare. FE inițială <30%, dilatarea marcată a ventriculului stâng (diametru diastolic de ventricol stg  $\geq 6,0$  cm), afectarea ventriculară dreaptă sunt asociate cu efecte adverse.<sup>278,281,282</sup>

### 8.1.2 Prognostic și recomandări

Datele la nivel mondial cu privire la ratele de mortalitate la 6 luni conform unor studii prospective variază de la 2,0% în Germania<sup>277</sup> la 12,6% în Africa de Sud.<sup>283</sup> Un studiu prospectiv din Turcia pe 24 luni a constatat o mortalitate de 24%.<sup>284</sup> Dacă FE nu crește progresiv la 50-55% o sarcină ulterioară ar trebui descurajată. Chiar dacă fracția de ejeecție a revenit la normal consilierea este încă necesară din cauza riscului de recurență care se instalează odată cu o nouă sarcină. Sarcini ulterioare cu evoluție bună s-au raportat mai ales la pacientele cu FE recuperată, care au beneficiat de tratament imediat după naștere cu bromocriptină și au fost dispensarizate de o echipă multidisciplinară.<sup>285</sup>

## 8.2 Cardiomiopatia dilatativă

CMD este caracterizată prin dilatare ventriculară și insuficiență ventriculară stângă, apărute ca rezultat al unor stări virale preexistente, ischemie, medicamente. 50% din CMD sunt idiopatice din care 20-35% sunt ereditare.<sup>276</sup> Aproximativ 40% din cauzele genetice ale CMD au fost identificate, cu peste 50% mutații genetice.<sup>286</sup> Prevalența CMD idiopatice este de 1:2500, probabil fiind subestimată.<sup>287</sup>

CMD poate fi nou diagnosticată în perioada sarcinii sau poate fi cunoscută înainte de concepție. Este necesară o analiză exactă a simptomatologiei pentru a face diferența dintre o sarcină normală și IC. În ciuda faptului ca CMPP și CMD sunt boli diferite pacientele pot prezenta predispoziție genetică comună și diagnosticul diferențial în timpul sarcinii poate fi imposibil.<sup>273-276,287</sup>

### 8.2.1 Prognostic și recomandări

Unele femei cu CMD preexistentă nu tolerează bine sarcina, având risc de deteriorare importantă a funcției VS.<sup>29</sup> Predictorii pentru mortalitatea maternă sunt clasa NYHA III/IV și FE <40%.<sup>288</sup> Risc foarte crescut reprezintă FE sub 20%, regurgitarea mitrală, insuficiența cardiacă dreaptă, fibrilația atrială și/sau hi-

potensiunea arterială. Femeile cu CMD ar trebui să beneficieze de consiliere multidisciplinară și informare cu privire la riscul de deteriorare ireversibilă a funcției ventriculare și deces în perioada de gestație, respectiv riscul de avort.

Managementul înaintea unei sarcini include schimbarea tratamentului IC pentru a elimina medicamentele care sunt fetotoxice. Inhibitorii enzimei de conversie, blocații receptorilor de angiotensină, antagoniștii ai receptorilor mineralocorticoizi, ivabradina trebuie sistate înaintea concepției cu excepția betablocanților betal selective care nu sunt contraindicate și pot fi continuate în timpul sarcinii (vezi secțiunea 12). Dacă se constată reducerea FE trebuie reevaluată siguranța sarcinii.

Dacă medicamentele contraindicate în sarcină au fost administrate în primul trimestru ele trebuie oprite imediat și atât femeia însărcinată cât și fătul trebuie monitorizați atent inclusiv ecocardiografic.

## 8.3 Managementul insuficienței cardiace în timpul și după sarcină

Evaluarea și managementul gravidelor cu CMD și CMPP depinde de starea clinică. Toate pacientele au nevoie de îngrijire cardiologică și ginecologică, ecocardiografii repetate, determinarea peptidelor natriuretice și ecografie fetală.<sup>46</sup>

### 8.3.1 Insuficiența cardiacă acută/subacută și șocul cardiogen în timpul și după sarcină

Insuficiența cardiacă în CMD și CMPP poate avea o evoluție rapidă, fiind necesară aplicarea ghidurilor de management ale insuficienței cardiace acute.<sup>286,289</sup> Pentru diagnostic și decizii rapide este nevoie de un algoritm de management și de o echipă multidisciplinară experimentată (Figurile 5 și 6)<sup>279,290</sup>

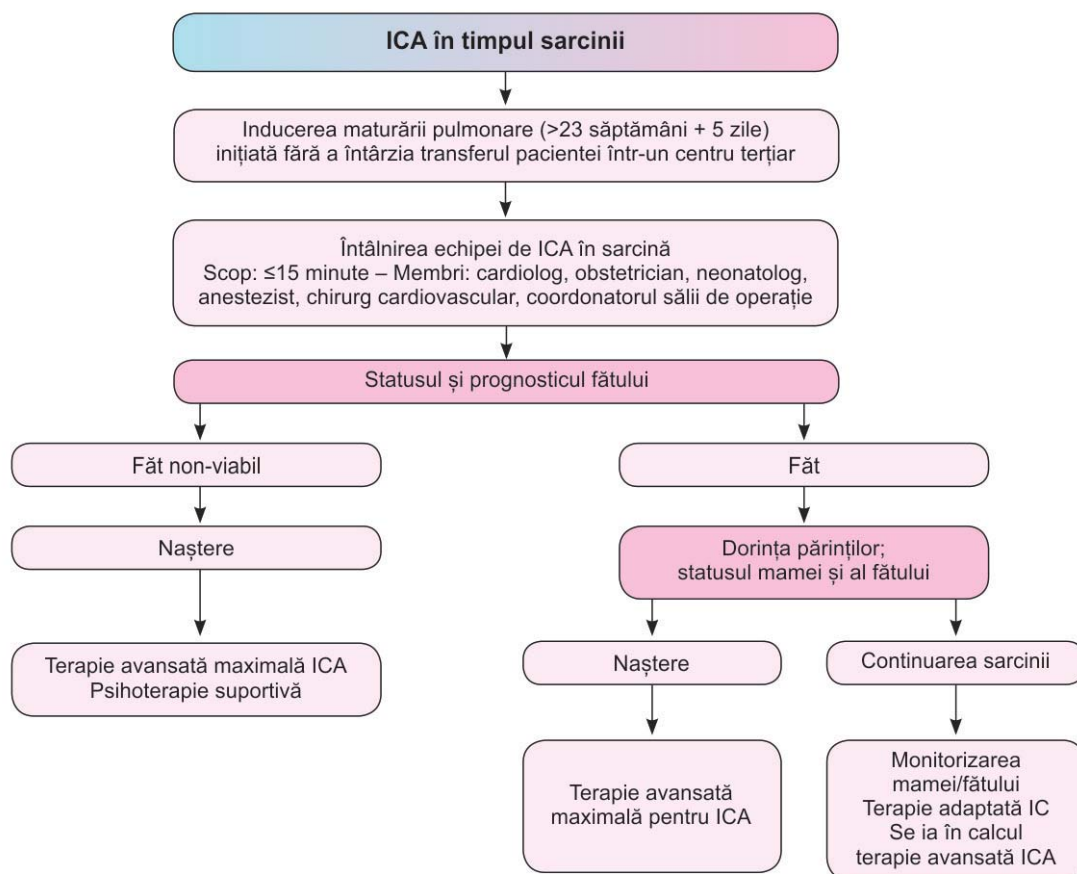
#### 8.3.1.1 Instabilitatea hemodinamică și șocul cardiogen

Dacă o pacientă este în șoc cardiogen sau este dependentă de suport inotrop sau vasopresoare trebuie transferată într-o unitate specializată unde există posibilitate de suport circulator mecanic.<sup>279,289</sup> Nașterea de urgență prin cezariană (indiferent de vârsta gestațională) ar trebui luată în considerare cu suport circulator mecanic imediat.

Pacientele cu CMPP sunt sensibile la efectele toxice ale agoniștilor beta adrenergici care trebuie evitați pe cât posibil în toate cazurile. Levosimendanul ar putea fi inotropul preferat.<sup>279,291,292</sup>

#### 8.3.1.2 Insuficiența cardiacă acută și subacută

Pacientele cu simptome și semne de insuficiență cardiacă acută vor fi evaluate conform ghidului de in-



**Figura 5.** Managementul insuficienței cardiace acute în sarcină: analiză rapidă interdisciplinară și tratamentul mamei și al fătului (modificat din Bauersachs et al.<sup>280</sup>). ICA = insuficiență cardiacă acută; IC = insuficiență cardiacă.

suficiență cardiacă acută.<sup>289</sup> Diagnosticul diferențial va include: sarcina necomplicată, edemul pulmonar (preeclampsia, eclampsia), embolia pulmonară, pneumonia, infarctul miocardic acut, toate acestea se vor confirma sau se vor exclude conform algoritmilor standard.

Scopul intervențiilor este similar cu cel al insuficienței cardiace acute la persoane non gravide cu menținerea evitării medicamentelor fetotoxice (IEC, sartani, ARNI, antialdosteronice și atenolol). IC congestivă se va trata cu diuretice de ansă și tiazidice la nevoie, însă diureticele se vor evita în absența congestiei pulmonare, din cauza efectului advers potențial de a reduce fluxul sanguin la nivelul placentei.<sup>290</sup> Hidralazina și nitrații se pot utiliza cu siguranță în sarcină, dar cu beneficii mai puțin dovedite decât IEC și se vor utiliza numai în prezența hipertensiunii arteriale, a disfuncției severe a VS sau în prezența congestiei în IC decompensată.

Beta blocantele se vor iniția cu prudență și titrate în doze progresiv crescând până la doza maximă

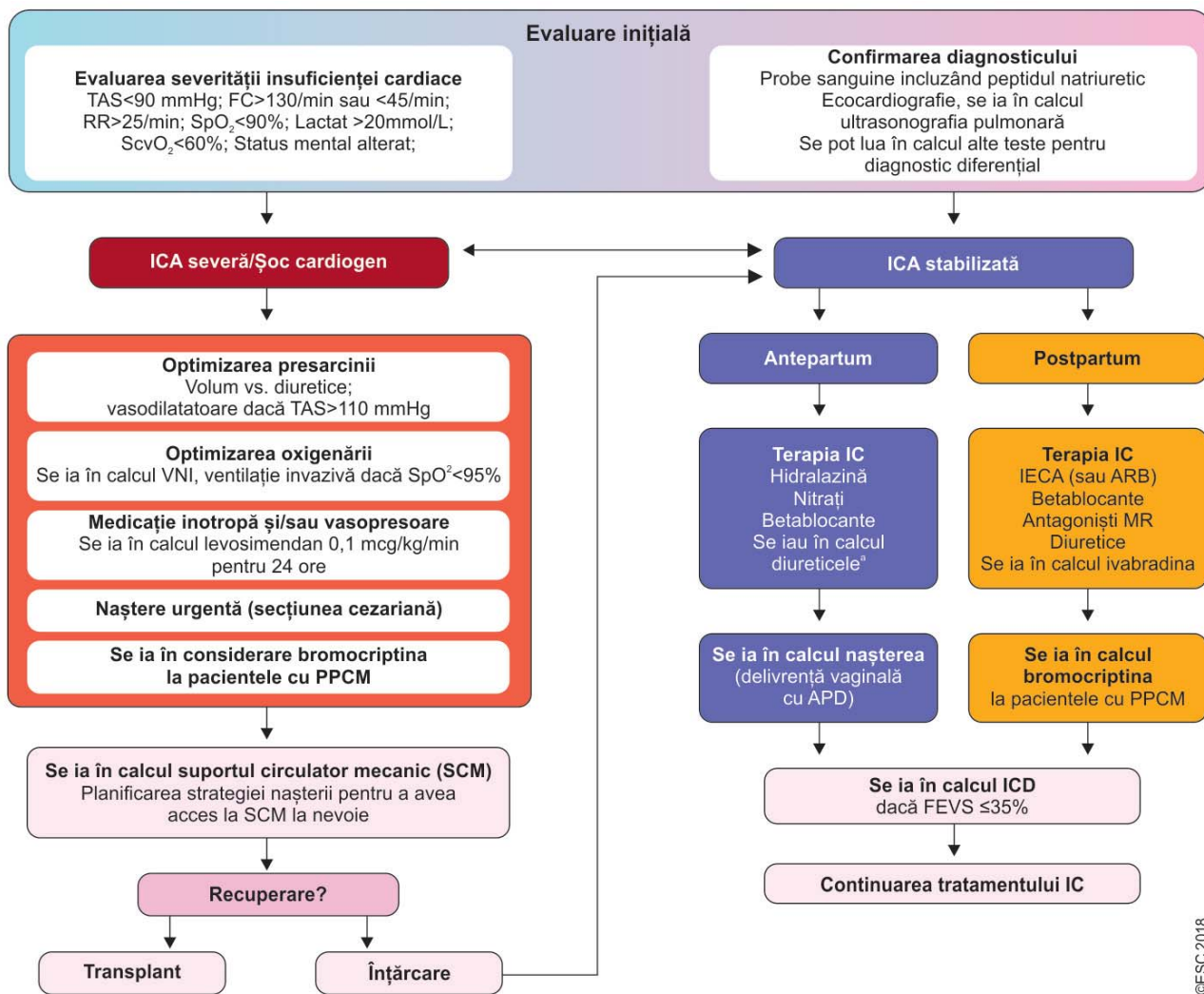
tolerată<sup>266,286</sup> (detalii în secțiunea I2). Frecvența de repaus ridicată este un factor de prognostic negativ în CMPP, iar tratamentul cu ivabradină poate fi folosit numai în cazul pacientelor neînsărcinate și care nu alăptează.<sup>283,293</sup>

Recidiva de CMPP a fost observată după scăderea rapidă a medicației pentru IC și, prin urmare, tratamentul trebuie continuat timp de cel puțin 6 luni după recuperarea completă a funcției ventriculului stâng, urmată de o scădere treptată a dozelor.<sup>264</sup>

### 8.3.2 Bromocriptina în cardiomiopatia peripartum

Adăugarea bromocriptinei la terapia standard a insuficienței cardiace poate îmbunătăți recuperarea funcției VS și simptomele clinice la femeile cu CMPP acută severă.<sup>24,25,277,278,294</sup> Bromocriptina (2,5 mg/pe zi în doză unică) timp de cel puțin 1 săptămână poate fi luată în considerare în cazuri necomplicate, în timp ce o schemă prelungită (2,5 mg de două ori pe zi timp de 2 săptămâni, apoi de 2,5 mg o dată pe zi timp de





**Figura 6.** Managementul insuficienței cardiace acute în timpul/după sarcină (modificat din Bauersachs et al.<sup>280</sup>). \*Diureticele trebuie utilizate cu precauție din cauza efectului potențial în ceea ce privește scăderea debitului sanguin placentar. IECA = inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei; ICA = insuficiență cardiacă acută; ARB = blocanți ai receptorilor angiotensinei; ECG = electrocardiogramă; IC = insuficiență cardiacă; FC = frecvență cardiacă; FEVS = fracția de eiecție a ventriculului stâng; SCM = suport circulator mecanic; MR = receptor mineralocorticoid; VNI = ventilație non-invasivă; APD = anestezie peridurală; PPCM = cardiomiopatie peripartum; RR = rată respiratorie; TAS = tensiune arterială sistolică; ScvO<sub>2</sub> = saturație venoasă centrală a oxigenului; SpO<sub>2</sub> = saturație periferică în oxigen; ICD = defibrilator – cardioverter implantabil.

6 săptămâni) poate fi luată în considerare la paciențele cu FE <25% și/sau șoc cardiogen. Tratamentul cu bromocriptină trebuie întotdeauna să fie însoțit de tratament anticoagulant cu heparină (fracționată sau nefracționată), cel puțin în doze profilactice.<sup>25,294,295</sup> Medicația esențială pentru paciențele cu CMPP acută poate fi memorată după formula memotehnică BOARD: Bromocriptina, tratament Oral pentru insuficiență cardiacă, Anticoagulante, agenți vaso-relaxanți și Diuretice.<sup>296</sup>

### 8.3.3 Dispozitivele implantabile și transplantul cardiac

Având în vedere rata ridicată de îmbunătățire a funcției VS sub tratament medicamentos optim pen-

tru IC, implantarea precoce a unui cardioverter-defibrilator implantabil (ICD) la paciențele cu CMPP sau cardiomiopatie dilatativă nou diagnosticată nu este recomandată. Un cardioverter-defibrilator portabil (WCD) poate preveni moartea subită cardiacă în primele 3-6 luni după diagnostic, în special la paciențele cu FE <35%, protejând pacienta în perioada de recuperare a funcției VS.<sup>279,297</sup> În cazurile cu disfuncție severă a VS în primele 6-12 luni de la prezentare, în pofida terapiei medicamentoase optimale, se recomandă implantarea unei ICD și terapia de resincronizare cardiacă (pentru paciențele cu bloc de ramură stângă și QRS > 130 ms).<sup>286,298</sup>, însă reducerea mortalității în cazurile cardiomiopatiei non-ischemice este incertă.<sup>299</sup>

Transplantul cardiac este rezervat pacientelor la care sprijinul circulator mecanic nu este posibil sau nu este dorit sau pentru pacientele care nu se recuperează după 6-12 luni de tratament. Pacientele cu CMPP au o rată mai mare de insuficiență cardiacă imediată și de deces după transplant cardiac.<sup>300</sup>

#### 8.3.3.1 Sarcina post transplant cardiac

Există date limitate însă există și cazuri de succes de sarcină post transplant cardiac. Este necesară o echipă multidisciplinară pentru stabilirea momentului sarcinii și monitorizarea ei.<sup>301</sup> Consilierea pre-concepție va include riscurile de respingere a grefei și a disfuncției de grefă, riscul de infecții și teratogenitatea medicației imunosupresoare. Unele centre recomandă testarea antigenelor leucocitare umane înainte de concepție. În cazul în care donatorul de cord și tatăl au același antigene leucocitare umane, iar mama are antigeni donor- specifici, riscul rejetului de grefă este mare.<sup>302</sup> Rata recurenței CMPP la pacientele transplantate este necunoscută. Cu toate acestea, deoarece riscul de respingere la acele paciente este mai mare în primul an post-transplant și supraviețuirea grefei este mai scurtă, mulți consideră nedorită sarcina la aceste paciente.<sup>303</sup> Sarcina trebuie evitată timp de cel puțin 1 an posttransplant și descurajată la pacientele cu risc crescut de rejet și/sau cu o funcție redusă a grefei înainte de sarcină.<sup>303-305</sup>

Pe lângă respingerea grefei, disfuncția grefei și infecții, hipertensiunea arterială este cea mai frecventă complicație maternă. Risc suplimentar există și pentru hiperemesis și boală trombo-embolică.<sup>301</sup> Toate medicamentele imunosupresoare intră în circulația fetală, astfel conducerea terapiei imunosupresoare la gravida post-transplant necesită specializare înaltă.<sup>301</sup> Deoarece toate imunosupresoarele sunt excretate în laptele matern cu efecte pe termen lung necunoscute, Societatea Internațională de Transplant cardiac și pulmonar în prezent recomandă evitarea alăptării.<sup>303</sup>

#### 8.3.4 Tratamentul anticoagulant

Sunt valabile indicațiile standard pentru anticoagularea în CMPP și CMD în timpul și după sarcină. Alegerea agentului anticoagulant depinde de stadiul sarcinii și de preferința pacientei (a se vedea secțiunea 12 și Tabelul 7).<sup>9,306</sup> La pacientele cu CMPP cu FE foarte scăzută, trebuie luată în considerare anticoagularea profilactică.<sup>263</sup>

#### 8.3.5 Nașterea și lăuzia

Trebuie luată în considerare nașterea urgentă, indiferent de vârsta sarcinii la femeile cu IC avansată și

instabilitate hemodinamică persistentă în pofida tratamentului. Se recomandă nașterea prin cezariană cu anestezie central-neuraxială. Pentru a preveni modificările bruște de presiune și volum, anestezia epidurală ar putea fi metoda de alegere, dar trebuie să fie atent titrată, de o echipă de anesteziști cu experiență.<sup>279,290</sup> În IC congestivă stabilă, este preferată nașterea vaginală cu anestezie spinală/epidurală. În IC cu FE redusă (HFrEF), alăptarea este descurajată în cazurile mai severe (de exemplu, NYHA III/IV). Oprirea alăptării reduce cererea metabolică ridicată și permite tratarea optimă și timpurie a IC.<sup>24</sup> Tratamentul medicamentos în timpul alăptării va fi prezentat în secțiunea 12.

### 8.4 Cardiomiopatia hipertrofică

Prevalența reală a CMH în diferite populații este un subiect de dezbatere, dar o serie de studii cu diverse metodologii în America de Nord, Europa, Asia și Africa au raportat o prevalență de creștere inexplicabilă a grosimii peretelui VS în intervalul de 0,02-0,23% la populația adultă.<sup>65</sup> Incidența CMH observată în timpul sarcinii este <1:1000.<sup>65,307</sup> Femeile cu CMH tolerează bine sarcina. Într-o recentă metaanaliză, mortalitatea maternă a fost de 0,5% și complicațiile sau agravarea simptomelor au apărut în 29% din cazuri. Mortalitatea fetală prin avort spontan (15%), avort terapeutic (5%) respectiv nașterea unui făt mort (2%) este comparabilă cu populația generală; cu toate acestea, riscul de naștere prematură este crescut (26%).<sup>308,309</sup> Riscul este crescut în cazul în care femeile sunt simptomatice înainte de sarcină sau prezintă un profil de risc înalt, acesta incluzând disfuncție diastolică, obstrucție severă a tractului de ejeție a VS și aritmii.<sup>310,311</sup> Medicația administrată înainte de sarcină și scorul CAR-PREG sau ZAHARA >1 sunt factori de risc pentru evenimente cardiace adverse în timpul sarcinii sau după naștere.<sup>312</sup> Simptomele sunt tipice pentru IC asociată cu congestie pulmonară, iar ecocardiografia tranșează diagnosticul.

#### 8.4.1 Management

Femeile din clasa II OMS ar trebui evaluate trimestrial, iar cele din clasa III lunar sau la interval de două luni.<sup>9</sup> Beta-blocantele ar trebui continuate dacă au fost deja inițiate (vezi secțiunea 12). Acestea ar trebui să fie inițiate atunci când apar noi simptome, pentru controlul frecvenței în fibrilația atrială și pentru tratamentul aritmiilor ventriculare. Verapamilul va fi alegera de rezervă în cazul în care beta-blocantele nu sunt tolerate (cu monitorizare fetală pentru bloc atrioventricular).<sup>65,313</sup> Cardioversia trebuie luată în considerare pentru pacientele cu fibrilație atrială persistentă rău

tolerată.<sup>314</sup> Terapia anticoagulantă este recomandată în fibrilația atrială paroxistică și persistentă. Hipovolemia este greu tolerată. Pacientele cu istoric personal sau familial de moarte subită trebuie supravegheate atent și investigate în cazul în care acestea prezintă palpitații sau presincopă. În caz de indicație se vor implanta dispozitive implantabile.<sup>315,316</sup>

#### 8.4.2 Nașterea

Cazurile care prezintă risc scăzut ar putea avea travaliu spontan și naștere pe cale normală. Nașterea prin cezariană se va considera la pacientele cu obstrucție

severă a tractului de ejecție a VS, travaliu pre-termen, în cazul tratamentului anticoagulant sau în prezența simptomelor severe de insuficiență cardiacă. Anestezia epidurală și rahidiană trebuie să fie utilizată cu precauție în special la pacientele cu obstrucție severă la nivelul tractului de ejecție al VS din cauza hipovolemiei și se va evita anestezia rahidiană izolată. În timpul nașterii se va considera monitorizarea electrocardiografică la pacientele cu risc crescut de aritmii. Ocito-cina se va administra în perfuzie lentă, respectiv orice fluid intravenos se va utiliza prudent.

#### 8.5 Recomandări

| Recomandări pentru managementul cardiomiopatiilor și al insuficienței cardiace.   |                    |                    |
|---|--------------------|--------------------|
| Recomandări   | Clasa <sup>a</sup> | Nivel <sup>b</sup> |
| Anticoagularea este recomandată la pacientele cu tromb intracardiac detectat de către explorările imagistice sau cu dovezi de embolie sistemică. <sup>286</sup>   | I                  | A                  |
| Femeile cu IC în timpul sarcinii trebuie tratate conform ghidurilor actuale pentru non-gravide, cu respectarea contraindicațiilor pentru unele medicamente în sarcină - vezi Tabelul 7  | I                  | B                  |
| Femeile cu HFrEF trebuie informate cu privire la riscul de agravare a bolii în timpul sarcinii și în perioada peripartum.   | I                  | C                  |
| Terapia anticoagulantă cu HGMM sau antagoniști ai vitaminei K în conformitate cu stadiul sarcinii este recomandată pacientelor cu fibrilație atrială.   | I                  | C                  |
| La pacientele cu HFrEF se recomandă continuarea medicației betablocante dacă acesta a fost inițiată înainte de sarcină, respectiv se va iniția cu prudență în caz de indicație clinică.   | I                  | C                  |
| La pacientele cu CMPP sau CMD este indicată consilierea privind recurența riscului la o sarcină ulterioară, inclusiv după revenirea funcției VS.  | I                  | C                  |
| Având în vedere că diagnosticul și intervenția rapidă sunt cruciale în asistarea femeilor gravide cu insuficiență cardiacă acută, este nevoie de un algoritm de intervenție prestabilit și de o echipă interdisciplinară stabilită.   | IIa                | C                  |
| Pacientele în șoc cardiogen/dependente de inotrope pozitive se vor transfera rapid în instituții unde suportul circulator mecanic se poate aplica.  | IIa                | C                  |
| Tratamentul cu bromocriptină se va asocia cu tratament anticoagulant în doză profilactică (sau terapeutică).  | IIa                | C                  |
| Din cauza cerințelor metabolice ridicate ale lactației și alăptării, prevenirea lactației poate fi luată în considerare în insuficiența cardiacă severă.  | IIb                | B                  |
| La pacientele cu CMPP bromocriptina se poate considera pentru oprirea lactației și facilitarea recuperării funcției ventriculare stângi.  | IIb                | B                  |
| Sarcinile ulterioare nu sunt recomandate dacă FEVS nu se normalizează la pacientele cu CMPP și CMD.   | III                | C                  |
| <b>CMH</b>  |                    |                    |
| La pacientele cu CMH este recomandată aceeași schemă de stratificare a riscului ca la persoanele non-gravide  | I                  | C                  |
| La pacientele cu CMH este recomandată continuarea medicației betablocante la pacientele la care aceasta a fost inițiată înainte de sarcină  | I                  | C                  |
| La pacientele cu CMH se va iniția tratament betablocant în timpul sarcinii în cazul apariției simptomelor din cauza obstrucției tractului de ejecție a VS, respectiv în cazul aritmiilor.   | IIa                | C                  |
| În CMH, cardioversia trebuie luată în considerare la pacientele cu fibrilație atrială persistentă.  | IIa                | C                  |
| <small>CMD = cardiomiopatie dilatativă; CMH = cardiomiopatie hipertrofică; IC = insuficiență cardiacă; HFrEF = insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție redusă; VS = ventricul stâng; FEVS = fracție de ejecție a ventriculului stâng; CMPP = cardiomiopatie peripartum.</small> |                    |                    |
| <small><sup>a</sup> Clasa de recomandare;</small>   |                    |                    |
| <small><sup>b</sup> Nivel de evidență.</small>  |                    |                    |

## 9. ARITMII

### 9.1 Introducere

Tahiaritmiile, în special fibrilația atrială (FA)<sup>318,319</sup>, pot apare pentru prima dată și pot deveni mai frecvente în timpul sarcinii, în special la femeile mai în vârstă<sup>318,320</sup> și la femeile cu boli cardiace congenitale.<sup>41,321</sup> Fibrilația atrială (27/100 000) și tahicardia paroxistică supraventriculară (TPSV) (22 - 24/100 000) sunt, pe lângă aritmiile extrasistolice, cele mai frecvente aritmii.<sup>318</sup> Exacerbările simptomatice ale TPSV<sup>322</sup> sunt de obicei benigne și pot fi tratate medicamentos eficient.<sup>12</sup> Tahicardia ventriculară care pune viața în pericol și fibrilația ventriculară sunt foarte rare în timpul sarcinii,<sup>318</sup> la fel ca bradiaritmii și tulburările de conducere.

### 9.2 Riscul matern

Fibrilația atrială este asociată cu un risc crescut de mortalitate<sup>318</sup> [odds ratio (OR) 13,13, 95% CI 7,77-22,21; P <0,0001], alura ventriculară rapidă poate avea consecințe hemodinamice grave atât pentru mamă cât și pentru făt. Diagnosticul și tratamentul condițiilor asociate constituie o prioritate a tratamentului. Pacientele cu istoric de TPSV simptomatică sau tahicardie ventriculară (TV) trebuie să beneficieze de terapie de ablație prin cateter înainte de sarcină.

Riscul de moarte subită cardiacă crește în timpul sarcinii și, prin urmare, este important screening-ul în cascadă pentru canalopatii și consilierea genetică<sup>2,3,72</sup>. Femeile cu sindroame QT lung congenitale sunt cu un risc crescut de evenimente cardiace în perioada post-partum.<sup>323</sup> Depistarea unei tahicardii ventriculare cu debut recent justifică căutarea unei boli cardiace structurale de fond<sup>324</sup>, deoarece aceasta se asociază cu risc crescut de moarte subită cardiacă pentru mamă (OR 40.89, 95% CI 26.08-64.1; P <0.0001).<sup>318</sup> Bradiaritmii și tulburările de conducere de obicei au evoluție favorabilă în absența unei boli structurale de fond.

### 9.3 Riscul matern și fetal

Pacientele cu TPSV au risc matern și fetal mai crescut, acestea având risc mai mare pentru morbiditate maternă severă, operație cezariană, greutate scăzută la naștere, naștere prematură, stres fetal, anomalii fetale cu OR de 1,54-3,52, față de pacientele fără TPSV.<sup>325</sup> Pacientele cu boli cardiace congenitale au risc mai mare de a deceda în timpul internării pentru naștere decât pacientele fără boli cardiace congenitale (OR 6,7), în aceste cazuri aritmiile fiind cel mai frecvent eveniment cardiovascular.<sup>321</sup> Recomandările pentru nivelul optim de supraveghere a pacienților cu arit-

mii în timpul nașterii sunt sumarizate în "Recomandări pentru gestionarea aritmiilor".

### 9.4 Tahicardiile supraventriculare

Recomandările pentru terminarea imediată a TPSV (tahicardia de reintrare AV nodală și tahicardia AV nodală)<sup>326</sup> sunt prezentate mai jos în secțiunea "Recomandări pentru gestionarea aritmiilor". Administrarea intravenoasă de adenozină este recomandată ca primă alegere medicamentoasă pentru conversia acută a TPSV (vezi tabelul "Recomandări pentru gestionarea aritmiilor").

Pentru prevenirea TPSV, beta-blocantele (cu excepția atenololului) și verapamilul sunt considerate ca terapie de primă linie, cu excepția pacientelor cu sindrom Wolff-Parkinson-White (vezi secțiunea 12).<sup>12,32,327,328</sup> Utilizarea medicației preventive ar trebui să fie luată în considerare în funcție de severitatea simptomelor și a efectelor hemodinamice ale tahicardiei.

Tahicardia atrială focală (TAF) poate fi rezistentă la medicație și poate cauza cardiomiopatie indusă de tahicardie. Adenozina poate ajuta la diagnostic și poate termina TAF în 30% din cazuri. Medicamentele care blochează conducerea atrioventriculară sunt recomandate pentru control de frecvență pe termen lung. Flecainida, propafenona (în absența cardiopatiei ischemice) și sotalolul ar trebui să fie luate în considerare pentru controlul ritmului dacă prima linie de tratament nu a dat rezultate (vezi Tabelul 7).<sup>12</sup>

### 9.5 Fibrilația atrială și flutterul atrial

Cardioversia electrică este recomandată ori de câte ori fibrilația atrială (FA) cauzează instabilitate hemodinamică sau constituie risc considerabil pentru mamă sau făt.<sup>306</sup> Administrarea i.v. de butilidă sau flecainidă se poate lua în considerare pentru întreruperea flutterului atrial și FA la pacientele stabile hemodinamic în absența unei boli cardiace structurale.<sup>12,329</sup> Cardioversia ar trebui să fie în general precedată de anticoagulare (vezi mai jos).<sup>306</sup> Utilizarea betablocantelor i.v. este recomandată pentru controlul de frecvență.

Controlul ritmului trebuie considerat strategia de preferat în timpul sarcinii, medicația de primă linie fiind un beta-blocant i.v.<sup>306</sup> În cazul unei strategii de control de frecvență, un beta-blocant per os este recomandat (vezi Tabelul 7).

Episoadele de flutter atrial nu sunt de obicei bine tolerate de pacientele cu boli cardiace congenitale și cardioversia electrică ar trebui să fie efectuată pentru a restabili ritmul sinusal.<sup>12</sup> Beta-blocantele, medicamentele antiaritmice de clasa I și sotalol trebuie utili-

zate cu prudență dacă funcția ventriculară stângă este afectată (vezi secțiunea 8).

### 9.5.1 Anticoagularea

Aceleași reguli pentru stratificarea riscului de accident vascular cerebral ar trebui să fie utilizate ca și în cazul pacientelor non-gravide.<sup>306</sup> Medicamentele anticoagulante orale non-vitamine K sunt interzise în timpul sarcinii (vezi tabelul Nr. 7.)

### 9.6 Tahicardia ventriculară (TV)

Bolile congenitale aritmogene ar trebui să fie întotdeauna căutate cu teste de diagnostic adecvate în timpul sau după sarcină.<sup>72</sup> CMPP va trebui exclusă în cazul TV cu debut în ultimele 6 săptămâni de sarcină sau la începutul perioadei post-partum.<sup>266</sup> Recomandările pentru terminarea promptă a TV<sup>72</sup> sunt prezentate în continuare în tabelul "Recomandări pentru managementul aritmiilor". Alegerea medicației antiaritmice profilactice se bazează pe evaluarea prezenței bolii cardiace structurale de fond și a funcției ventriculare stângi (vezi tabelul "Recomandări pentru managementul aritmiilor").

Tahicardia ventriculară idiopatică cu origine în tractul de eiecție al ventriculului drept este cel mai frecvent tip de TV și poate necesita tratament profilactic cu un beta-blocant, verapamil sau alte medicamente antiaritmice, respectiv chiar ablație prin cateter în cazul în care tratamentul medicamentos eșuează.

Implantarea ICD este recomandată dacă apare indicație pentru acesta în timpul sarcinii (a se vedea tabelul "Recomandări pentru managementul aritmiilor")<sup>72,330,331</sup> Implantarea ICD la pacientele cu CMPP și TV sau FE scăzută ar trebui să urmeze ghidurile ESC,<sup>72</sup> luând în considerare rata relativ ridicată (50%) de recuperare spontană după naștere. Beta-blocantele neselective trebuie continuate pe parcursul sarcinii și în perioada post-partum (cel puțin 40 de săptămâni după naștere)<sup>323</sup> la pacientele cu sindroame congenitale cu QT lung<sup>332</sup> și la cele cu TV polimorfă catecolaminergică.<sup>72,333</sup> Excepție pot constitui pacientele cu sindrom QT lung congenital fără sincopă sau cu torsada vârfurilor (TdP) în antecedente, pentru care poate fi ales un beta-blocant selectiv. Managementul stopului cardiac în timpul sarcinii este descris în altă parte.<sup>256</sup>

## 9.8 Intervenții

### 9.8.1 Cardioversia electrică

Cardioversia pare sigură în toate fazele sarcinii, acesta nu compromite fluxul sanguin fetal,<sup>336</sup> și riscul de a induce aritmii fetale sau naștere prematură este redus.<sup>337,338</sup> Frecvența cardiacă fetală trebuie controlată de rutină după cardioversie.<sup>339</sup>

### 9.8.2 Ablația prin cateter

Ablația prin cateter trebuie amânată dacă este posibil pentru trimestrul al doilea de sarcină și efectuată într-un centru cu experiență în cartografierea non-fluoroscopică electroanatomică și sisteme de navigație a cateterului.<sup>15,16</sup> Ablația prin cateter se poate considera în perspectiva evitării medicamentelor cu potențial toxic în sarcină în cazul AVNRT rezistentă la tratament, AVRT, TAF, flutter atrial dependent de istmul cavo-tricuspidian, TV benignă din tractul de eiecție a ventriculului drept. (vezi tabelul "Recomandări pentru managementul aritmiilor",<sup>12,15,17</sup> dar nu se recomandă pentru alte tahicardii prin macroreintrare sau fibrilație atrială.<sup>15,17</sup>

### 9.8.3 Cardioverter-defibrilator implantabil și pacemaker

Implantarea ICD trebuie luată în considerare înainte de sarcină la pacientele cu risc înalt pentru moarte subită cardiacă (MSC).<sup>72,340</sup> Tratamentul cu ICD în timpul sarcinii nu cauzează un risc crescut de complicații majore legate de ICD și este recomandat dacă există indicație pentru acesta (vezi tabelul "Recomandări pentru management de aritmii")<sup>330,340</sup> Siguranța utilizării radiațiilor în timpul implantării ICD sunt similare cu cele discutate la ablația prin cateter. ICD subcutanat este limitat de lipsa capacității de stimulare și un risc mai mare de șoc inadecvat, motive care ar putea justifica inactivarea ICD în timpul nașterii.<sup>341,342</sup> Utilizarea cardioverterului portabil în CMPP la pacientele însărcinate este limitată,<sup>343</sup> acesta încă nu a fost testat clinic la paciente gravide. Interogarea ICD și consilierea sunt recomandate de rutină înainte de naștere. Implantarea ICD, de preferință monocameral, poate fi efectuată în condiții de siguranță, mai ales după săptămâna 8-a de sarcină. Orientarea ecocardiografică sau cartografia electroanatomică pot fi de folos.<sup>344</sup>

## 9.9 Recomandări

| Recomandări pentru managementul aritmiilor  |                    |                    |
|---|--------------------|--------------------|
| Recomandări   | Clasa <sup>a</sup> | Nivel <sup>b</sup> |
| <b>Managementul acut al TSV și FA (administrarea intravenoasă a medicației)</b>   |                    |                    |
| Manevrele vagale și în cazul eșecului acestora este recomandată adenozina pentru oprirea TPSV. <sup>12,326,327</sup>  | I                  | C                  |
| Cardioversia electrică imediată este recomandată pentru orice tahicardie cu instabilitate hemodinamică și pentru FA în prezența sindroamelor de preexcitație <sup>12,306,326,336-338</sup>  | I                  | C                  |
| Betablocantele selective se pot lua în considerare pentru conversia acută a TPSV. <sup>12,327</sup>   | IIa                | C                  |
| Ibutilida și flecainida pot fi luate în considerare pentru conversia flutterului atrial și a fibrilației atriale la persoanele stabile, fără boală cardiacă structurală. <sup>12,329</sup>  | IIb                | C                  |
| <b>Managementul pe termen lung a TSV și FA (administrarea per orală a medicației)</b>   |                    |                    |
| Betablocantele selective și verapamilul sunt recomandate pentru prevenția TSV și FA la pacienții fără sindrom de preexcitație pe electrocardiograma de repaus. <sup>12,327</sup>  | I                  | C                  |
| Flecainida și propafenona sunt recomandate pentru prevenția TSV la pacienții cu sindrom WPW. <sup>12</sup>  | I                  | C                  |
| Betablocantele selective sunt recomandate pentru control de frecvență în tahicardiile atriale și în FA. <sup>12</sup>   | I                  | C                  |
| Flecainida, propafenona sau sotalolul se pot lua în considerare pentru prevenirea TSV, tahicardiei atriale, FA, în cazul în care agenții care blochează nodul atrioventricular au eșuat. <sup>12</sup>  | IIa                | C                  |
| Digoxinad și verapamilul pot fi folosite pentru control de frecvență în tahicardia atrială sau FA dacă betablocantele au eșuat.   | IIa                | C                  |
| Ablația prin cateter cu mapping electroanatomic se poate lua în considerare în centre cu experiență în cazul TPSV greu tolerate sau rezistente la tratament. <sup>15-17</sup>   | IIa                | C                  |
| <b>Managementul acut al tahicardiei ventriculare (administrarea intravenoasă a medicației)</b>  |                    |                    |
| Cardioversia electrică imediată este recomandată pentru tahicardia ventriculară susținută stabilă sau instabilă hemodinamică <sup>72,326,336-338</sup>  | I                  | C                  |
| Pentru conversia acută a tahicardiei ventriculare monomorfe susținute, stabilă hemodinamic (ex. TV idiopatică) se va lua în considerare un betablocant, sotalolul, <sup>f</sup> flecainida, <sup>e</sup> procainamida, sau overdriving prin electrostimulare. <sup>72</sup>   | IIa                | C                  |
| <b>Managementul pe termen lung al tahicardiei ventriculare (administrarea per orală a medicației)</b>   |                    |                    |
| Implantarea de ICD (preferabil unicameral), dacă există indicație clinică, este recomandată înainte de sarcină. Dacă indicația apare în timpul sarcinii se recomandă implantarea ICD ghidată ecocardiografic, mai ales în cazul în care fătul are vârsta gestațională peste 8 săptămâni. <sup>72,330,340</sup>  | I                  | C                  |
| Betablocantele sunt recomandate în timpul sarcinii și în perioada post-partum la pacientele cu sindrom QT lung sau tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică <sup>72,323</sup>  | I                  | C                  |
| Betablocantele sau verapamilul, <sup>e</sup> sunt recomandate pentru prevenirea tahicardiei ventriculare idiopatice susținute dacă se asociază cu simptome severe sau instabilitate hemodinamică <sup>72,331</sup>  | I                  | C                  |
| În tahicardia ventriculară idiopatică susținută se pot lua în considerare pentru prevenție sotalolul sau flecainida, dacă celelalte medicamente au eșuat  | IIa                | C                  |
| Ablația prin cateter cu mapping electroanatomic se poate lua în considerare în centre cu experiență în cazul TV susținute, rezistente la tratament sau greu tolerate. <sup>15-17</sup>  | IIb                | C                  |
| <p>FA = fibrilația atrială; ICD = cardioverter-defibrilator implantabil; TPSV = tahicardie paroxistică supraventriculară; TSV = tahicardie supraventriculară; TdP = torsade de pointes; VT = tahicardie ventriculară; WPW = Wolff-Parkinson-White.</p> <p><sup>a</sup> Clasa de recomandare;</p> <p><sup>b</sup> Nivel de evidență;</p> <p><sup>c</sup> Cardioversia în FA și flutter atrial în general va fi precedată de tratament anticoagulant (vezi mai jos);<sup>306</sup></p> <p><sup>d</sup> Medicamentele care blochează conducerea atrioventriculară vor fi evitate în cazul pacienților cu sindrom de preexcitație pe electrocardiograma de repaus sau în fibrilația atrială cu preexcitație;</p> <p><sup>e</sup> Flecainida și propafenona vor fi combinate cu medicamente blocante ale nodului atrioventricular în cazul tahicardiilor atriale, dar se va exclude boala cardiacă structurală, disfuncția sistolică a ventriculului stâng, blocul de ramură;</p> <p><sup>f</sup> Antiaritmicile din clasa III după clasificarea Vaughan Williams nu se vor utiliza la pacienții cu QTc prelungit.</p> |                    |                    |

## 10. HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Hipertensiunea arterială este cea mai frecventă problemă medicală în timpul sarcinii, complicând 5-10% de sarcini în întreaga lume și rămâne o cauză majoră de morbiditate și mortalitate maternă, fetală și neonatală. Aceste femei au un risc mai mare pentru apariția de complicații severe, cum ar fi dezlipirea de placentă, accidente cerebrovasculare, insuficiență de organ și coagulare intravasculară diseminată. Fătul este la risc

de creștere intrauterină întârziată (în 25% din cazurile de preeclampsie), prematuritate (în 27% din cazurile de preeclampsie) și moarte intrauterină (în 4% din cazurile de preeclampsie).<sup>345</sup>

### 10.1 Diagnostic și evaluarea riscului

Trebuie efectuate măsurători repetate, de preferat la două evaluări diferite, la distanțe de<sup>346</sup> minim 15 minute, în special în hipertensiuni severe ( $\geq 160/110$  mmHg conform literaturii obstetricale).<sup>9,347,348</sup>

| <b>Tabel 6. Nivelele de urmărire recomandate în momentul nașterii la femeile cu aritmii</b> |   |                                      |                          |                            |
|---|---|--------------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| <b>Risc pentru aritmii cu alterare hemodinamică la naștere</b>                              |   | <b>Nivelul urmăririi<sup>a</sup></b> | <b>Clasa<sup>b</sup></b> | <b>Nivelul<sup>c</sup></b> |
| Risc scăzut   | TPSV, FiA, TV idiopatică, sindrom QT lung cu risc scăzut, sindrom WPW   | I                                    | I                        | C                          |
| Risc mediu  | TSV instabilă, TV, cele cu defibrilator cardiac, TV și boală structurală de inimă, sindrom Brugada; sindrom QT lung cu risc moderat, TV polimorfă catecolaminergică                                   | 2                                    | I                        | C                          |
| Risc înalt pentru aritmii cu potențial letal  | TV instabilă în boli structurale/congenitale cardiace, TV/torsada vîrfurilor instabilă la pacientele cu sindrom QT lung cu risc înalt, sindrom QT scurt, TV polimorfă catecolaminergică cu risc înalt | 3                                    | I                        | C                          |
| <b>Descrierea măsurilor planificate</b>   |   | <b>Nivelul de urmărire</b>           |                          |                            |
|   |   | <b>Scăzut 1</b>                      | <b>Mediu 2</b>           | <b>Înalt 3</b>             |
| Consult cardiologic   |   | x                                    |                          |                            |
| Consult în centre specializate, de către o echipă multidisciplinară, care include aritmolog |   |                                      | x                        | x                          |
| Modul și locul nașterii conform recomandărilor date de obstetrician                         |   | x                                    | x                        |                            |
| Se recomandă naștere prin cezariană   |   |                                      |                          | x                          |
| Monitorizarea ritmului cardiac (telemetrie, monitorizare externă de ritm)                   |   |                                      | (x)                      | x                          |
| Linie intravenoasă  |   |                                      | x                        | x                          |
| Linie arterială   |   |                                      |                          | x                          |
| Pregătire pentru administrare intravenoasă de adenozină                                     |   |                                      | x                        |                            |
| Pregătire pentru administrare intravenoasă de beta-blocant                                  |   |                                      | x                        | x                          |
| Pregătire pentru administrare intravenoasă de antiaritmice selectate                        |   |                                      |                          | x                          |
| Defibrilator cardiac extern la locul nașterii   |   |                                      | x                        | x                          |
| Naștere în blocul operator de chirurgie toracică  |   |                                      |                          | x                          |
| Pregătire pentru transferul la nevoie într-o unitate de cardiologie intensivă după naștere  |   |                                      |                          | x                          |

Acest tabel a fost elaborat de către o comisie de experți.  
FiA = fibrilație atrială; TPSV = tahicardie paroxistică supraventriculară; TSV = tahicardie supraventriculară, TV = tahicardie ventriculară, WPW = Wolfe-Parkinson-White.

### 10.1.1 Măsurarea tensiunii arteriale

Tensiunea arterială în sarcină trebuie măsurată cu pacienta în poziție șezândă (sau în decubit lateral stâng în timpul nașterii) utilizând un tensiometru cu manșetă de mărime corespunzătoare, folosind faza V al sunetului Korotkoff pentru determinarea tensiunii arteriale diastolice. Este recomandată utilizarea tensiometrelor cu mercur, tensiometrele automate pot subaprecia valorile tensiunii arteriale în preeclapsie. Trebuie folosite doar aparate validate de măsurare a tensiunii arteriale.<sup>349,350</sup>

Hipertensiunea în sarcină, diagnosticată prin monitorizare ambulatorie a tensiunii arteriale (ABPM) este superioară în precizarea evoluției față de cea diagnosticată prin determinarea clasică a tensiunii arteriale.<sup>351,352</sup> Aparatele utilizate pentru monitorizare ambulatorie sunt din punct de vedere tehnic mai precise decât aparatele clasice utilizate în cabinet sau la domiciliu. Prin utilizarea ABPM se pot diagnostica hipertensiunile de halat alb și astfel se poate evita tratamentul inutil. ABPM este utilă în monitorizarea gravidelor hipertensive cu risc crescut și a celor cu nefropatie hipertensivă sau diabetică.

### 10.1.2 Examinări de laborator

Analizele de laborator uzuale, recomandate pentru monitorizarea pacientelor gravide cu hipertensiune arterială includ: sumar urină, hemoleucogramă, hematocrit, enzime hepatice, creatinină serică și acid uric (crescut în cazurile clinice evidente de pre-eclapsie, hiperuricemia la gravidele hipertensive identifică paciente cu risc de complicații materne și fetale).<sup>353</sup>

Proteinuria trebuie efectuată la toate gravidele încă de la începutul sarcinii pentru a identifica eventualele afectări renale preexistente, iar ulterior, în a doua jumătate a gestației, pentru screeningul preeclapsiei. În caz de rezultat de  $\geq 1+$  (utilizând stripuri urinare), trebuie efectuate imediat alte examinări, inclusiv raportul albumină/creatinină (RAC)<sup>354</sup> determinat ușor și rapid din urină. O valoare mai mică de 30 mg/mmol poate exclude proteinuria din sarcină<sup>355</sup>. Un test pozitiv trebuie urmat de determinarea proteinuriei din urina de 24 ore. În caz de proteinurie de peste 2 g/zi este nevoie de monitorizare atentă. Rezultatul proteinuriei din urina pe 24 ore poate fi frecvent inexact,<sup>356</sup> ducând la întârzierea diagnosticului de pre-eclapsie, o valoare de cut-off de 30 mg/mmol al RAC poate fi

utilizat pentru a identifica o proteinurie semnificativă.

Pe lângă analizele de rutină se pot efectua următoarele:

- Ecografia glandelor suprarenale și determinarea metanefrinelor urinare și plasmatică pot fi luate în considerare la femeile gravide cu HTA cu manifestări sugestive pentru feocromocitom.
- Ecografia Doppler a arterelor uterine (efectuată după săptămâna a 20 a gestației) este utilă pentru detectarea pacientelor cu risc crescut la hipertensiune de sarcină, pre-eclampsie și întârziere a creșterii intrauterine.<sup>357</sup>
- Raportul de sFlt și factorul de creștere placentar - PIGF (sFlt:PIGF)  $\leq 38$  poate fi utilizat pentru a exclude apariția pre-eclampsiei în următoarele săptămâni în cazul suspiciunii clinice.<sup>358,359</sup>

## 10.2 Definiția și clasificarea hipertensiunii în sarcină

Definiția hipertensiunii în sarcină se bazează pe măsurarea valorilor tensionale (TAS  $\geq 140$  mmHg sau TAD  $\geq 90$  mmHg)<sup>360-362</sup> și se disting: HTA ușoară (140-159/90-109 mmHg) sau HTA severă ( $\geq 160/\geq 110$  mmHg), în contrast cu clasele utilizate de Ghidul de hipertensiune ESH/ESC.<sup>348</sup>

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

- **Hipertensiunea preexistentă** - descoperită înaintea sarcinii sau în primele 20 de săptămâni de gestație. Hipertensiunea persistă de obicei  $>42$  de zile post-partum, și poate fi asociată cu proteinurie
- **Hipertensiunea gestațională** - apare după săptămâna 20.-a de gestație și dispăre în cele mai multe cazuri în primele 42 de zile post-partum
- **Pre-eclampsia** - hipertensiune gestațională cu proteinurie semnificativă ( $>0,3$  g/24 ore sau RAC  $\geq 30$  mg/mmol) Apare mai frecvent în timpul primei sarcini, în sarcină multiplă, mola hidatiformă, sindromul antifosfolipidic, sau în caz de hipertensiune preexistentă, afecțiuni renale sau diabet zaharat. Este frecvent asociată cu deficit de creștere a fătului cauzată de insuficiență placentară și este o cauză comună de prematuritate. Singurul tratament curativ al pre-eclampsiei este declanșarea nașterii.<sup>363</sup> 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 /

sau valori crescute ale enzimelor hepatice.

- **Hipertensiunea preexistentă cu hipertensiune gestațională suprapusă și cu proteinurie**
- **Hipertensiunea neclasificabilă prenatal** – acest termen este folosit în cazul în care tensiunea arterială este măsurată pentru prima dată după cea de-a 20-a săptămână de gestație și este depistată hipertensiunea. Este necesară reevaluarea după 42 de zile post-partum.

## 10.3 Prevenția hipertensiunii arteriale și a pre-eclampsiei

La femeile cu risc moderat sau crescut al pre-eclampsiei trebuie recomandată aspirina 100-150 mg /zi între săptămânile 12 și 36-37 a gestației.<sup>364,365</sup>

Riscul înalt de preeclampsie include oricare dintre următoarele:

- hipertensiune arterială în cursul sarcinii anterioare
- boală renală cronică
- boală autoimună cum ar fi lupus eritematos sistemic sau sindromul antifosfolipidic
- diabet zaharat tip 1 și 2
- hipertensiune arterială cronică

Riscul moderat de preeclampsie include mai mult de unul din următorii factori de risc:

- prima sarcină
- vârsta peste 40 de ani, o perioadă de peste 10 ani între două sarcini
- BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> la prima vizită
- antecedente familiale de preeclampsie
- sarcini multiple.

Suplimentarea aportului de calciu (1,5-2g/zi per oral) pentru prevenția preeclampsiei este recomandată femeilor cu aport de calciu scăzut sub 600 mg pe zi<sup>366</sup> de la prima vizită la medic.

Vitaminele C și E nu scad riscul preeclampsiei, chiar sunt cauzatoare de o greutate la naștere  $<2,5$  kg și efecte adverse perinatale.<sup>367-370</sup>

## 10.4 Managementul hipertensiunii arteriale în timpul sarcinii

### 10.4.1 Introducere

Managementul HTA gestaționale depinde de valorile TA, de vârsta gestațională și de factorii de risc materni și fetalii asociați.

Majoritatea femeilor cu hipertensiune preexistentă sarcinii și funcție renală normală au HTA ușoară



(140-159/90-109) și risc cardiovascular scăzut. Câteva gravide pot abandona tratamentul medicamentos în prima jumătate a sarcinii din cauza scăderii fiziologice a TA.

Datele bazate pe evidențe privind tratamentul HTA în timpul sarcinii sunt insuficiente. Singurul studiu a fost efectuat cu 40 de ani în urmă cu alfa metildopa privind copiii sănătoși peste 7,5 ani.<sup>371,372</sup>

În termeni de beneficiu al tratamentului, controlul strict vs mai puțin strict al tensiunii în sarcină, în studiul *Control of Hypertension in Pregnancy*, a fost asociat cu hipertensiune maternă mai puțin severă dar nu s-a observat o diferență semnificativă în ceea ce privește riscul efectelor adverse perinatale și în general a complicațiilor maternale.<sup>373</sup> Totuși, o analiză secundară a datelor privind femeile însărcinate cu HTA severă a pus în evidență un risc crescut de complicații materne (preeclampsie, trombocite  $<100 \times 10^9/L$ , creșterea simptomatică a enzimelor hepatice și creșterea duratei spitalizării mamei peste 10 zile) și complicații perinatale (moarte perinatală, terapie intensivă postnatală peste 24 de ore, greutate la naștere cu 10% mai mică, preeclampsia și naștere prematură).<sup>374</sup> În consecință, în prezent nu sunt evidențe privind valorile țintă a TA în timpul sarcinii.<sup>373,375</sup>

#### 10.4.2 *Tratamentul non-farmacologic*

Tratamentul nonfarmacologic a HTA în timpul sarcinii are rol limitat, studiile randomizate bazate pe regim alimentar și stil de viață au avut efecte minime asupra complicațiilor.<sup>376</sup>

Exercițiile fizice pot fi continuate cu grijă și la paciențele obeze cu BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, iar creșterea ponderală nu ar trebui să depășească 6,8 kg în timpul sarcinii.<sup>377</sup>

#### 10.4.3 *Tratamentul farmacologic*

Scopul tratamentului este reducerea riscului maternal și alegerea medicației care nu dăunează fătului.

##### 10.4.3.1 *Tratamentul hipertensiunii arteriale severe*

Nu este acceptată definiția hipertensiunii severe între valorile sistolice de 160-180 mmHg și diastolice  $> 110$  mmHg. Recomandarea actuală consideră TA sistolică  $\geq 170$  mmHg sau diastolică  $\geq 110$  mmHg în cazul femeilor gravide ca și indicație de tratament de urgență sau spitalizare.

Alegerea medicamentului antihipertensiv și calea de administrare depind de data prognozată a nașterii. ACEI, ARBs și inhibitorii direcți ai reninei sunt absolut contraindicați. Tratamentul farmacologic cu labetalol i.v., metildopa p.o. sau nifedipina pot fi inițiate, trata-

mentul cu hidralazină i.v. nu este o alegere adecvată pe termen lung din cauza efectelor adverse comparative cu celalalte medicamente.<sup>378</sup> Totodată hidralazina este acceptată de mulți obstetricieni în cazul controlului neadecvat al TA considerând că efectele adverse sunt acceptabile.<sup>379</sup> Folosirea urapidilului i.v. poate să fie luată în considerare. Nitroprusiatul de sodiu poate fi folosit ca ultimă soluție având în vedere că tratamentul prelungit este asociat cu risc crescut de intoxicație cu cianide a fătului.<sup>51</sup> În cazul preeclampsiei asociate cu edem pulmonar se recomandă nitroglicerina în perfuzie i.v 5  $\mu$ g/min crescând dozele la fiecare 3-5 min până la doza maximă de 100 $\mu$ g/min.

##### 10.4.3.2 *Tratamentul hipertensiunii usoare-moderate*

Deși nu există multe dovezi, Ghidurile Europene<sup>9,348,375</sup> recomandă inițierea tratamentului medicamentos în cazul creșterii tensionale persistente  $>140/90$  mmHg la gravidele cu:

- hipertensiunea gestatională cu sau fără proteinurie
- hipertensiune preexistentă cu hipertensiune arterială gestională suprapusă
- hipertensiunea cu afectare organică subclinică sau simptome apărute în cursul sarcinii.

Metildopa, betablocante (în special Labetololul) și antagoniști de calciu (cel mai utilizat nifedipina) sunt medicamentele recomandate.<sup>380,381</sup> Beta blocantele par a fi mai puțin eficiente decât blocantele de calciu și pot induce bradicardie fetală, reducerea greutății fetale și hipoglicemie; în consecință dozele acestor medicamente trebuie selectate corespunzător, cu evitarea atenololului. Pacientele cu HTA preexistentă trebuie să continue tratamentul antihipertensiv recomandat în afară de IECA și ARBS, respectiv inhibitorii direcți ai reninei, medicamente contraindicate din cauza reacțiilor adverse posibile produse asupra fătului.

Volumul plasmatic este redus în preeclampsie, din această cauză în cazul oliguriei tratamentul diuretic trebuie evitat, însă tratamentul cu doze mici de furosemid poate fi luat în considerare.

Tratamentul intravenos cu sulfat de magneziu este recomandat pentru prevenția preeclampsiei și crizelor convulsive, dar nu trebuie administrat concomitent cu blocante ale canalului de calciu având risc de hipotensiune din cauza sinergismului.<sup>382</sup>

#### 10.5. *Nașterea*

Nașterea este indicată în preeclampsie cu tulburări olfactive sau tulburări de coagulare, respectiv în cazul

femeilor însărcinate peste 37 de săptămâni.

## 10.6 Prognostic după sarcină

### 10.6.1 Tensiunea arterială postpartum

Postpartum hipertensiunea arterială este frecventă în prima săptămână. Metildopa trebuie evitată din cauza riscului de depresie postpartum.<sup>384</sup>

### 10.6.2 Hipertensiunea și lactația

Alăptarea nu scade TA la mamă. Carbegoline mai mult decât Bromocriptina este recomandată pentru supresia lactației. Totodată mai multe evidențe clinice afirmă ca Bromocriptina poate să fie benefică în cardiomiopatia peripartum<sup>264</sup> dar poate să inducă hipertensiune.

Toate medicamentele antihipertensive în cazul femeilor care alăptează sunt excretate în lapte.<sup>385</sup> Majoritatea medicamentelor antihipertensive sunt prezente în concentrații foarte mici, cu excepția propanololului și nifedipinei care au o concentrație similară în laptele matern cu concentrația plasmatică.

### 10.6.3 Riscul recurenței HTA într-o sarcină ulterioară

Riscul apariției HTA în cazul femeilor care au avut HTA cu ocazia primei sarcini este mai mare cu ocazia sarcinii următoare. Cu cât apare mai repede HTA în prima sarcină cu atât riscul de recurență în sarcinile următoare este mai mare.

### 10.6.4 Consecințele cardiovasculare pe termen lung al hipertensiunii gestaționale

Gravidele cu hipertensiune gestațională sau preeclampsie au un risc crescut de a dezvolta ulterior hipertensiune arterială, AVC și cardiopatie ischemică.<sup>386,387</sup>

Modificarea stilului de viață este indicat primordial pentru a preveni complicațiile în următoarele sarcini și pentru a reduce riscul cardiovascular matern în viitor.

În consecință este recomandată vizita anuală la medicul de familie pentru măsurarea TA, respectiv pentru depistarea factorilor de risc metabolici.

### 10.6.5 Tratament de fertilitate

Nu sunt evidențe clare că tratamentul pentru fertilitate ar crește riscul pentru HTA sau preeclampsie.<sup>388</sup>

## 10.7 Recomandări

| Recomandări pentru managementul hipertensiunii arteriale   |                    |                                       |
|--|--------------------|---------------------------------------|
| Recomandări  | Clasa <sup>a</sup> | Nivel <sup>b</sup>                    |
| Doze mici de aspirină 100-150 mg/zi sunt recomandate pentru femeile cu risc moderat sau crescut de preeclampsie între săptămânile 12-36/37. <sup>343,344</sup>   | I                  | A                                     |
| În cazul gravidelor cu HTA gestațională sau cu hipertensiune preexistentă care se suprapune peste hipertensiunea gestațională sau hipertensiune cu afectare subclinică de organe țintă sau simptomatică, inițierea tratamentului este recomandată în caz de TA sistolică >140 mmHg sau diastolică >90 mmHg. <sup>185</sup> În celelalte situații inițierea tratamentului este recomandată la TA sistolică ≥150 mmHg și diastolică ≥95 mmHg. <sup>348,375</sup> | I                  | C                                     |
| TA sistolică ≥170 mmHg sau diastolică ≥110 mmHg la o gravidă este o urgență și se recomandă internare.   | I                  | C                                     |
| Metildopa (B), Labetololul (C) și antagoniștii de calciu (C) sunt recomandați pentru tratamentul hipertensiunii în timpul sarcinii. <sup>51,379,389</sup>  | I                  | B (metildopa)<br>C (labetolol și BCC) |
| În cazul femeilor cu hipertensiune gestațională sau cu preeclampsie medie se recomandă inducerea nașterii în săptămâna 37. <sup>383</sup>  | I                  | B                                     |
| Este recomandată inducerea nașterii în pre-eclampsie asociată cu alte afecțiuni cum ar fi tulburări vizuale respectiv tulburări de coagulare.  | I                  | C                                     |
| În cazul preeclampsiei asociate cu edem pulmonar este recomandată nitroglicerina administrată intravenos. <sup>361</sup>   | I                  | C                                     |
| În hipertensiune severă este recomandat tratamentul intravenos cu Labetolol sau cu Metildopa p.o. sau Nifedipina p.o. <sup>51</sup>  | I                  | C                                     |
| În cazul femeilor obeze se recomandă limitarea creșterii în greutate sub 6,8kg. <sup>377</sup>   | IIa                | C                                     |
| Inhibitorii ACE, ARBS respectiv inhibitori ai reninei nu sunt recomandați. <sup>51,185,361</sup>   | III                | C                                     |

Abrevieri: HTA = hipertensiune arterială, BCC = blocante ale canalelor de calciu, Inhibitorii ACE = inhibitori ai enzimei de conversie, ARBS = antagoniști ai receptorilor de angiotensină.  
<sup>a</sup> Clasa de recomandare;  
<sup>b</sup> Nivel de evidență.

## II. TROMBEMBOLISMUL VENOS ÎN TIMPUL SARCINII ȘI POSTPARTUM

### II.1 Epidemiologie și riscul matern

Trombembolismul venos, cuprinzând embolia pulmonară (EP) și tromboza venoasă profundă (TVP), reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în timpul sarcinii. Sarcina și perioada post-partum sunt asociate cu o incidență crescută de trombembolism venos (TEV), ce apar în aproximativ 0,05-0,20% din toate sarcinile<sup>390-393</sup>, respectiv rata emboliei pulmonare în aproximativ 0,03%.<sup>394,395</sup> Embolia pulmonară reprezintă cea mai frecventă cauză directă de deces matern în Marea Britanie, cu o incidență de 1,26 decese din 100 000 de sarcini și este a cincea cauză de deces matern în celelalte regiuni.<sup>3</sup> Rata fatalității este 3,5%.<sup>396</sup> Riscul TEV este cel mai mare în perioada postpartum cu o rată aproximativă de 0,5%<sup>394,397</sup> și revine la riscul dinaintea sarcinii după șase săptămâni post-partum.<sup>390,394,397</sup> La femeile cu TEV precedent, recurența este 7,6%, respectiv 5,5% în populația cu risc crescut, în ciuda tratamentului cu heparină cu greutate moleculară mică (HGMM).<sup>398,399</sup> Prin urmare, un indice ridicat de suspiciune clinică și un prag scăzut de investigație trebuie menținut la femeile gravide, mai ales la femeile cu risc crescut.

### II.2 Factorii de risc pentru trombembolismul venos asociat sarcinii și stratificarea riscului

Prezența unui factor de risc crește frecvența TEV de la 0,02 la 0,05%.<sup>397,400</sup> Astfel, toate femeile trebuie să fie evaluate în vederea factorilor de risc pentru TEV, înainte sau la începutul sarcinii.<sup>401</sup> Pe baza acestuia, femeile pot fi clasificate în trei categorii: cu risc înalt, intermediar sau scăzut. De prevenție se vor aplica în funcție de acesta.<sup>401</sup> Antecedentele de TEV recurente neprovocate și antecedentele de TEV – neprovocat sau asociat cu estrogeni - sunt considerate factori de risc înalt.

### II.3 Prevenția trombembolismului venos

Studii 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 0-5,5% la pacientele care au primit tratament anticoagulant.<sup>399,402</sup> HGMM a devenit medicamentul de elecție pentru profilaxia și tratamentul TEV la femeile gravide.<sup>13</sup> HGMM determină o pierdere osoasă mai puțin importantă decât heparina nefracționată (HNF) și rata fracturilor osteoporotice este mai scăzută (0,04% paciente gravide tratate cu HGMM).<sup>13</sup> Doza inițială de HGMM admi-

nistrată pentru profilaxia TEV ar trebui să se bazeze pe greutatea corporală (greutatea corporală la prima întâlnire antenatală cu ginecologul, de exemplu 8-10 săptămâni de sarcină), deoarece s-a demonstrat că HGMM administrată în funcție de greutate realizează un nivel profilactic anti-Xa mai eficient.<sup>403</sup> Prin urmare, pacientele cu risc crescut de TEV ar trebui să primească o doză profilactică de 0,5 UI/kg de enoxaparină odată pe zi<sup>403</sup> sau o altă HGMM cu doze echivalente, în conformitate cu practica locală. La femeile cu obezitate morbidă, dozarea bazată pe greutate în loc de dozarea fixă este mai potrivită pentru a obține concentrații adecvate de anti-Xa.<sup>404</sup>

### II.4 Managementul trombembolismului venos acut

#### II.4.1 Embolia pulmonară

##### II.4.1.1 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 relativ frecvent în timpul sarcinii.

##### II.4.1.2 Diagnostic

Regulile de predicție clinică pentru aprecierea probabilității pretest de TEV au fost validate și algoritme diagnostice au fost stabilite pentru paciente în afara sarcinii. Acestea sunt testarea D-dimerilor, ecografia cu compresie, angio-CT pulmonară și scintigrafia de ventilație-perfuzie,<sup>405</sup> însă acestea nu sunt utilizate în cazul gravidelor.<sup>406</sup> Un indice ridicat de suspiciune este important și toate femeile gravide cu semne și simptome sugestive pentru TEV ar trebui supuse testării paraclinice în mod urgent și să primească anticoagulare în doze terapeutice până la stabilirea diagnosticului.

Nivelul D-dimerilor crește în mod normal în fiecare trimestru de sarcină. Într-un studiu, concentrația medie [deviația standard (SD)] a D-dimerilor preconcepțional a fost 0,43 (0,49) mg/L și a crescut în primul, în al doilea și al treilea trimestru de sarcină la 0,58 (SD 0,36), 0,83 (SD 0,46) și 1,16 (SD 0,57) mg/L respective, indicând o creștere relativă de 39% a concentrațiilor D-dimerilor pentru fiecare trimestru comparativ cu precedentul.<sup>407</sup> Astfel, un test pozitiv pentru D-dimeri nu este în mod obligatoriu indicator pentru TEV și teste obiective suplimentare sunt necesare. Un test negativ pentru D-dimeri ajută pentru excluderea TEV în afara sarcinii, deși au fost descrise

concentrații normale a D-dimerilor la femeile gravide cu TEV,<sup>408</sup> așadar, imagistica rămâne testul diagnostic de elecție în sarcină.<sup>409</sup> Momentan, abordarea optimă a diagnosticului în cazul suspiciunii de EP la femeile gravide este incertă.<sup>410</sup> Un scor Wells modificat poate fi util singur sau în combinație cu testarea D-dimerilor pentru a selecta femeile care au nevoie de imagistică, permițând ca celelalte să evite expunerea inutilă la radiații,<sup>411,412</sup> dar aceasta necesită studii suplimentare.

Dacă suspiciunea clinică de TEV rămâne ridicată, ar trebui efectuată ecografia cu compresie și dacă aceasta este pozitivă, atunci tratamentul anticoagulant este indicat. În cazul în care ecografia cu compresie este negativă, investigații suplimentare sunt necesare și trebuie efectuat RMN. La pacientele cu suspiciune de EP la care toate celelalte investigații sunt normale, ar trebui efectuată angiografia CT pulmonară cu doză redusă de radiații.

#### 11.4.1.3 Tratament

**HGMM:** HGMM a devenit medicamentul de elecție pentru tratamentul TEV în timpul sarcinii și post-natal. În suspiciunea clinică de TEV sau EP, HGMM terapeutic ar trebui administrat până la excluderea diagnosticului prin teste obiective.

**Doze:** Doza terapeutică recomandată este calculată în funcție de greutatea corporală la începutul sarcinii (ex. enoxaparina 1mg/kg de două ori pe zi, dalteparina 100UI/kg de două ori pe zi sau tinzaparina 175UI/kg), cu o țintă a valorilor anti-Xa la 4-6 h de 0,6 - 1,2 UI/ml.<sup>413</sup> Monitorizare (vezi *capitolul 12*).

**HNF:** Heparina nefracționată se administrează în mod obișnuit în embolia pulmonară acută masivă. Pentru detalii în management, vezi *capitolul 12*.

**Tromboliza:** Tromboliticele ar trebui administrate doar în cazul pacientelor cu hipotensiune severă sau șoc<sup>405</sup> (vezi *capitolul 12*). Când tromboliza a fost efectuată, nu se administrează doza de încărcare de HNF și se începe cu o perfuzie cu o rată de 18 U/kg/h. După stabilizarea pacientei, HNF poate fi schimbată cu HGMM pe durata restului sarcinii.

**Fondaparina:** Fondaparina (7,5 mg odată pe zi în femeile gravide cu greutate corporală normală) se poate lua în considerare în caz de alergii sau reacție adversă la HGMM.

**Filtre de venă cavă:** Indicațiile pentru filtre de venă cavă sunt similare cu pacientele negravidă. Totuși, este o experiență limitată în utilizarea lor și riscurile asociate cu procedura pot fi crescute.<sup>405,414</sup>

**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 2-3 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.

### 11.4.2 Tromboză venoasă profundă acută

#### 11.4.2.1 Tablou clinic

Mărirea în volum a membrelor inferioare este o descoperire frecventă în timpul sarcinii, care ridică suspiciunea de TVP. Deoarece TVP este localizată peste 85% din cazuri pe partea stângă, din cauza compresiei venei iliace stângi de către artera iliacă stângă și de uterul gravid, mărirea volumului membrului inferior stâng este suspectă. Tromboza venei iliace se poate manifesta prin durere izolată la nivelul fesei, zona inghinală, flanc sau abdomen. Trei variabile clinice: aspectul membrului inferior stâng, o diferență de circumferință >2 cm între cele două gambe și apariția modificărilor în primul trimestru de sarcină, au prezentat o valoare predictiv negativă de 100% (95% CI 95,8-100%) în cazul în care niciuna dintre cele trei variabile nu a fost prezentă și explorarea ecografică a membrelor a fost negativă.<sup>415</sup> Aceste constatări clinice necesită validare în studii prospective.

#### 11.4.2.2 Diagnostic

**D-dimerii:** vezi *capitolul 11.4.1.2*

**Ecografia cu compresie a venelor membrilor inferioare:** Ecografia cu compresie a venelor membrelor inferioare este testul imagistic de elecție pentru diagnosticul TVP în cazul suspiciunii unei TVP în timpul sarcinii, cu sensibilitate și specificitate înaltă pentru TVP proximală, dar mai puțin sensibilă pentru TVP distală și TVP la nivelul bazinului. Evaluări seriate prin ecografie cu compresie în zilele 0, 3 și 7 în sarcină au o mare valoare predictiv negativă 99,5% (95% CI 97-99%).<sup>416</sup> La femeile gravide cu suspiciune de TVP se poate efectua testarea D-dimerilor (vezi mai sus) și ecografie cu compresie. În cazul în care se constată TVP proximală, tratamentul trebuie continuat. Dacă ecografia cu compresie inițial este negativă, se recomandă efectuarea venografiei prin rezonanță magnetică pentru a exclude o TVP pelvină. La femeile gravide

cu suspiciune clinică înaltă cu ecografia cu compresie inițial negativă, ar trebui continuat tratamentul anticoagulant și trebuie repetată ecografia cu compresie în zilele 3 și 7. Dacă suspiciunea clinică inițială este scăzută, se recomandă sistarea tratamentului anticoagulant și efectuarea ecografiei cu compresie repetat în zilele 3 și 7. În cazul în care ecografia rămâne negativă, se va exclude prezența TVP.

#### 11.4.2.3 Tratament

În TVP acută, ar trebui administrate HGMM în doze terapeutice, ajustate în funcție de greutate corporală, de două ori pe zi (vezi tratamentul EP).

### 11.5 Recomandări

#### 11.5.1 Managementul nașterii

La femeile cu HGMM în doze terapeutice, nașterea ar trebui planificată în jur de săptămâna 39, pentru prevenirea riscului de travaliu spontan sub tratament anticoagulant complet, întrucât sulfatul de protamina antagonizează doar parțial efectul HGMM.

La femeile cu risc înalt sub tratament cu HGMM, HGMM ar trebui schimbată cu HNF cu cel puțin 36 de ore înainte de naștere și sistată cu 4-6 ore înainte

de nașterea anticipată. Un aPTT normalizat ar trebui să ghideze utilizarea anesteziei regionale.

La femeile gravide cu risc scăzut și cu HGMM în doze terapeutice sau la femeile cu risc crescut și cu doze profilactice înalte, presupunând o schemă de două ori pe zi, doza de HGMM de seară ar trebui să fie omisă și inducerea nașterii sau cezariana se efectuează în dimineața următoare, cu anestezie regională, care începe la peste 24 de ore după ultima doză de HGMM și dacă nu a fost administrat alt medicament care afectează coagularea.

Anticoagularea terapeutică se asociază cu un risc înalt de hemoragie post-partum, astfel în al treilea stadiu al travaliului ar trebui administrată întotdeauna cu doze modificate de oxitocină. Recent, a fost analizat efectul de suplimentare de 2 UI oxitocină în timp de 5 minute la un tratament standard a unei perfuzii cu doză scăzută timp de 4 ore [10 U de oxitocină în 500 mL de ser fiziologic administrată i.v. la 36 mL/h timp de 4 ore (12 mU/min)]. Adăugarea a 2 UI de oxitocină nu a fost asociată cu nici o modificare importantă a parametrilor cardiovasculari, dar cu un volum de sânge pierdut semnificativ mai mic.<sup>105</sup> Se recomandă utilizarea acestui regim.

| Recomandări pentru prevenția și tratamentul tromboembolismului venos în timpul sarcinii și postnatal  |                    |                    |
|---|--------------------|--------------------|
| Recomandări   | Clasă <sup>a</sup> | Nivel <sup>b</sup> |
| Se recomandă utilizarea HGMM pentru prevenția și tratamentul TEV la femeile gravide. <sup>13</sup>  | I                  | B                  |
| În cazul pacientelor cu risc crescut se recomandă administrarea de HGMM în doze profilactice ajustate în funcție de greutate corporală (ex. enoxaparina 0.5 mg/kg odată pe zi). <sup>13</sup>   | I                  | B                  |
| Se recomandă evaluarea factorilor de risc pentru TEV înainte de sarcină sau la începutul sarcinii la toate femeile. <sup>417</sup>  | I                  | C                  |
| Se recomandă ca doza terapeutică de HGMM să fie ajustată în funcție de greutatea corporală. <sup>14</sup>   | I                  | C                  |
| Utilizarea tromboliticilor la pacientele cu embolia pulmonară sunt recomandate doar în caz de hipotensiune severă sau șoc. <sup>21</sup>  | I                  | C                  |
| În cazul pacientelor cu risc crescut se recomandă schimbarea HGMM la HNF cel puțin cu 36 de ore înainte de naștere și oprirea perfuziei cu HNF cu 4-6 de ore înainte de nașterea anticipată. aPTT trebuie să fie normalizat înainte de anestezia regională. <sup>22</sup> | I                  | C                  |
| În cazul pacientelor cu risc scăzut cu HGMM terapeutică, se recomandă inducerea sarcinii sau operația cezariană să fie efectuată la 24 de ore după ultima doză de HGMM. <sup>22</sup>   | I                  | C                  |
| La femeile cu fertilizare in vitro complicată cu SHSO, se recomandă tromboprofilaxie cu HGMM în timpul primului trimestru. <sup>418</sup>   | I                  | C                  |
| La femeile cu anticoagulare prenatală, ar trebui considerată administrarea activă a oxitocinei în al treilea stadiu al travaliului. <sup>105</sup>  | Ila                | C                  |
| Dacă ecografia cu compresie este negativă, ar trebui luată în considerare venografia prin rezonanță magnetică pentru a diagnostica tromboza pelvină, înainte de a utiliza angio-CT pulmonară sau scintigrafia de ventilație-perfuzie. <sup>18</sup>                       | Ila                | C                  |
| În cazul pacientelor cu HGMM în doze terapeutice, ar trebui luată în considerare planificarea nașterii în jur de săptămâna 39, pentru evitarea riscului de travaliu spontan sub anticoagulare completă (HGMM este doar parțial antagonizat cu protamina). <sup>419</sup>  | Ila                | C                  |
| Noile anticoagulante orale nu sunt recomandate în sarcină. <sup>420</sup>   | III                | C                  |

aPTT = timpul parțial de tromboplastină activată; HGMM = heparină cu greutate moleculară mică; SHSO = sindrom de hiperstimulare ovariană; HNF = heparină nefracționată; TEV = tromboembolism venos;  
<sup>a</sup> Clasa de recomandare;  
<sup>b</sup> Nivel de evidență.

## 12. TERAPIA MEDICAMENTOASĂ ÎN TIMPUL SARCINII ȘI ALĂPTĂRII

### 12.1 Principii generale

Acest capitol rezumă toate medicamentele ce pot fi folosite și posibilitatea utilizării lor în timpul sarcinii și alăptării. Momentan nu există recomandări unanime pentru tratamentul femeilor gravide. În această secțiune se va face referire și la momentul inițierii tratamentului și selectarea medicației. Se recomandă consultarea informațiilor privind medicamentele utilizate în sarcină și lactație pe bază de date specifice (pentru bazele de date pe internet vezi *capitolul 12.3*). Având în vedere că tratamentul medicamentos în timpul sarcinii afectează atât mama cât și fătul, trebuie ales tratamentul optim pentru amândoi. În cazul în care tratamentul medicamentos este necesar, 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 întrerupte mamei. Trebuie cântărit raportul risc/beneficiu al terapiei.

#### 12.1.1 Farmacocinetica în timpul sarcinii

În timpul sarcinii apar modificări fiziologice profunde, care pot schimba absorbția, distribuția, metabolismul și secreția medicamentelor.<sup>36</sup> Următoarea listă oferă un rezumat al acestor modificări:

Sistemul cardiovascular, plămânii și sângele:

- creșterea volumului plasmatic, debitului cardiac, volumului de bătaie și a frecvenței cardiace
- scăderea concentrației serice a albuminei și a presiunii osmotice coloidale a sângelui
- creșterea factorilor de coagulare și a fibrinogenului
- comprimarea venei cave inferioare de uterul gravid
- creșterea volumului curent și volumului ventilator/minut.

Ficatul, stomacul și intestinele:

- modificări ale enzimelor hepatice oxidative, cum ar fi activitatea crescută a enzimelor citocromul P450, de exemplu CYP2D6 și CYP3A4 provoacă greață și vărsături
- întârzierea golirii gastrice
- prelungirea timpului de tranzit intestinal
- reflux gastrointestinal.

Rinichii:

- creșterea perfuziei renale și a ratei de filtrare glomerulară.

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

#### 12.1.2 Clase de medicamente în timpul sarcinii

##### 12.1.2.1 Anticoagulante

Antivitaminele K și HGMM au avantaje și dezavantaje în timpul sarcinii, care sunt de asemenea discutate în secțiunile referitoare la indicații specifice. Cu toate acestea, comparația dintre studii este îngreunată datorită diferențelor de raportare și concluziile privind siguranța dozei mici de AVK (warfarină <5 mg pe zi) în literatura curentă sunt controversate.<sup>5,196,217,219,223,227</sup> AVK traversează placenta și utilizarea lor în primul trimestru poate determina embriopatie (defectele membrelor și hipoplazie nazală) în 0,6-10% din cazuri.<sup>216,218,219,228</sup> Înlocuirea AVK cu HNF sau cu HGMM în săptămânile 6-12 aproape elimină riscul de embriopatie. Există dovezi că riscul de embriopatie cu AVK este, de asemenea, dependent de doză. Riscul a fost 0,45-0,9% în sarcinile cu doze mici de warfarină, conform a două recenzii sistematice recente.<sup>217,219</sup> Pe lângă riscul de embriopatie limitat la primul trimestru, există risc de fetopatie de 0,7-2% (de exemplu anomalii oculare și ale sistemului nervos central și hemoragie intracraniană) când AVK sunt utilizate în al doilea și al treilea trimestru.<sup>216,219,223,228-230</sup> Fetopatia a fost descrisă, de asemenea, în legătură cu HNF, dar nu cu HGMM în perioada sarcinii.<sup>219,223</sup> Nașterea pe cale naturală, în timp ce mama este sub tratament cu AVK este contraindicată, din cauza riscului de hemoragie intracraniană fetală.<sup>228</sup> Complicațiile hemoragice la mamă apar în toate regimurile.<sup>219</sup>

Eficacitatea și siguranța mai multor preparate de HGMM a fost demonstrată într-o recenzie ce cuprinde 2777 de femei gravide, tratate pentru TEV sau EP. Riscul de TEV recurent cu doze terapeutice de HGMM a fost 1,15%. Rata de sângerare majoră observată a fost 1,98%. Trombocitopenia indusă de heparină este semnificativ mai mică cu HGMM decât cu HNF, la fel și osteoporoza indusă de heparină (0,04%).<sup>13</sup> În suspiciunea clinică de TEV sau EP, HGMM terapeutică ar trebui administrată până la excluderea diagnosticului prin teste obiective.

Monitorizarea este importantă la pacientele cu valvă mecanică tratate cu HGMM (vezi *capitolul 6*), dar

dovezile sunt mai puțin evidente la pacientele cu TEV. Având în vedere necesitatea de a crește dozele pe măsură ce sarcina progresează pentru a menține nivelul terapeutic de anti-Xa (ținta: 07-1,2 U/mL),<sup>224,421</sup> 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 profilactice.<sup>396</sup> Ca și în cazul utilizării de HGMM la femeile cu valve mecanice, utilizarea HGMM cu determinarea nivelelor de anti-Xa și ajustarea frecvenței dozelor poate fi necesară pentru a obține o anticoagulare adecvată.<sup>225</sup>

HNF, de asemenea, nu traversează placentă, dar este asociată cu apariția mai frecventă a trombocitopeniei (nivelul trombocitelor ar trebui măsurat la fiecare 2-3 zile), osteoporozei și a necesității de doze mai frecvente atunci când se administrează subcutanat comparativ cu HGMM. În general, HNF este utilizată în tratamentul acut al emboliilor pulmonare masive. Este, de asemenea, utilizată în perioada de naștere, dacă menținerea anticoagulării este esențială și atunci când capacitatea de a anula urgent anticoagularea cu protamină este avantajoasă. În această situație, 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 4-6 h înainte de naștere și reluată la 6 ore după, în cazul în care nu există complicații hemoragice.

#### 12.1.2.2 Trombolitice

Tromboliticele sunt considerate a fi relativ contraindicate în timpul sarcinii și în peripartum și ar trebui administrate doar în cazul pacientelor cu risc crescut cu hipotensiune severă sau șoc.<sup>405</sup> Riscul de sângerare, mai ales la nivelul tractului genital este de aproximativ 8%.<sup>422</sup> Au fost raportate aproximativ 200 de paciente la care s-a utilizat cel mai frecvent streptokinază și, mai recent, activator tisular recombinant al plasminogenului (alteplaza). Nici unul dintre aceste trombolitice nu traversează bariera placentară în cantități semnificative. Au fost raportate un procent de 6% de pierderi fetale și 6% de nașteri înainte de termen.<sup>414</sup> 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 și ajustat cu atenție în funcție de nivelul aPTT. După stabilizarea pacientei, HNF poate fi schimbată cu HGMM pe restul perioadei de sarcinii.

#### 12.1.2.3 Factorul Xa și inhibitorii trombinei

Nu sunt disponibile studii adecvate, bine controlate la femeile gravide.

Fondaparina inhibă în mod indirect activitatea factorului Xa prin legarea ATIII. Există câteva studii observaționale privind utilizarea fondaparinei în sarcină, cel mai mare cu rezultate bune raportate, la 65 de sarcini la care s-a administrat fondaparina.<sup>423</sup> Utilizarea ei se poate lua în considerare dacă există o reacție alergică sau reacție adversă la HGMM. Un studiu a demonstrat traversarea transplacentară minoră a fondaparinei<sup>424</sup> și necesită mai mult efort pentru evaluarea riscului de anomalii congenitale.

Rivaroxabanul, inhibitor direct al factorului Xa, traversează bariera placentară, astfel nu este recomandat în sarcină. O recenzie sistematică cu 137 de sarcini cu date privind rezultatul sarcinii a demonstrat o rată de avort spontană de 23% (n=31), întreruperi electivă la 29% (n=39) cazuri și embriopatie posibilă la 2,2% (n=3) cazuri.<sup>425</sup>

Cele mai multe cazuri au fost legate de rivaroxaban și în majoritatea sarcinilor utilizarea a fost limitată la primul trimestru. Rivaroxaban nu este recomandat în prezent la femeile gravide. Alți inhibitori direcți ai factorului Xa - cum ar fi apixaban, edoxaban și dabigatran inhibitorul direct oral al trombinei - nu ar trebui administrați la pacientele gravide.

#### 12.1.2.4 Blocantele beta adrenergice

Blocantele beta adrenergice se pot folosi cu siguranță în sarcină, dar folosirea lor se poate asocia cu o rată crescută de întârziere a creșterii fetale și cu hipoglicemie. Sunt preferate blocantele  $\beta$ 1 selective,<sup>426</sup> excepție în TdP (vezi *capitolul 9*), care afectează mai puțin contracția uterină și vasodilatația periferică și au o rată mai scăzută în întârzierea creșterii fetale.<sup>427</sup> De exemplu, se poate folosi metoprolol și bisoprolol. Betablocantele neselective, de exemplu atenolol, au fost asociate cu o rată mai mare de retard de creștere fetală.<sup>427,428</sup> Printre blocante alfa și beta, labetalolul este medicamentul de prima alegere în tratamentul hipertensiunii arteriale în sarcină<sup>380,381</sup> și carvedilolul, care este folosit în tratamentul insuficienței cardiace (IC), medicament care nu a fost asociat cu retard de creștere fetală, într-un studiu publicat recent pe un lot mic de 13 paciente.<sup>427</sup>

#### 12.1.2.5 Inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron:

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocanții receptorilor de angiotensină II (BRA), ARNI (sacubitril/valsartan-inhibitor de neprilizină și blocant de receptor de angiotensina II), antagoniștii de aldosteron.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocanții receptorilor de angiotensină II sunt teratogeni și sunt contraindicați în sarcină.<sup>36</sup> În urma folosirii acestor medicamente au fost descrise displazie renală și tubulară, insuficiență renală, oligohidramnios, retard în creștere, tulburări în osificarea craniului, hipoplazie de plămâni, crampe, articulații mari, anemie și moarte fetală intrauterină. Într-o recenzie sistematică, 48% din 118 fetești expuși la IECA și 87% din fetești expuși la BRA au avut complicații legate de utilizarea acestor medicamente.<sup>36</sup> Aceste recomandări și date sunt valabile și în cazul ARNI (sacubitril-valsartan), deoarece aceștia conțin BRA.

Spironolactona nu este recomandată în timpul sarcinii.<sup>36</sup> Eplerenona la doze mari administrate la iepuri a fost asociată cu avorturi spontane și ar trebui utilizată în timpul sarcinii doar dacă este absolut necesar.

#### 12.1.2.6 Blocanții canalelor de calciu

Blocanții canalelor de calciu nu par să fie asociați cu o incidență crescută a anomaliilor congenitale la om.<sup>36</sup> Într-un studiu cu 721 de gravide tratate cu BCC în timpul trimestrului trei de sarcină, a fost raportat un risc crescut (risc relativ 3,6, 95% CI 1,3-10,4) de convulsii neonatale.<sup>36,429</sup> Diltiazemul este teratogen la animale. Există date limitate la om utilizarea lui fiind recomandată în timpul sarcinii doar dacă beneficiul justifică riscul potențial pentru fetus.<sup>36</sup> Verapamilul este considerat a fi destul de sigur în timpul sarcinii și este recomandat ca medicament de linia a doua pentru controlul de frecvență în fibrilația atrială și pentru tratamentul TV idiopatice susținute la gravide.<sup>36</sup>

#### 12.1.2.7 Statinele

Statinele nu ar trebui prescrise în timpul sarcinii sau alăptării pentru tratamentul hiperlipidemie, deoarece inofensivitatea lor nu este dovedită. Într-o recenzie publicată în 2012 nu s-a constatat nici o evidență a teratogenității statinelor dar, datorită unui eșantion mic, nu s-a putut exclude un efect dăunător.<sup>36,430</sup> Într-un studiu prospectiv caz-control de 249 de fetești expuși la statine, rata defectelor la naștere nu diferă semnificativ față de grupul placebo.<sup>36,431</sup>

## 12.2 Clasificarea US Food and Drug Administration

Pe 30 iunie 2015, US Food and Drug Administration (FDA) a schimbat sistemul de clasificare utilizat anterior pentru consilierea femeilor însărcinate și a leznelor care necesită tratament medicamentos. Categoriile anterioare de la A la X au fost înlocuite cu Reguli de Etichetare pentru Sarcină și Lactație (*Pregnancy and Lactation Labelling Rule – PLLR*), care oferă

o descriere în rezumat a riscului și informații detaliate cu privire la datele experimentale și clinice. PLLR se aplică imediat pentru prescrierea medicației aprobate după 30 iunie 2015, iar categoriile FDA anterioare au fost retrase pentru toate celelalte medicații până la data de 29 iunie 2018. Cu toate acestea, categoriile FDA anterioare vor mai fi prezente în literatură pentru o perioadă mai lungă de timp, de aceea Tabelul 7 oferă informații în ambele sisteme. Pentru informații detaliate actualizate asupra medicamentelor utilizate în cursul sarcinii și lactației, sunteți rugat să consultați versiunea web Date Suplimentare (Supplementary Data/Web). Informații în detaliu pot fi de asemenea găsite pe [www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/), [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov), <http://www.embryotox.de> sau prospectele oferite de producători.

Clasificarea anterioară cuprindea categoriile de la A (cea mai sigură) la X (pericol cunoscut: nu utilizați!). Pentru medicamentele folosite în cursul sarcinii și lactației au fost folosite următoarele categorii, așa cum se subliniază în Ghidurile din 2011.

**Categoria A:** studii adecvate și bine controlate nu au demonstrat risc fetal în primul trimestru (și nu este evidență de risc în trimestrele următoare).

**Categoria B:** fie studiile de reproducere pe animale nu au demonstrat risc fetal dar nu sunt studii controlate la femeile gravide, fie studiile de reproducere pe animale au arătat un efect advers care nu a fost confirmat în studiile controlate la femei.

**Categoria C:** fie studiile pe animale au evidențiat efecte adverse asupra feteștii și nu sunt studii controlate la femei, fie studiile la femei și animale nu sunt disponibile. Medicamentele ar trebui administrate numai dacă beneficiile potențiale justifică riscul potențial asupra feteștii.

**Categoria D:** există evidență de risc fetal uman, dar beneficiile utilizării la femeia gravidă pot fi acceptabile în pofida riscului (ex. tratamentul condițiilor amenințătoare de viață).

**Categoria X:** studii pe animale și oameni au demonstrat anomalii fetale, există evidență de risc fetal bazată pe experiența umană sau ambele, iar riscul utilizării medicamentelor la femeile gravide depășește clar orice beneficiu posibil. Medicamentul este contraindicat la femei care sunt sau pot deveni gravide.

## 12.3 Baze de date pe internet

Autorii bazei de date [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de) ai Centruului de Farmacovigilență și Control pentru Toxicologie Embrionară de la Institutul Berlinez pentru Probleme Centrale de Sănătate (Pharmakovigilanz- und Bera-



tungszentrum für Embryonaltoxicologie of the Ber-  
linder Betrieb für Zentrale Gesundheitliche Aufgabe)  
își fundamentează recomandările pe o combinație de  
surse științifice, opinia experților bazată în principal  
pe date observaționale și experiențe personale ale fe-  
meilor în cursul sarcinii și alăptării.

Baza de date engleză [www.safefetus.com](http://www.safefetus.com) este pre-  
zentată de o manieră similară cu baza de date germa-  
nă.

## 12.4 Industria farmaceutică

Instrucțiunile fabricanților se bazează în principal pe  
faptul că medicamentele nu sunt suficient testate în  
cursul sarcinii și alăptării. Din acest motiv, ca și din  
motive legale, medicamentele sunt frecvent conside-  
rate ca fiind interzise în sarcină și alăptare.

## 12.5 Recomandări

| Recomandări  | Clasa <sup>a</sup> | Nivel <sup>b</sup> |
|--|--------------------|--------------------|
| Înainte de inițierea tratamentului farmacologic în sarcină se recomandă verificarea Tabelului 7 pentru date de siguranță clinică.  | I                  | C                  |
| În absența datelor de siguranță clinică, se recomandă verificarea tabelului electronic al medicamentelor ( <a href="http://www.safefetus.com">www.safefetus.com</a> ) pentru date de siguranță preclinică.                                   | I                  | C                  |
| În absența datelor adecvate de siguranță umană, procesul de decizie trebuie fundamentat pe profilele individuale de eficiență și siguranță a medicamentului și pe datele existente la animale, iar decizia va fi luată împreună cu pacienta. | I                  | C                  |
| Procesul de decizie bazat pe categoriile anterioare ale FDA nu mai este recomandat. <sup>11</sup>  | III                | C                  |

FDA = US Food and Drug Administration.  
<sup>a</sup> Clasa de recomandare;  
<sup>b</sup> Nivel de evidență.

| Tabel 7. Date despre medicamente și siguranța lor |  |                         |                     |  |  |
|---|--|-------------------------|---------------------|--|--|
| Medicament  | Clasificare (Vaughan Williams pentru medicamentele antiaritmice) | Categoria FDA anteroară | Placenta permeabilă | Transfer în laptele matern (doza fetală)         | Date de siguranță preclinică/clinică   |
| Abciximab   | Anticorp monoclonal cu efecte antiplachetare                     | C                       | Necunoscut          | Necunoscut                                       | Studii umane inadecvate<br>• utilizați numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial<br>Date pe animale:<br>• absența studiilor de reproducere pe animale   |
| Inhibitori ECA <sup>a</sup>                       | Inhibitori ECA   | D                       | Da                  | Dab (maxim 1,6%)                                 | Contraindicații<br>• displazie renală sau tubulară, oligohidramnios, retard de creștere, tulburări de osificare a craniului, hipoplazie pulmonară, contracturi, articulații largi, anemie, moarte fetală intrauterină  |
| Acenocumarol                                      | Antagonist de vitamină K   | D                       | Da                  | Da (fără efecte adverse raportate)               | Embriopatie (predominant în primul trimestru), sângerare (vezi discuții în secțiunea 5)  |
| Acid acetilsalicilic (doza mică)                  | Antiplachetar  | B                       | Da                  | Bine tolerat                                     | Fără efecte teratogene<br>• experiența clinică este insuficientă în privința utilizării dozelor între 100-500 mg/zi  |
| Adenozinac  | Antiarrimic  | C                       | Nu                  | Nu   | Nu sunt raportate efecte adverse fetale (date umane limitate)  |
| Alirocumab  | Hipolipemiant (anticorp monoclonal)                              | -                       | Da                  | Necunoscut                                       | Fără date umane: nerecomandat<br>Date pe animale:<br>• fără efecte adverse asupra creșterii sau dezvoltării fetale la șobolani și maimuțe<br>• toxicitate maternă la șobolani<br>• răspuns secundar mai slab la provocarea antigenică la descendenții maimuțelor   |
| Aliskiren   | Inhibitor de renină  | D                       | Necunoscut          | Da (secretat în laptele șoarecilor)              | Fără utilizare în primul trimestru; contraindicat în trimestrele doi și trei vezi alți inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron<br>Date pe animale:<br>• fără evidență de toxicitate sau teratogenitate embriofetală la doze ≤600 mg/kg/zi la șobolani sau 100 mg/kg/zi la iepuri<br>• nu au fost afectate fertilitatea, dezvoltarea prenatală și postnatală la șobolani la doze ≤250 mg/kg/zi. Dozele la șobolani și iepuri au arătat expuneri sistemice de 1-4 x și de 5 x DMRO |
| Ambrisentan                                       | Antagonist al receptorului de endotelină                         | X                       | Necunoscut          | Necunoscut (contraindicație în cursul alăptării) | Contraindicate<br>• fără date umane<br>Date pe animale:<br>• Teratogenic la șobolani (≥15 mg/kg/zi) și iepuri (≥7 mg/kg/zi). La ambele specii, anomalii ale maxilarului inferior, palatului dur/moale, malformații cardiace și vasculare, anomalii ale timusului și tiroidei, osificarea osului basifenoïd, deplasarea arterei ombilicale  |
| Amilorid  | Diuretic (economisitor de potasiu)                               | B                       | Da                  | Da (secretat în laptele șobolanilor)             | Date umane inadecvate<br>Date pe animale:<br>• fără efecte nocive în studii de teratogenitate la iepuri (20 x DRO) și șoareci (25 x DRO)<br>• fără afectarea fertilității la șobolani (20 x DRO)<br>• diminuarea creșterii și a supraviețuirii la puii șobolanilor (5 x sau peste DRO)   |

| <b>Continuare</b>   |                                      |   |   |            |  |   |
|---|--------------------------------------|---|---|------------|--|---|
|   | Antiaritmice (Clasa III)             | D | Da  | Da         | Da   | Insuficiență tiroidiană (9%), hipertiroidism, gușă, bradicardie, retard de creștere, naștere prematură  |
| Amiodaronă  |                                      | D | Necunoscut  | Necunoscut | Necunoscut   | Contraindicații:<br>• displazie renală/tubulară, oligohidramnios, retard de creștere, tulburări de osificare ale craniului, hipoplazie pulmonară, contracturi, articulații largi, anemie, deces fetal intrauterin   |
| ARB (sartani)   | ARB                                  | D | Necunoscut  | Necunoscut | Necunoscut   | Fără efecte adverse fetale raportate  |
| Penicilină, ampicilină, amoxicilină, eritromicină, mezlocilină, cefalosporine | Antibiotic                           | B | Da  | Da         | Da   | Date limitate   |
| Vancomicină, imipenem, rifampicina, teicoplanin                               | Antibiotic                           | C | Necunoscut  | Necunoscut | Necunoscut   | Risc fetal; utilizați numai când beneficiul depășește riscul  |
| Aminoglicozide, chinolone, tetraciline  | Antibiotic                           | D | Necunoscut  | Necunoscut | Necunoscut   | Fără date umane: nerecomandat   |
| Apixaban  | Anticoagulant                        | - | Pasaj trans-placentar în studii ex vivo de transfer placentar | Da         | Secreție extensivă în laptele de șobolan cu medicamentul inițial ca și componentă majoră | Date pe animale:<br>• fără toxicitate reproductivă directă/indirectă în studii pe animale<br>• fără malformații fetale la rozătoare<br>• incidență crescută a sângerării materne la rozătoare   |
| Atenolol  | Betablocant (Clasa II)               | D | Da  | Da         | Da   | Hypospadias (primul trimestru), defecte de naștere, greutate mică la naștere, bradicardie și hipoglicemie la făt (trimestrul doi și trei)   |
| Beraprost   | Analog de prostaciclina              | - | Necunoscut  | Necunoscut | Necunoscut   | Fără date umane<br>Date pe animale:<br>• fără efecte letale sau teratogene la șobolani (<2.0 mg/kg/zi) sau la iepuri (<1 mg/kg/zi)  |
| Bendroflumethiazide   | Diuretic (iazidic)                   | C | Da  | Da         | Da   | Date umane inadecvate   |
| Bisoprolol  | Betablocant (Clasa II)               | C | Da  | Da         | Da   | Bradicardie și hipoglicemie fetală  |
| Bosentan  | Antagonist de receptor de endotelină | X | Necunoscut  | Necunoscut | Necunoscut   | Contraindicat:<br>• fără date umane<br>Date pe animale:<br>• teratogenic la șobolani (≥60 mg/kg/zi; 2 x DMRO), malformații ale capului, gurii, feței și marilor vase de sânge; nou-născuți morți și mortalitate la pui (60/300 mg/kg/zi; 2 x și 10 x DMRO)<br>• fără defecte de naștere la iepuri (<1500 mg/kg/zi)                                      |
| Bumetanide  | Diuretic (de ansă)                   | C | Necunoscut  | Necunoscut | Necunoscut   | Date umane inadecvate<br>Date pe animale:<br>• la rozătoare, fără teratogenitate în administrare orală<br>• fără efecte teratogene în administrare i.v. (șobolani/șoareci: 140 x DMRO)<br>• moderat retard de creștere și incidență crescută a osificării întârziate a sternelor la șobolani (la 3400 x DMRO per os, neobservate la 1000 x DMRO per os) |

| <b>Continuare</b>         |   |   |  |   |   |
|---------------------------|---|---|--|---|---|
| Categorii                 | Antiplachetar                             | C | Necunoscut   | Necunoscut  | Necunoscut  |
| Cangrelor                 |   | C |  |   | Fără date umane.<br>Date pe animale:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>fără malformații la șobolani sau șoareci, fără teratogenitate</li> <li>retard de creștere fetală la șobolani (la 5 x mai puțin decât DMRO)</li> <li>incidență crescută a avortului și a pierderilor intrauterine și retard de creștere fetală la șobolani (12 x DMRO)</li> </ul>   |
| Carvedilol                | Alfa/beta-blocant                         | C | Da (date de la șobolani; fără date umane disponibile)        | Da (date la șobolani, fără date umane)<br>(mortalitate crescută la 1 săptămână postpartum la nou-născuții din șobolani tratați cu $\geq 10 \times$ DMRO în ultimul trimestru până în ziua 22 de lactație) | Fără date umane adecvate.<br><ul style="list-style-type: none"> <li>bradicardie și hipoglicemie la făt</li> <li>utilizați numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial</li> </ul> Date pe animale:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>pierdere crescută postimplantare, scăderea greutateii fetale și întârzierea dezvoltării scheletului la șobolani (50 x DMRO). Fără dezvoltarea toxicității la șobolani la 10 x DMRO</li> <li>pierdere crescută postimplantare la iepuri (25 x DMRO). Fără dezvoltarea toxicității la iepuri la 5 x DMRO</li> </ul>      |
| Clopidogrel               | Antiplachetar                             | B | Necunoscut   | Da (secretat în laptele de șobolan)   | Fără date umane adecvate<br>Date pe animale:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>fără afectarea fertilității sau fetotoxicitate la șobolani (65 x DMRO) și iepuri (78 x DMRO)</li> </ul>  |
| Colestipol, colestiramină | Hipolipemiant                             | C | Necunoscut   | Da (scade vitaminele liposolubile)  | Poate perturba absorbția vitaminelor liposolubile, ex. vitamina K → sângerare cerebrală (neonatală)   |
| Dabigatran                | Anticoagulant                             | - | Pasaj transplacentar în studii ex vivo de transfer placentar | Necunoscut  | Fără date umane<br><ul style="list-style-type: none"> <li>utilizare nerecomandată în cursul sarcinii decât dacă este neapărat necesar</li> </ul> Date pe animale:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>scădere în implantări/creștere a pierderilor pre-implantare (expunere plasmatică de cinci ori mai mare comparativ cu pacienții)</li> <li>scădere a greutateii fetale și a viabilității embrionfetale la rozătoare (expunere plasmatică de 5-10 ori mai mare comparativ cu pacienții)</li> <li>creșterea sângerării materne (vaginală/uterină) la rozătoare</li> </ul> |
| Danaparoid                | Anticoagulant                             | B | Nu   | Nu  | Date umane limitate<br>Date pe animale:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>fără afectarea fertilității sau fetotoxicitate la șobolani (8,7 x DRO) și iepuri (6 x DRO)</li> </ul>   |
| Digoxine                  | Glicozid cardiac                          | C | Da   | Dab   | Niveluri serice nerelevante, sigur  |
| Dihidralazina             | Vasodilatator                             | - | Necunoscut   | Da  | Efecte secundare materne: tahicardie reflexă, cefalee, tahiflaxie simptome lupus-like (materne/fetale)  |
| Diltiazem                 | Blocant al canalelor de calciu (Clasă IV) | C | Nu   | Dab   | <ul style="list-style-type: none"> <li>posibil efecte teratogene</li> <li>utilizați numai când beneficiul depășește riscul</li> </ul> Date pe animale:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>mortalitate embrionară și fetală la șoareci, șobolani și iepuri (4-6 x DRO) și anomalii ale scheletului, inimii, retinei și limbii</li> <li>șoareci, șobolani sau iepuri: scăderea greutateii puilor mici și a supraviețuirii puilor, travaliu prelungit, incidență crescută a nou-născuților morți</li> </ul>   |

| <b>Continuare</b> |                                     | C | Da   | Dab  | Contrații uterine  |
|-------------------|-------------------------------------|---|--|--|--|
| Disopiramidă      | Antiarritmik (clasa IA)             |   |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• a se utiliza numai dacă beneficiul scontat depășește riscul potențial</li> </ul> Date provenite din studii efectuate pe animale: <ul style="list-style-type: none"> <li>• fără efecte teratogene</li> <li>• restricționarea situațiilor de implantare, afectarea creșterii și ratei de supraviețuire a puilor (20 x DRO)</li> </ul>   |
| Dronedaronă       | Antiarritmik (Clasă III)            | - | Da (date provenite din studii efectuate pe animale; fără date din studii efectuate pe oameni)      | Da (date provenite din studii efectuate pe animale; fără date din studii efectuate pe oameni)                              | Nu este recomandat: absența datelor suficiente din studii efectuate pe oameni<br><br>Date provenite din studii efectuate pe animale: <ul style="list-style-type: none"> <li>• toxicitate asupra funcției de reproducere (pierderea sarcinii după implantarea embrionului, greutate fetală și placentară redusă, malformații externe, viscerale și scheletale)</li> </ul>   |
| Edoxaban          | Anticoagulant                       | - | Necunoscut   | Studiile efectuate pe animale au demonstrat excreția medicamentului în laptele matern; contraindicat în perioada alăptării | Contraindicat <ul style="list-style-type: none"> <li>• studii efectuate pe oameni: studiul Hokusai-VTE: 10 cazuri cu expunere în timpul primului trimestru de sarcină, cu durata de până la 6 săptămâni. Rezultate: șase nașteri de feți vii (patru la termen și două premature), un avort spontan pe parcursul primului trimestru de sarcină, trei avorturi la cerere</li> </ul> Date provenite din studii efectuate pe animale: <ul style="list-style-type: none"> <li>• toxicitate asupra funcției de reproducere (modificări structurale ale vezicii urinare, creșterea ratei de pierdere a sarcinii în perioada post-implant (49-65 x DMRO)</li> <li>• hemoragii vaginale la doze mari la șoareci/iepuri</li> </ul> |
| Enoximonă         | Inhibitor de fosfodiesterază        | - | Necunoscut   | Necunoscut   | Studii insuficiente efectuate pe oameni <ul style="list-style-type: none"> <li>• a se utiliza doar dacă este strict necesar</li> </ul>   |
| Eplerenonă        | Antagonist aldosteronic             | B | Necunoscut   | Da (date provenite din studii efectuate pe animale; fără date din studii efectuate pe oameni)                              | Studii insuficiente efectuate pe oameni <ul style="list-style-type: none"> <li>• a se utiliza în timpul sarcinii doar dacă este strict indicat</li> </ul> Date provenite din studii efectuate pe animale: <ul style="list-style-type: none"> <li>• fără efecte teratogene asupra șobolanilor sau iepurilor (expuși la doze de 32 și respectiv 31 de ori mai mari din ASC umană)</li> <li>• scăderea greutateii corporale a iepuroaicelor gestante</li> <li>• creșterea ratei de resorbție fetală și de pierdere a sarcinii în perioada post-implant după expunerea la doza maximă</li> </ul>   |
| Epoprostenol      | Analog de prostaciclina             | B | Necunoscut   | Necunoscut   | Studii insuficiente efectuate pe oameni<br><br>Date provenite din studii efectuate pe animale: <ul style="list-style-type: none"> <li>• nu s-au observat tulburări de fertilitate sau afectare fetală în cazul șobolanilor (2,5 x DRO) și iepurilor (4,8 x DRO)</li> </ul>   |
| Evolocumab        | Hipolipemiant (anticorp monoclonal) | - | Da (date provenite din studii efectuate pe maimuțe; nu există date din studii efectuate pe oameni) | Necunoscut   | Studii insuficiente efectuate pe oameni <ul style="list-style-type: none"> <li>• nu este recomandat</li> </ul> Date provenite din studii efectuate pe animale: <ul style="list-style-type: none"> <li>• fără efecte adverse asupra creșterii și dezvoltării fetale la maimuțe</li> <li>• scăderea răspunsului imun dependent de celula T în cazul maimuțelor imunizate cu hemocianină de Limulus (Keyhole Limpet Hemocyanin, KLH)</li> </ul>   |

|                   |            |                  |   |   |   |   |
|-------------------|------------|------------------|---|---|---|---|
| <b>Continuare</b> | Ezetimib   | Hipolipemiant    | - | Da (date provenite din studii efectuate pe șobolani și iepuri; nu există date din studii efectuate pe oameni) | Necunoscut (concentrație plasmatică crescută în cazul puilor de șobolan alăptați) | <p>Studii insuficiente efectuate pe oameni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a se utiliza doar dacă beneficiul depășește riscul</li> </ul> <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nu s-au observat efecte embrioletale la șobolani și iepuri</li> <li>incidență crescută a modificărilor scheletice fetale al șobolani (după expunerea la o cantitate de 10 ori mai mare decât doza echivalentă de 10 mg/zi administrat la oameni)</li> <li>incidență crescută a coarzelor extratoracice în cazul șobolanilor (după expunerea de 150 x mai mare decât 10 mg/zi administrat la oameni)</li> <li>administrarea simultană de statină în timpul organogenezei a determinat expunerea la concentrații crescute de ezetimib și statină</li> </ul>   |
|                   | Fenofibrat | Hipolipemiant    | C | Da  | Da  | <p>Studii insuficiente efectuate pe oameni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a se utiliza doar dacă beneficiul depășește riscul</li> </ul> <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>efect embriocid și teratogen la șobolani (7-10 x DMRO); efect embriocid la iepuri (9 x DMRO)</li> <li>la șobolani (9 x DMRO înainte și pe parcursul stării gestaționale): naștere întârziată, creșterea ratei de pierdere a sarcinii post-implant, scăderea numărului de născuți vii, scăderea greutateii la naștere, rata de supraviețuire a puilor de 40% la naștere, de 4% în perioada neonatală, 0% în perioada de înțărare, creșterea incidenței spinei bifide</li> <li>creșterea malformațiilor fetale, viscerale și scheletale la șobolani (10 x DMRO între zilele 6-15 de gestație)</li> <li>naștere întârziată, scăderea cu 40% a ratei de supraviețuire a puilor la naștere, cu 75% a ratei de supraviețuire în perioada neonatală, scăderea greutateii la naștere la șobolani (7 x DMRO între ziua 15 de gestație și până la înțărare)</li> <li>avort în 10-25% din cazuri (9-18 x DMRO), deces la 7% din fetești (18 x DMRO)</li> </ul> |
|                   | Flecainidă | Antiaritmic (IC) | C | Da  | Dab   | <p>Studii insuficiente efectuate pe oameni</p> <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>efecte teratogene (deformări ale labelor, anomalii sternbrale și vertebra-<br/>le, cardiopatii congenitale cu defecte septale ventriculare) și efecte em-<br/>briotoxice (creșterea ratei de resorbție embrionară) observate în cadrul<br/>studiilor efectuate pe o rasă de iepuri (iepurele neozelandez alb), dar nu<br/>și în studiile efectuate pe iepurii de rasă olandeză (4 x DMRO)</li> <li>fără efecte teratogene la șobolani sau șoareci (la doze de 50, respectiv 80<br/>mg/kg/zi), însă cu întârzierea osificării sternbrale și vertebrale în cazul<br/>șobolanilor expuși la doze ridicate</li> </ul>  |

| <b>Continuare</b>                      |                    |   |                |  |   |
|--|--------------------|---|----------------|--|---|
| Fondaparinux                           | Anticoagulant      | - | Da (maxim 10%) | Da (excreție în laptele matern, documentată la șobolani) | <p>Studii insuficiente efectuate pe oameni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a se utiliza doar dacă beneficiul depășește riscul</li> </ul> <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>studii pe șobolani / iepuri: doze subcutane până la 10 mg/kg/zi la șobolani (32 x DRO bazat pe suprafața corporală) și doze subcutane până la 10 mg/kg/zi la iepuri (65 x DRO bazat pe suprafața corporală) nu au evidențiat tulburări de fertilitate sau efecte negative fetale</li> <li>nu ar trebui prescris la gravide decât în prezența unei indicații clare (vezi discuțiile din secțiunea 11)</li> </ul> |
| Furosemid                              | Diuretic (de ansă) | C | Da             | Toleranță bună (poate scădea producția de lapte)         | <p>Oligohidramnios</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>date insuficiente din studii efectuate pe oameni</li> <li>a se utiliza doar dacă beneficiul depășește riscul</li> <li>se recomandă monitorizarea creșterii fetale</li> </ul> <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>decese materne și avorturi neexplicate observate la șobolani (2, 4 și 8 x DMRO)</li> <li>creșterea incidenței și severității hidronefrozei la șoareci și șobolani</li> </ul>   |
| Gemfibrozil                            | Hipolipemiant      | C | Da             | Necunoscut   | <p>Date din studii pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>șobolani: creștere a incidenței de feți morți, scădere ușoară a greutateii puiilor, creșterea modificărilor scheletice și, rar, anoftalmie (0,6 și 2 x DRO)</li> <li>iepori: scăderea numărului de pui născuți (1 și 3 x DRO) și incidență crescută a modificărilor oaselor parietale (3 x DRO)</li> </ul>  |
| Trinitrat de gliceril                  | Nitrat             | C | Necunoscut     | Necunoscut   | <p>Bradycardie, tocolitic</p> <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>șobolani și iepuri (după administrarea unui unguent cu nitroglicerină): nu s-au observat efecte teratogene</li> </ul>   |
| Heparină (cu greutate moleculară mică) | Anticoagulant      | B | Nu             | Nu   | <p>Utilizare pe termen lung: rata de apariție a osteoporozei și tromboticopenei mai scăzută decât în cazul HNF, creșterea riscului de hemoragie maternă (vezi discuțiile din cadrul secțiunii 3 referitoare la utilizarea heparinei pe parcursul sarcinii)</p> <p>Date din studii efectuate pe oameni: un studiu retrospectiv efectuat pe o cohortă ce a inclus 693 de nașteri de feți vii: nu s-a observat un risc crescut de anomalii structurale majore</p> <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Șoareci/iepori: nu s-au observat efecte teratogene sau fetotoxicitate</li> </ul>                     |
| Heparină (nefracționată)               | Anticoagulant      | B | Nu             | Nu   | Utilizare pe termen lung: osteoporoză, tromboticopenie  |
| Hidralazină                            | Vasodilatator      | C | Da             | Da (1%)b   | <ul style="list-style-type: none"> <li>efecte adverse materne: simptome lupus-like, tahiaritmii fetale</li> <li>vezi secțiunea 10 referitoare la hipertensiune</li> </ul> <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>efect teratogen la șoareci (20-30 x DMRO) și iepuri (10-15 x DMRO): despicătură palatină, malformații ale oaselor feței și craniului</li> <li>fără efecte teratogene observate la șobolani</li> </ul>   |

| <b>Continuare</b>  |                                | B | Da   | Da  | Da; poate diminua producția de lapte  | Oligohidramnios   |
|--------------------|--------------------------------|---|--|---|---|---|
| Hidroclorotiazidă  | Diuretic (tiazidic)            | B | Da   |   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>afectarea perfuziei feto-placentare, efecte fetale și neonatale precum icter, tulburări hidro-electrolitice, trombocitopenie</li> </ul>  |
| Iloprost           | Analog de prostaciclina        | C | Necunoscut                                     | Necunoscut  | Necunoscut  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Studii insuficiente efectuate pe oameni</li> <li>a se utiliza doar dacă beneficiul depășește riscul</li> </ul> <p>Studii efectuate pe animale (șobolani): scurtarea degetelor extremității toracice a fetoșilor și puilor la o doză de 0,01 mg/kg/zi administrată șobolanilor Han-Wistar (aceste modificări sunt considerate a fi secundare alterării hemodinamicii unității fetoplacentare și nu efecte teratogene per se)</p> <p>Malformații congenitale, incluzând modificările digitale descrise anterior, nu au fost observate în cadrul studiilor efectuate pe maimuțe sau șobolani Sprague-Dawley. În cazul șobolanilor Sprague-Dawley, clatrul de iloprost (13% iloprost) doza maternă (considerată toxică) de 250 mg/kg/zi a crescut semnificativ numărul fetoșilor neviabili. În cazul șobolanilor Han-Wistar doza i.v. de 1 mg/kg/zi a avut efecte embrioletale în 15 sarcini din 44.</p> |
| Indapamidă         | Diuretic (tiazidic-like)       | B | Da   | Necunoscut  | Necunoscut  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Studii insuficiente efectuate pe oameni</li> <li>a se utiliza doar dacă beneficiul depășește riscul</li> </ul> <p>Studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nu s-a evidențiat afectarea fertilității sau fetotoxicitate la șobolani, șoareci sau iepuri (6,255 x DMRO). Nu s-a observat afectarea dezvoltării post-natale la șoareci și șobolani.</li> </ul>   |
| Isosorbid dinitrat | Nitrat                         | B | Necunoscut                                     | Necunoscut  | Necunoscut  | Bradycardie   |
| Isradipină         | Blocant al canalelor de calciu | C | Da   | Necunoscut  | Necunoscut  | <p>Studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>embriotoxicitate dependentă de doză (mumifierea fetoșului) observată la iepuri expuși la o doză de 70 mg/kg (12 x DMRO)</li> </ul> <p>Studii insuficiente efectuate pe oameni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>sinergismul potențial cu sulfatul de magneziu poate induce hipotensiune</li> </ul> <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>șobolani și iepuri: reducerea semnificativă a creșterii în greutate pe parcursul sarcinii; fără efecte teratogene (până la 150 x DMRO)</li> </ul>  |
| Ivabradină         | Blocant al canalelor If        | - | Da (transfer placentar obiectivat la șobolani) | Da (studii efectuate pe animale au arătat excreția în laptele matern; contraindicat pe parcursul alăptării) | Da (studii efectuate pe animale au arătat excreția în laptele matern; contraindicat pe parcursul alăptării) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Studii insuficiente efectuate pe oameni</li> <li>contraindicat</li> </ul> <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>expunerea la doze apropiate de doza terapeutică a determinat creșterea incidenței malformațiilor cardiace congenitale în rândul șobolanilor pre-cum și un număr redus de cazuri de ectodactilie în rândul iepurilor</li> <li>retard de creștere intrauterină (la administrarea în perioada prenatală), hipoglicemie</li> </ul>   |
| Labetalol          | $\alpha/\beta$ blocant         | C | Da   | Da  | Dab   | <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>șobolani și iepuri (4 x sau 6 x DMRO): nu s-au observat malformații fetale</li> </ul>   |



| <b>Continuare</b> |  |   |            |   |  |
|-------------------|--|---|------------|---|--|
| Levosimendan      | Sensibilizator de calciu                 | - | Necunoscut | Da (studiile efectuate pe animale au arătat excreția în laptele matern) | Studii insuficiente efectuate pe oameni<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• scădere generalizată a gradului de osificare, observată la șobolani și iepuri.<br>Anomalii de dezvoltare a osului supraoccipital evidențiate în rândul iepurilor.<br>• administrarea înainte de sarcină și în prima perioadă a acesteia a determinat scăderea numărului de corpi galbeni, de implantări, scăderea numărului de pui per generație, precum și creșterea numărului de resorbții embrionare și de pierderi de sarcină în perioada post-implant în rândul femelelor de șobolan (efecte observate la dozele uzuale din practica clinică)<br>Bradicardie fetală, acidoză, toxicitate asupra sistemului nervos central<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• Studiile efectuate pe șobolani nu au evidențiat anomalii fetale (6 x DRO) |
| Lidocaină         | Antiaritmic (clasă IB)                   | C | Da         | Dab   | Contraindicat<br>• nu există date din studii efectuate pe oameni<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• efect teratogen în cazul iepurilor și șobolanilor, la toate dozele testate, anomalii cardiovasculare și de fuziune a arcului mandibular<br>• reducerea supraviețuirii puilor și afectarea capacității de reproducere a acestora (6 x DRO administrată în ultima perioadă a sarcinii / lactație)   |
| Macitentan        | Antagonist al receptorilor de endotelină | X | Necunoscut | Da (studiile efectuate pe animale au arătat excreția în laptele matern) | Hipotensiune ușoară neonatală<br>• fără efecte teratogene obiectivate în cadrul unui studiu observațional, prospectiv, de cohortă (expunere pe parcursul primului trimestru de sarcină, n=261), însă cu un risc crescut de naștere prematură <sup>389</sup><br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• șoareci (16.6 x DMRO), șobolani (1.7 x DMRO) și iepuri (3.3 x DMRO): nu s-au evidențiat efecte negative asupra fetusului   |
| Metildopa         | Alfa-agonist central                     | B | Da         | Dab   | Studii insuficiente efectuate pe oameni<br>• a se utiliza doar dacă există o indicație clară<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• tratament cu doze de 10 și 50 mg/kg în rândul șobolanilor de sex masculin (înainte de împerecherea acestora cu femele neexpuse la medicament) a dus la scăderea greutateii la naștere și la scăderea numărului de sarcini.  |
| Metolazonă        | Diuretic (tiazidic)                      | B | Da         | Da  | Bradicardie și hipoglicemie fetală<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• șobolani: nu s-au evidențiat efecte teratogene<br>Studii insuficiente efectuate pe oameni<br>• bradicardie fetală<br>• a se utiliza doar dacă beneficiul depășește riscul   |
| Metoprolol        | Beta-blocant (clasă II)                  | C | Da         | Dab   | Date din studii efectuate pe animale:<br>• șobolani, șoareci și iepuri (4 x DMRO): nu s-au evidențiat efecte teratogene sau afectarea fertilității, însă s-a obiectivat o creștere a ratei de resorbție fetală   |
| Mexiletin         | Antiaritmic (clasă IB)                   | C | Da         | Dab   |  |

| <b>Continuare</b> |                                      |   |   |   |  |  |
|-------------------|--------------------------------------|---|---|---|--|--|
| Milrinonă         | Inhibitor de fosfodiesterază         | C | Necunoscut  | Necunoscut  | Necunoscut   | Studii insuficiente efectuate pe oameni<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• șobolani/iepurii: nu s-au observat efecte teratogene după administrare orală sau i.v.<br>Bradicardie și hipoglicemie fetală<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• embrio- și fetotoxicitate obiectivată la iepuri, nu și la șobolani sau hamsteri, la doze de 5-10 x DMRO. Nu s-a observat un potențial teratogen la nici una din aceste specii.<br>Studii insuficiente efectuate pe oameni<br>• a se utiliza doar dacă beneficiul depășește riscul<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• iepuri (70 x DRO): nu s-au obiectivat efecte adverse asupra nașterii de pui vii sau asupra dezvoltării fetale.   |
| Nadolol           | Beta-blocant (clasă II)              | C | Necunoscut  | Necunoscut  | Da   | Tocolitic: administrarea sublinguală și sinergismul potențial cu sulfatul de magneziu pot induce hipotensiune maternă și hipoxie fetală<br>• studii clinice: administrarea în primul trimestru de sarcină (n=34 și n=76): nu s-au obiectivat efecte teratogene <sup>433,434</sup><br>• poate crește riscul de asfixie perinatală, de naștere prin cezariană, de naștere prematură și retard de creștere intrauterină.<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• rozătoare, iepuri și maimuțe: efect embriotoxic, placentotoxic, teratogen și fetotoxic: retard de creștere intrauterină (șobolani, șoareci și iepuri), anomalii digitale (șobolani și iepuri), anomalii ale coastelor (șoareci), despicătură palatină (șoareci), tulburarea dezvoltării placentei și a vilozităților coriale (maimuțe), decese embrionare și fetale (șobolani, șoareci și iepuri), sarcină postmatură (în cazul șobolanilor, riscul nu a fost evaluat în cazul celorlalte specii), scăderea supraviețuirii neonatale (în cazul șobolanilor, riscul nu a fost evaluat în cazul celorlalte specii) |
| Nesiritide        | Peptid natriuretic tip B recombinant | C | Necunoscut  | Necunoscut  | Necunoscut   | Studii insuficiente efectuate pe oameni<br>• a se utiliza doar dacă beneficiul depășește riscul<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• iepuri (70 x DRO): nu s-au obiectivat efecte adverse asupra nașterii de pui vii sau asupra dezvoltării fetale.   |
| Nifedipină        | Blocant al canalelor de calciu       | C | Da  | Da  | Da (maxim 1,8%)  | Tocolitic: administrarea sublinguală și sinergismul potențial cu sulfatul de magneziu pot induce hipotensiune maternă și hipoxie fetală<br>• studii clinice: administrarea în primul trimestru de sarcină (n=34 și n=76): nu s-au obiectivat efecte teratogene <sup>433,434</sup><br>• poate crește riscul de asfixie perinatală, de naștere prin cezariană, de naștere prematură și retard de creștere intrauterină.<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• rozătoare, iepuri și maimuțe: efect embriotoxic, placentotoxic, teratogen și fetotoxic: retard de creștere intrauterină (șobolani, șoareci și iepuri), anomalii digitale (șobolani și iepuri), anomalii ale coastelor (șoareci), despicătură palatină (șoareci), tulburarea dezvoltării placentei și a vilozităților coriale (maimuțe), decese embrionare și fetale (șobolani, șoareci și iepuri), sarcină postmatură (în cazul șobolanilor, riscul nu a fost evaluat în cazul celorlalte specii), scăderea supraviețuirii neonatale (în cazul șobolanilor, riscul nu a fost evaluat în cazul celorlalte specii) |
| Nitroprusiat      | Vasodilatator                        | C | Da (studii efectuate pe modele ovine au demonstrat traversarea barierei placentare) | Da (studii efectuate pe modele ovine au demonstrat traversarea barierei placentare) | Necunoscut   | Studii insuficiente efectuate pe oameni<br>• a se utiliza doar dacă este strict necesar<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• nu există studii adecvate, bine controlate<br>• concentrația fetală de cianuri este în relație directă, dependentă de doză, cu concentrația maternă de nitroprusiat<br>• în cazul oilor gestante, metabolizarea medicamentului a dus la o concentrație fetală de cianuri la nivel fetal; infuzia a 25 mcg/kg/min timp de 1 h a indus decesul tuturor fetușilor; infuzia a 1 mcg/kg/min timp de 1 h nu a avut consecințe asupra mieilor<br>• efectul administrării tiosulfatului de sodiu în timpul sarcinii (izolat sau în asociere cu nitroprusiatul de sodiu) nu este cunoscut   |
| Phenprocoumon     | Antagonist al vitaminei K            | D | Da  | Da  | Da (maxim 10%), metabolismul inactiv este bine tolerat | Embriopatie coumarinică, hemoragii (vezi discuțiile din cadrul secțiunilor 3 și 5)   |

| <b>Continuare</b> |                                 |   |            |  |  |  |
|-------------------|---------------------------------|---|------------|--|--|--|
| Prasugrel         | Medicament antiplachetar        | - | Necunoscut | Da (studiile efectuate pe șobolani au arătat excreția în laptele matern) | Studii insuficiente efectuate pe oameni<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• nu s-au evidențiat malformații la șobolani și iepuri<br>• la doze foarte înalte (>240 x DRO) s-au observat efecte asupra greutateții materne și/sau asupra aportului alimentar, precum și o scădere ușoară a greutateții produsului de concepție (față de lotul martor)<br>• studiile efectuate pe șoareci, tratamentul pre și postnatal cu 240 x DRO nu a avut efecte asupra comportamentului sau asupra dezvoltării sistemului reproducător al puilor            |  |
| Procainamida      | Antiaritmic (Clasă IA)          | C | Da         | Da   | <ul style="list-style-type: none"> <li>necunoscut (experiență limitată)</li> <li>nu există date din studii efectuate pe animale</li> </ul>   |  |
| Propafenona       | Antiaritmic (Clasă IC)          | C | Da         | Necunoscut   | <p>Necunoscut (experiență limitată)</p> <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ieपुरi (3 x DMRO) și șobolani (6 x DMRO): embriotoxicitate (scăderea supraviețuirii)</li> <li>șobolani (1 x DMRO): creșterea mortalității materne, scăderea supraviețuirii puilor în perioada neonatală, greutate scăzută la naștere și afectarea dezvoltării fiziologice la doze de 4 x DMRO</li> </ul>   |  |
| Propranolol       | Beta-blocant (Clasă II)         | C | Da         | Dab  | <p>Bradycardie și hipoglicemie fetală</p> <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>șobolani (1 x DMRO): embriotoxicitate (scăderea numărului de pui din cadrul unei generații, creșterea numărului de resorbții fetale) și toxicitate (deces)</li> <li>ieपुरi (5 x DMRO): fără dovezi de toxicitate embrionară sau neonatală</li> </ul>   |  |
| Chimidină         | Antiaritmic (clasă IA)          | C | Da         | Dab  | Trombocitopenie, nașteri premature, efecte toxice asupra nervului VIII   |  |
| Ranolazină        | Blocant al canalelor INa        | - | Necunoscut | Necunoscut   | <p>Studii insuficiente efectuate pe oameni</p> <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>semne de toxicitate embrionară și maternă la doze &lt;400 mg/kg/zi (2-2,7 x DMRO) în cazul șobolanilor; toxicitate embrionară și maternă la doze de 150 mg/kg/zi (1.5-2 x DMRO) în cazul iepurilor; modificări ale formei sternelor și reducerea gradului de osificare al puilor; aceste doze au fost asociate și cu o creștere a mortalității materne în cadrul studiilor efectuate pe șobolani și iepuri</li> </ul> |  |
| Riociguat         | Stimulator al guanilat ciclazei | - | Necunoscut | Da (prezent în laptele de șobolan)                                       | <p>Contraindicat</p> <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>șobolani: teratogen și embriotoxic, creșterea incidenței defectelor septale ventriculare la o doză de 8 x DMRO, creșterea numărului de pierderi de sarcină în perioada post-implant la o doză de 2 x DMRO;</li> <li>ieपुरi: creșterea ratei de avort (4 x DMRO) și toxicitate fetală (13 x DMRO)</li> </ul>   |  |

| <b>Continuare</b>    |  |   |            |  |   |  |  |
|----------------------|--|---|------------|--|---|--|--|
| Rivaroxaban          | Anticoagulant  | - | Da         | Da (studiile efectuate pe animale indică secreția medicamentului în lapte) | Studii insuficiente efectuate pe oameni<br>• contraindicat<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• șobolani: toxicitate embriofetală (pierderea sarcinii în perioada postimplant, tulburări de osificare, multiple zone de decolorare hepatică), creșterea incidenței malformațiilor comune, modificări placentare observate la concentrații clinice uzuale; complicații hemoragice materne<br>• iepuri: creșterea incidenței pierderilor de sarcină în perioada post-implant, scăderea numărului de feți vii la naștere, scăderea greutateii fetale la naștere (4 x concentrația umană de medicament liber)<br>• la administrare pre/postnatală a medicamentului la șobolani, s-a observat scăderea viabilității produșilor de concepție la doze materne toxice<br>• risc hemoragic intrinsec  |  |  |
| Sacubitril/valsartan | Inhibitor al neprilizinei și inhibitor al receptorului de angiotensină | - | Necunoscut | Da (excreție în laptele de șobolan)  | Contraindicat<br>• poate afecta fătul<br>• sacubitril – date insuficiente din studii efectuate pe oameni<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• iepuri: scăderea greutateii fetale și malformații scheletale (5.7 x DMRO)<br>• șobolani: nu s-a obiectivat toxicitate embriofetală sau teratogenitate la 2,2 x DMRO<br>• valsartan: displazie renală sau tubulară, oligohidramnios, retard de creștere, afectarea osificării craniului, hipoplazie pulmonară, contracturi, hipertrofii articulare, anemie, moarte fetală intrauterină<br>• sacubitril/valsartan: șobolani/iepur: toxicitate embriofetală, incidență scăzută a hidrocefaliei (chiar și la expunerea la doze materne toxice), cardiomegalie (iepuri) obiectivată la doze materne non-toxice (uzuale), modificări scheletale (iepuri)<br>• efecte adverse embriofetale atribuibile blocanților receptorilor angiotensinei |  |  |
| Selexipag            | Agonist al receptorului IP   | - | Necunoscut | Necunoscut   | Studii insuficiente efectuate pe oameni<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• șobolani: nu se observă efecte negative asupra dezvoltării fetale la doze de până la 47 x DMRO; o ușoară reducere a greutateii fetale și materne la doze ridicate<br>• iepuri: nu se observă efecte negative asupra dezvoltării fetale la doze de până la 50 x DMRO   |  |  |
| Sildenafil           | Inhibitor al fosfodiesterazei de tip 5                                 | B | Necunoscut | Necunoscut   | Studii insuficiente efectuate pe oameni<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• expunerea în timpul organogenezei nu a determinat teratogenitate, embriotoxicitate sau fetotoxicitate în cadrul studiilor efectuate pe șobolani (20 x DMRO) și iepuri (40 x DMRO)   |  |  |

| <b>Continuare</b> |  |   |                  |   |  |
|-------------------|--|---|------------------|---|--|
| Sotalol           | Antiarritmice (Clasă III)              | B | Da               | Dab   | <p>Bradycardie și hipoglicemie</p> <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nu s-a evidențiat potențial teratogen în cadrul studiilor efectuate pe șobolani (9 x DMRO) și iepuri (7 x DMRO)</li> <li>• iepuri: o doză ridicată de clorhidrat de sotalol (6 x DMRO) a determinat o ușoară creștere a numărului de decese fetale, probabil cauzate de toxicitatea maternă</li> <li>• șobolani (18 x DMRO): creșterea numărului de resorbții fetale precoce</li> </ul> <p>Efecte antiandrogenice, despăcături palatine (expunere în primul trimestru de sarcină)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• date insuficiente din studii efectuate pe oameni</li> </ul> <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• șoareci (doze inferioare DMRO): nu s-au observat efecte teratogenice sau embriotoxice</li> <li>• iepuri (doze aproximativ egale DMRO): creșterea ratei de resorbție fetală, scăderea numărului de nașteri de feți vii</li> <li>• șobolani (200 mg/kg/zi): feminizarea fetușilor de sex masculin; expunerea în ultima perioadă a sarcinii (50/100 mg/kg/zi) a dus la scăderea greutateii lobului prostatic ventral și a veziculelor seminale la puii de sex masculin și la creșterea dimensiunilor ovarelor și uterului în cazul puilor de sex feminin (efect dependent de doză)</li> </ul> <p>Anomalii congenitale</p> |
| Statinef          | Hipolipemizante                        | X | Da               | Necunoscut  | <p>Studii insuficiente efectuate pe oameni</p>   |
| Tadalafil         | Inhibitor al fosfodiesterazei de tip 5 | B | Da (la șobolani) | Da (la șobolani)  | <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• șobolani și șoareci (până la 11 x DMRO): nu s-a observat teratogenitate, embriotoxicitate sau fetotoxicitate. Unul din cele 2 studii efectuate pe șobolani a obiectivat scăderea supraviețuirii puilor în perioada postnatală (la doze &gt; 10 x DMRO)</li> </ul>  |
| Ticagrelor        | Medicament antiplachetar               | - | Necunoscut       | Da (excreție în laptele matern documentată la șobolani) | <p>Studii insuficiente efectuate pe oameni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nu este recomandat pe parcursul sarcinii</li> </ul> <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• șobolani: anomalii minore de dezvoltare, obiectivate la doze maternale toxice; iepuri: o ușoară întârziere a maturării hepatice și scheletale la doze maternale uzuale</li> <li>• șobolani/iepurii: o ușoară reducere a greutateii maternale, reducerea viabilității neonatale și a greutateii la naștere (cu întârzierea creșterii)</li> </ul>  |
| Ticlopidină       | Antiplachetar                          | C | Necunoscut       | Da (la șobolani)  | <p>Studii insuficiente efectuate pe oameni</p> <p>Date din studii efectuate pe animale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• șoareci (200 mg/kg/zi), șobolani (400 mg/kg/zi) și iepuri (până la 100 mg/kg/zi): nu s-au observat efecte teratogene</li> </ul>   |

| <b>Continuare</b> |   |   |            |            |  |   |  |
|-------------------|---|---|------------|------------|--|---|--|
| Torasemid         | Diuretic (de ansă)  | B | Necunoscut | Necunoscut | Necunoscut   | Studii insuficiente efectuate pe oameni<br>• contraindicat<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• nu s-a documentat fetotoxicitate sau teratogenitate în studiile desfășurate pe șobolani (la o doză de 15 ori mai mare dozei echivalente umane de 20 mg/zi) sau iepuri (la o doză de 5 ori mai mare dozei echivalente umane de 20 mg/zi); scăderea greutateii medii, creșterea ratei de resorbție fetală, întârzierea osificării fetale la doze de 4 și 5 ori mai mari (la iepuri și respectiv, șobolani) |  |
| Treprostinil      | Analog de prostaciclina   | B | Necunoscut | Necunoscut | Necunoscut   | Studii insuficiente efectuate pe oameni<br>• a se utiliza doar în caz de strictă necesitate<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• iepuri (administrare subcutanată) la doze mai mari decât DRO: creșterea incidenței modificărilor scheletale fetale  |  |
| Triamteren        | Diuretic (economisitor de potasiu)                                      | C | Da         | Da         | Da (excreție lactată documentată în studii efectuate pe animale) | Studii insuficiente efectuate pe oameni<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• nu s-au observat efecte fetale la șobolani (6 x DMRO)   |  |
| Urapidil          | Blocant $\text{A}_{1\text{P}}\mu\text{-I}$ / agonist 5-HT <sub>1A</sub> | - | Necunoscut | Necunoscut | Necunoscut   | Studii insuficiente efectuate pe oameni   |  |
| Vardenafil        | Inhibitor al fosfodiesterazei de tip 5                                  | B | Necunoscut | Necunoscut | Da (la șobolani)   | Studii insuficiente efectuate pe oameni<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• șobolani (100 x DMRO) și iepuri (20 x DMRO): nu s-a observat teratogenitate, embriotoxicitate sau fetotoxicitate; întârzierea dezvoltării fizice a puilor de șobolan expuși la doze de 1 (=DMRO) și 8 mg/kg/zi.   |  |
| Verapamil per os  | Blocant al canalelor de calciu (Clasă IV)                               | C | Da         | Da         | Dab  | Bine tolerat<br>Date din studii efectuate pe animale: - iepuri (administrare per os, 1,5 x DRO): nu s-a obiectivat teratogenitate; șobolani (administrare per os, 6 x DRO): nu s-a obiectivat efect teratogen însă s-a evidențiat efect embriocid, întârzierea creșterii și dezvoltării fetale și hipotensiune.   |  |
| Verapamil i.v.    | Blocant al canalelor de calciu (Clasă IV)                               | C | Da         | Da         | Dab  | Utilizarea i.v. a fost asociată unui risc crescut de hipotensiune și de hipoperfuzie fetală secundară<br>• vezi informațiile de la Verapamil per os   |  |

| <b>Continuare</b> |                           |   |            |   |  |
|-------------------|---------------------------|---|------------|---|--|
|                   | Antiaritmice              | - | Necunoscut | Necunoscut  | Studii insuficiente efectuate pe oameni<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• șobolani: malformații (modificarea formei / absența / fuziunea oaselor craniene, inclusiv despăcătură palatină, modificarea curburii radiale, modificarea formei și curburii scapulei, stenoză traheală, absența tiroidei, criptorhidie) și creșterea letalității embrio-fetale la o expunere supraconcentrată la o concentrație corespunzătoare unei singure doze administrate i.v. la oameni<br>• iepuri: creșterea numărului de sternbre fuzionate sau supranumerare (la cea mai înaltă doză testată) |
| Vorapaxar         | Antiplatechetar           | - | Necunoscut | Da (excreție în lapte documentată la șobolani)          | Studii insuficiente efectuate pe oameni<br>Date din studii efectuate pe animale:<br>• șobolani/iepur: nu s-au evidențiat defecte ale dezvoltării embrio-fetale (șobolani: 56 x DRO; iepuri 26 x DRO)<br>• efecte tranzitorii asupra funcției senzoriale și asupra dezvoltării neuro-comportamentale a puilor; observată la doze de 67 x DRO<br>• scăderea memoriei puilor de sex feminin după expunerea la 31 x DRO<br>• studii pre- și postnatale: puii de șobolan au prezentat afectarea supraviețuirii și a creșterii în greutate (67 x DRO)  |
| Warfarină         | Antagonist al vitaminei K | D | Da         | Da (maxim 10%), toleranță bună a metabolismului inactiv | Embriopatie cumarinică, hemoragii (vezi discuțiile din secțiunile 3 și 5 referitoare la utilizarea warfarinei în timpul sarcinii)  |

Pentru substanțele mai vechi, clasificarea FDA anterioară este oferită atunci când este disponibilă; pentru substanțele mai noi eliberate după 30 iunie 2015, clasificarea FDA a fost înlocuită cu informații detaliate preluate de pe site-urile [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov), <http://embryotox.fda.gov> sau din prospectul oferit de producători.  
5-HT1A – 5 hidroxitriptamină (serotonină); ARB – blocanți ai receptorului angiotensinei; ASC – aria de sub curbă; DMRO – doza maximă recomandată la om; DRO – doza recomandată la om; ECA – enzima de conversie a angiotensinei; FDA – Agenția pentru Alimente și Medicamente a Statelor Unite (US Food and Drug Administration); HNF – heparină nefracționată; i.v. – intravenos; K<sub>LH</sub> – hemocianină de Limulus (Keyhole Limpet Hemocyanin).  
\* Informațiile disponibile referitoare la utilizarea medicamentului pe parcursul primului trimestru de sarcină nu aduc argumente ferme cu privire la un potențial efect teratogen<sup>43,44</sup>. Deoarece inhibitorii enzimici de conversie a angiotensinei, blocanții receptorilor angiotensinei, antagoniștii aldosteronici și inhibitorii de renină trebuie evitați pe parcursul sarcinii și alăptării, categoria de risc este D. Cu toate acestea, au existat cazuri cu evoluție favorabilă după utilizarea inhibitorilor enzimici de conversie a angiotensinei în sarcină. Expunerea la aceste substanțe nu este un motiv pentru întreruperea sarcinii, însă este necesară o monitorizare atentă a acesteia.  
<sup>4</sup> Alăptarea este permisă în timpul tratamentului.  
<sup>5</sup> Adenozina. Majoritatea informațiilor disponibile sunt despre utilizarea adenozinei pe parcursul trimestrelor 2 și 3 de sarcină. Timpul de înjumătățire scurt ar putea preveni expunerea fătului la substanța activă.  
<sup>6</sup> Atenololul este inclus în categoria D a clasificării FDA<sup>43B</sup>, deși unii autori îl includ în categoria C<sup>49</sup>.  
<sup>7</sup> Digoxin: Experiența clinică cu acest medicament este vastă, digoxinul fiind considerat cel mai sigur antiaritmice pe parcursul sarcinii. Eficiența profilaxiei antiaritmice nu a fost demonstrată.  
<sup>8</sup> Statinele: Statinele nu ar trebui administrate pe parcursul sarcinii sau alăptării, întrucât nu există dovezi ale siguranței acestora. Întreruperea temporară a tratamentului nu ar trebui să determine riscuri materne.

### 13. LIPSA DOVEZILOR

#### Date epidemiologice

Datele epidemiologice europene (de exemplu registrul ROPAC) referitoare la femeile cu afecțiuni cardiovasculare și evoluția acestora, precum și riscul fetal în cursul sarcinii și în perioada peripartum sunt surse importante de informații. Cu toate acestea, există nevoia certă de studii clinice randomizate controlate. La femeile cu boli aortice specifice, evoluția nu este bine studiată și impactul tratamentului cu betablocante în timpul sarcinii nu este cunoscut.

Impactul sarcinii la o femeie cu boală congenitală sau aortică asupra evoluției pe termen lung materne și fetale nu este bine studiat.

Impactul tratamentului de fertilitate asupra complicațiilor sarcinii și a evoluției materne rămâne necunoscut.

#### Protezele valvulare mecanice

La femeile cu proteze valvulare mecanice nu sunt disponibile studii prospective care să compare diferitele regimuri de anticoagulare. Rămân probleme nerezolvate referitoare la HGMM, incluzând nivelele optime ale anti-Xa, importanța nivelelor peak vs. nivelele predoză, intervalele de timp optime pentru monitorizarea anti-Xa și durata utilizării (primul trimestru sau pe toată durata sarcinii).

#### Boala arterială coronariană

La femeile cu boală arterială coronariană, timpul necesar de amânare al unei sarcini după infarctul miocardic este necunoscut. Mai mult, managementul optim și urmărirea pacientelor cu disecție arterială coronariană asociată sarcinii reprezintă o problemă importantă. Aceasta include decizia pentru instituirea terapiei intervenționale, precum și consiliere privind riscul de recurență la sarcini repetate.

#### Terapia medicamentoasă

Siguranța utilizării agenților antiplachetari după PCI în timpul sarcinii nu este bine cunoscută.

Lipsește studiile clinice randomizate privind utilizarea medicamentelor antiaritmice și intervențiile în timpul sarcinii.

Datele bazate pe studii clinice randomizate prospective în rândul femeilor gravide referitoare la eficacitatea și siguranța terapiei medicamentoase sunt foarte limitate. Acestea vor rămâne limitate în unele zone din cauza limitărilor etice acceptate. Cu toate acestea, pot fi făcute eforturi mai mari prin interme-

diul registrelor prospective pentru a răspunde întrebărilor arzătoare legate de tratament.

Sunt necesare studii care să investigheze schimbările farmacocinetice în timpul sarcinii ce modifică eficacitatea medicației.

#### Cardiomiopatii

Fiziopatologia cardiomiopatiei peri-partum (CMPP) încă necesită explorări detaliate. CMPP include disfuncția de ventricul stâng datorată mai multor cauze diferite și, astfel, CMPP nu reprezintă o entitate bine descrisă. Potențialul de recuperare este adesea neclar și riscurile sarcinilor ulterioare nu sunt bine definite. Pentru insuficiența cardiacă acută în contextul sarcinii aproape că nu există dovezi privind măsurile de tratament. Cercetări ulterioare sunt absolut necesare.

#### Transplantul cardiac

Dovezile sunt de asemenea limitate pentru sarcină la pacienții post transplant cardiac.

#### Nașterea

Sunt necesare trialuri pentru evaluarea nivelului de supraveghere la naștere și monitorizarea de după naștere. Mai mult, modalitatea optimă de naștere nu este clară pentru situațiile cu risc înalt.

#### Hipertensiunea

Este încă neclar dacă hipertensiunea arterială ușoară-moderată în timpul sarcinii trebuie tratată medicamentos. Ghidurile în vigoare se bazează pe un consens în ceea ce privește pragul inițierii medicației antihipertensive. Sunt necesare studii prospective, chiar observaționale, în acest domeniu.

#### Metode de diagnostic

Sunt necesare mai multe date privitoare la metodele de diagnostic, în special locul D-dimerilor în tromboembolismul venos. Importanța monitorizării valorilor anti-Xa la pacienții cu tromboembolism venos (sub tratament) este necunoscută. Sunt necesare studii în ce privește beneficiul utilizării combinației de nivele de vârf și scăzut (peak and trough levels). Lipsa datelor în ceea ce privește durata anticoagulării după naștere reprezintă o problemă reală.

### 14. MESAJE CHEIE

- Estimarea riscului trebuie individualizată în funcție de diagnosticul bolii cardiovasculare de bază, funcția ventriculară și valvulară, clasa funcțională, prezența cianozei, PAPS și alți factori.



- Indicațiile pentru terapia intervențională (chirurgicală sau cateterism) la majoritatea pacienților nu diferă în rândul femeilor care iau în considerare o sarcină comparativ cu alți pacienți. Există câteva excepții, cum ar fi un anumit grad de dilatare aortică și stenoza mitrală asimptomatică severă.
- La femeile cu risc moderat sau înalt de complicații în cursul sarcinii (mWHO II-III, III și IV), consilierea înaintea sarcinii și managementul în timpul acesteia și în perioada nașterii trebuie făcute într-un centru cu expertiză de către o echipă multidisciplinară: echipa inimii în sarcină.
- Toate femeile cu boli cardiace congenitale sau posibil genetice necesită ecocardiografie fetală în săptămânile 19-22 de sarcină.
- Un plan al nașterii trebuie elaborat în săptămânile 20-30 de sarcină cu detalierea inducerii, managementul travaliului, expulzia și supravegherea post-partum.
- Inducerea travaliului trebuie luată în considerare la 40 săptămâni de gestație la toate femeile cu boală cardiovasculară.
- Nașterea pe cale vaginală reprezintă prima alegere pentru majoritatea pacientelor.
- Indicațiile pentru naștere prin cezariană sunt:
  - travaliu înainte de termen la pacientele aflate sub tratament cu anticoagulante orale
  - patologie aortică agresivă
  - insuficiență cardiacă acută necontrolată
  - forme severe de hipertensiune pulmonară (inclusiv sindrom Eisenmenger)
- Întreruperea sarcinii trebuie luată în discuție dacă există un risc mare de morbiditate sau mortalitate maternă și/sau de anomalii fetale.
- Sarcina și, în consecință, tratamentul pentru fertilitate este contraindicată la femeile cu mWHO (*modified World Health Organization*) clasa IV.
- Toate pacientele cu boală cardiovasculară sau aortică necesită investigații și consiliere privitoare la riscurile legate de sarcină înaintea acesteia sau înainte de terapia de reproducere asistată.
- Următoarele paciente necesită consiliere în ceea ce privește evitarea unei sarcini:
  - cu operație Fontan și comorbidități adiționale (disfuncție ventriculară, aritmii sau regurgitare valvulară)
  - cu hipertensiune arterială pulmonară
  - disfuncție ventriculară sistemică severă (FE <30% sau Clasa NYHA III-IV)
  - (re-) coarctăție severă
  - ventricul drept sistemic cu scădere a funcției ventriculare moderată sau severă
  - cu sindrom vascular Ehlers-Danlos
  - cu dilatare aortică severă sau (istoric de) disecție aortică
  - cu stenoză mitrală severă (chiar și asimptomatică)
- Pacientele cu stenoză aortică severă simptomatică sau pacientele asimptomatice cu alterarea funcției ventriculului stâng sau testare de efort patologică
- dacă FE a ventriculului stâng nu se normalizează la femeile cu CMPP în antecedente.
- Femeile cu proteză mecanică valvulară se află la risc crescut de morbiditate maternă (în special tromboză valvulară și sângerări) și chiar mortalitate și ar trebui urmărite și evaluate de echipa inimii în sarcină în centre cu expertiză.
- HGMM trebuie folosite doar atunci când este disponibilă monitorizarea săptămânală a nivelului anti-Xa cu ajustarea dozelor.
- Femeile cu insuficiență cardiacă în timpul sarcinii trebuie tratate în conformitate cu ghidurile actuale pentru pacienții obișnuiți, respectând contraindicațiile pentru anumite medicamente în timpul sarcinii (vezi tabelul "Recomandări medicamentoase în sarcină"). Atunci când este necesar tratamentul inotrop sau alte metode avansate se recomandă transportul la un centru cu expertiză.
- Se recomandă informarea femeilor cu cardiomiopatie dilatativă și insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție scăzută privitor la riscul de deteriorare a stării în perioada de gestație și peripartum.
- La femeile cu CMPP și cardiomiopatie dilatativă nu este recomandată sarcina dacă fracția de ejeție a ventriculului stâng nu se normalizează.
- Pacienților cu sindrom congenital de QT lung și tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică li se recomandă tratament cu betablocante în timpul sarcinii și post-partum.
- Inițierea tratamentului antihipertensiv este recomandată tuturor femeilor cu creștere persistentă a tensiunii arteriale  $\geq 150/95$  mmHg și la valori  $>140/90$  mmHg în următoarele situații:
  - hipertensiune gestațională (cu sau fără proteiurie)
  - hipertensiune preexistentă cu suprapunerea de hipertensiune gestațională
  - hipertensiune cu afectare subclinică de organ sau simptome în orice moment al sarcinii.

- Femeile cu risc crescut sau moderat de pre-eclampsie trebuie sfătuite să urmeze tratament cu 100-150 mg acid acetilsalicilic zilnic din săptămâna 12 până în săptămâna 36-37, în plus față de tratamentul antihipertensiv.
- Metildopa, labetalol și antagoniști de calciu se recomandă pentru tratamentul hipertensiunii în sarcină.
- HGMM reprezintă prima opțiune pentru profilaxia și tratamentul tromboembolismului venos.
- Tromboliticile pentru tratamentul tromboembolismului trebuie utilizate doar la pacientele cu hipotensiune severă sau șoc.
- În cazul unei situații de urgență, medicamentele care nu sunt recomandate de industria farmaceutică în timpul sarcinii și alăptării nu trebuie excluse. Riscul potențial al unei medicament și posibilul beneficiu terapeutic trebuie puse în balanță.

## 15. “CE TREBUIE FĂCUT” ȘI CE “NU TREBUIE FĂCUT” - MESAJE DIN GHIDURI

| Recomandări  | Clasă <sup>a</sup> | Nivel <sup>b</sup> |
|--|--------------------|--------------------|
| <b>Recomandări generale</b>  |                    |                    |
| Evaluarea riscului și consilierea pre-sarcină se recomandă tuturor femeilor cu boală cardiovasculară și aortică congenitală sau dobândită cunoscută sau suspectată. <sup>39</sup>  | I                  | C                  |
| Se recomandă tratarea pacientelor aflate la risc crescut în centre specializate de către o echipă multidisciplinară: echipa inimii în sarcină. <sup>39</sup>   | I                  | C                  |
| Ecocardiografia este recomandată la orice pacientă însărcinată cu semne sau simptome cardiovasculare noi sau neexplicate.  | I                  | C                  |
| Nașterea pe cale vaginală e recomandată de primă intenție la majoritatea pacientelor; cele mai importante excepții sunt listate mai jos. <sup>96</sup>   | I                  | C                  |
| Tratamentul profilactic cu antibiotice pentru prevenția endocarditei în timpul nașterii nu este recomandat. <sup>112</sup>   | III                | C                  |
| <b>Recomandări pentru sarcină în hipertensiunea pulmonară sau boală cardiacă congenitală</b>   |                    |                    |
| Cateterismul cardiac drept se recomandă pentru a confirma diagnosticul de hipertensiune arterială pulmonară (grup I). Acesta poate fi făcut pe perioada sarcinii dar cu indicații foarte stricte, la momentul optim și cu ocrotirea fătului. <sup>10</sup> | I                  | C                  |
| Sarcina nu este recomandată pacientelor cu hipertensiune arterială pulmonară. <sup>119</sup>   | III                | B                  |
| Sarcina nu este recomandată pacientelor după operație Fontan și în orice complicații asociate  | III                | C                  |
| <b>Recomandări pentru managementul bolii aortice</b>   |                    |                    |
| <b>Toate bolile aortice</b>  |                    |                    |
| Vizualizarea imagistică a întregii aorte (CT/RMN) se recomandă înainte de sarcină pacientelor cu sindrom aortic genetic dovedit sau cu boală aortică cunoscută. <sup>53</sup>  | I                  | C                  |
| Când o femeie cunoscută cu dilatare aortică, (istoric de) disecție sau predispoziție genetică pentru disecție rămâne însărcinată, se recomandă controlul strict al tensiunii arteriale. <sup>185</sup>   | I                  | C                  |
| Repetarea ecocardiografiei la fiecare 4-12 săptămâni (în funcție de diagnostic și severitatea dilatării) se recomandă în timpul sarcinii și 6 luni post-partum la pacientele cu dilatare de aortă ascendentă. <sup>194</sup>                               | I                  | C                  |
| Tuturor femeilor cu dilatare aortică sau (istoric de) disecție aortică le este recomandată nașterea în centre cu expertiză cu echipa inimii în sarcină, unde este disponibilă chirurgia cardiotoracică. <sup>96</sup>                                      | I                  | C                  |
| La pacientele cu aortă ascendentă <40 mm se recomandă nașterea pe cale vaginală. <sup>96</sup>   | I                  | C                  |
| <b>Sindroame specifice</b>   |                    |                    |
| Sarcina nu este recomandată pacientelor cu sindrom vascular Ehlers-Danlos. <sup>26</sup>   | III                | C                  |
| <b>Recomandări pentru managementul bolii cardiace valvulare native</b>   |                    |                    |
| <b>Stenoza mitrală</b>   |                    |                    |
| La pacientele simptomatice sau cu hipertensiune pulmonară se recomandă restricția activității fizice și tratament cu beta blocante I selective. <sup>5,204</sup>   | I                  | B                  |
| Diureticele sunt recomandate când simptomele de congestie persistă în pofida tratamentului betablocant. <sup>5</sup>   | I                  | B                  |
| Intervenția este recomandată înaintea sarcinii pacientelor cu stenoză mitrală și arie valvulară <1 cm <sup>2</sup> .   | I                  | C                  |
| Anticoagularea cu heparine sau AVK este recomandată în caz de fibrilație atrială, tromboză de atriu stâng sau antecedente de complicații embolice.   | I                  | C                  |
| <b>Stenoza aortică</b>   |                    |                    |
| Intervenția este recomandată înaintea sarcinii la pacientele cu stenoză aortică severă dacă sunt simptomatice.   | I                  | B                  |
| Intervenția este recomandată înaintea sarcinii pacientelor cu stenoză aortică severă dacă este prezentă disfuncția de ventricul stâng (FEVS <50%). <sup>204</sup>  | I                  | C                  |
| Intervenția este recomandată înaintea sarcinii pacientelor cu stenoză aortică severă dacă sunt simptomatice în timpul testării de efort.   | I                  | C                  |
| <b>Leziunile cronice regurgitante</b>  |                    |                    |
| Tratamentul chirurgical se recomandă înainte de sarcină la pacientele simptomatice, cu regurgitare severă aortică sau mitrală, cu alterarea funcției ventriculare sau dilatare ventriculară. <sup>204</sup>  | I                  | C                  |

|  |     |   |
|--|-----|---|
| <b>Continuare</b>  |     |   |
| Tratamentul medicamentos se recomandă femeilor însărcinate cu leziuni regurgitante atunci când apare simptomatologia.  | I   | C |
| <b>Recomandări pentru managementul protezelor cardiace valvulare</b>   |     |   |
| Se recomandă alegerea protezei valvulare femeilor ce își doresc o sarcină după consultarea echipei inimii în sarcină.  | I   | C |
| Managementul sarcinii femeilor cu proteze valvulare mecanice se recomandă a fi făcut în centre cu expertiză, de către o echipă a inimii în sarcină.  | I   | C |
| Dacă nașterea începe în timpul tratamentului cu AVK sau în mai puțin de 2 săptămâni de la oprirea tratamentului cu AVK se indică nașterea prin cezariană.  | I   | C |
| Se recomandă întreruperea AVK și inițierea dozelor ajustate intravenoase de HNF (aPTT $\geq 2 \times$ control) sau doza ajustată de HGMM (vezi recomandările separate) din a 36-a săptămână de sarcină.  | I   | C |
| Se recomandă anticiparea datei nașterii pentru a asigura siguranța și eficiența anticoagularii peripartum.   | I   | C |
| Se recomandă ecocardiografia imediată femeilor cu proteză valvulară mecanică care prezintă dispnee și/sau un eveniment embolic.  | I   | C |
| În al doilea și al treilea trimestru de sarcină până în săptămâna 36, AVK se recomandă femeilor ce necesită doze mici. <sup>a</sup>  | I   | C |
| <b>Recomandări privind managementul bolii arteriale coronariene</b>  |     |   |
| ECG și măsurarea nivelului troponinei se recomandă atunci când o femeie însărcinată prezintă durere toracică. <sup>238</sup>   | I   | C |
| Angioplastia coronariană primară se recomandă ca terapie de reperfuție preferată pentru STEMI în timpul sarcinii. <sup>237</sup>   | I   | C |
| Alăptarea la sân nu este recomandată mamelor care urmează tratament antiagregant plachetar, altul decât dozele mici de aspirină, din cauza lipsei datelor (vezi secțiunea 12).   | III | C |
| <b>Recomandări privind managementul cardiomiopatiilor și insuficienței cardiace</b>  |     |   |
| Anticoagularea este recomandată la pacientele cu tromboză intracardiacă detectată imagistic sau în prezența dovezilor de embolie sistemică. <sup>286</sup>   | I   | A |
| Femeile cu insuficiență cardiacă în timpul sarcinii trebuie tratate în conformitate cu ghidurile actuale pentru pacienții obișnuți, respectând contraindicațiile pentru anumite medicamente în timpul sarcinii <sup>30</sup> (vezi tabelul 7).   | I   | B |
| Este recomandată informarea femeilor cu ICFer asupra riscului de deteriorare a condiției lor în timpul sarcinii și peripartum. <sup>29</sup>   | I   | C |
| Anticoagularea terapeutică cu HGMM sau AVK în funcție de stadiul sarcinii este recomandată la pacientele cu fibrilație atrială.  | I   | C |
| În ICFer se recomandă continuarea tratamentului cu betablocante la femeile care urmau acest tratament înainte de sarcină sau inițierea acestuia cu atenție dacă simptomatologia persistă.  | I   | C |
| La pacientele cu CMPP și CMD, consilierea legată de recurența riscului în timpul sarcinii este recomandată în toate cazurile, chiar după recuperarea funcției VS.  | I   | C |
| CMH  |     |   |
| La pacientele cu CMH se recomandă ca utilizarea betablocanților să fie continuată dacă erau utilizate înainte de sarcină. <sup>313</sup>   | I   | C |
| <b>Recomandări privind managementul aritmiilor</b>   |     |   |
| <b>Managementul acut (administrare intravenoasă de medicamente) în TSV și FA</b>   |     |   |
| Cardioversia electrică imediată este recomandată în orice tahicardie cu instabilitate hemodinamică și pentru FA cu preexcitație. <sup>12,306</sup>   | I   | C |
| <b>Managementul pe termen lung (administrare orală a medicației) în TSV și FA</b>  |     |   |
| Betablocanțele I selective sau verapamil b sunt recomandate pentru prevenția TSV la pacientele fără preexcitație pe ECG de repaus. <sup>12,327</sup>   | I   | C |
| Flecainida sau propafenona sunt recomandate pentru prevenția TSV la pacientele cu sindrom WPW. <sup>12</sup>   | I   | C |
| Betablocanțele beta-I selective sunt recomandate pentru controlul frecvenței în tahicardia atrială sau FA. <sup>12</sup>   | I   | C |
| <b>Managementul acut (administrare intravenoasă de medicamente) în tahiaritmii ventriculare</b>  |     |   |
| Cardioversia electrică imediată este recomandată pentru TV susținută instabilă și stabilă. <sup>72</sup>   | I   | C |
| <b>Managementul pe termen lung (administrare orală a medicației) în tahiaritmii ventriculare</b>   |     |   |
| Betablocanțele sunt recomandate în timpul sarcinii și post-partum la pacientele cu sindrom de QT lung sau tahicardie ventriculară polimorfă catecolaminergică. <sup>72</sup>   | I   | C |
| <b>Recomandări privind managementul hipertensiunii</b>   |     |   |
| Dozele mici de aspirină (100-150 mg zilnic) se recomandă femeilor aflate la risc înalt sau moderat de pre-eclampsie din săptămâna 12 până în săptămâna 36-37. <sup>347,348</sup>   | I   | A |
| La femeile cu hipertensiune gestațională sau hipertensiune pre-existentă suprapusă cu hipertensiunea gestațională sau hipertensiune cu afectare de organ subclinică sau simptomatică, inițierea tratamentului este recomandată la TAS $> 140$ mmHg sau TAD $> 90$ mmHg. <sup>99</sup> În toate celelalte cazuri, inițierea tratamentului medicamentos se recomandă la TAS $\geq 150$ mmHg sau TAD $\geq 95$ mmHg. <sup>348,375</sup> | I   | C |
| TAS $\geq 170$ mmHg sau TAD $\geq 110$ mmHg la o femeie însărcinată reprezintă o urgență și necesită internare.  | I   | C |
| Metildopa, labetalol și antagoniștii calcici reprezintă medicația de elecție în tratamentul hipertensiunii în sarcină. <sup>51,379,389</sup>   | I   | C |
| Se recomandă urgentarea nașterii în preeclampsie asociată cu condiții adverse ca tulburări vizuale sau tulburări hemostatice.  | I   | C |
| În hipertensiunea severă, se recomandă tratamentul cu labetalol intravenos, metildopa oral sau nifedipin. <sup>51</sup>  | I   | C |
| <b>Recomandări privind managementul tromboembolismului venos</b>   |     |   |
| HGMM se recomandă pentru prevenția și tratamentul tromboembolismului venos la pacientele însărcinate. <sup>13</sup>  | I   | B |

| Continuare  |     |   |
|---|-----|---|
| Pentru femeile aflate la risc înalt se recomandă administrarea unei doze profilactice de HGMM în funcție de greutate (exemplu enoxaparină 0,5 mg/kg o dată pe zi). <sup>13</sup>  | I   | B |
| Se recomandă ca doza terapeutică de HGMM să fie bazată pe greutatea corporală. <sup>14</sup>  | I   | C |
| În cazul tromboembolismului pulmonar, tromboliticele sunt recomandate doar la paciențele cu hipotensiune severă sau șoc. <sup>21</sup>  | I   | C |
| La femeile cu risc înalt se recomandă trecerea de la HGMM la HNF cu cel puțin 36 ore înainte de naștere și oprirea perfuziei de HNF cu 4-6 ore înainte de ora anticipată a nașterii. aPTT trebuie să aibă valori normale înainte de anestezia regională. <sup>22</sup>  | I   | C |
| Recomandări privitoare la utilizarea medicamentelor în sarcină  |     |   |
| Înainte de începerea tratamentului medicamentos în sarcină se recomandă verificarea medicației și datele legate de siguranță (vezi tabel 7)   | I   | C |
| În absența datelor legate de siguranța clinică se recomandă să fie verificate date suplimentare și www.safefetus.com pentru date de siguranță preclinice.   | I   | C |
| Luarea deciziilor bazate pe categoriile FDA precedente nu mai este recomandată.   | III | C |
| <p>Medicamentele de clasă III nu trebuie utilizate în QTC prelungit. Cardioversia FA și flutterului atrial trebuie precedate în general de anticoagulare (vezi mai jos).<sup>146</sup></p> <p>FA = fibrilație atrială; aPTT = timp de tromboplastină parțială activat; SA = stenoză aortică; TA = tahicardie atrială; CT = tomografie computerizată; TAD = tensiune arterială diastolică; CMD = cardiomiopatie dilatativă; ECG = electrocardiogramă; FDA = Food and Drug Administration; CMH = cardiomiopatie hipertrofică; ICCFe = insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție redusă; HGMM = heparine cu greutate moleculară mică; VS = ventricul stâng; VSFE = fracție de ejeție a ventriculului stâng; RMN = rezonanță magnetică nucleară; SM = stenoză mitrală; HTAP = hipertensiune arterială pulmonară; CMPP = cardiomiopatie peripartum; TAS = tensiune arterială sistolică; STEMI = infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST; TSV = tahicardie supraventriculară; HNF = heparină nefracționată; AVK = antagoniști ai vitaminei K; TV = tahicardie ventriculară; VTE = tromboembolism venos; WPW = Wolff-Parkinson-White.</p> <p><sup>a</sup> Doză redusă AVK: warfarin &lt;5 mg/zi, phenprocoumon &lt;3 g/zi, acenocumarol &lt;2 g/zi. Doze crescute AVK: warfarina &gt;5 mg/zi, phenprocoumon &gt;3 mg/zi sau acenocumarol &gt;2 mg/zi.</p> <p><sup>b</sup> Agenții blocați atrio-ventriculari nodali nu trebuie utilizați la pacienții cu pre-excitație pe ECG de repaus sau în prezența FA cu pre-excitație.</p> <p><sup>c</sup> Flecainida și propafenona trebuie asociate cu agenții blocați atrio-ventriculari nodali pentru anumite tahicardii atriale, însă doar după excluderea bolii structurale cardiace, reducerii funcției ventriculului stâng și blocului de ram.</p> |     |   |

## Referințe

- Bouvier-Colle MH, Mohangoo AD, Gissler M, Novak-Antolic Z, Vutuc C, Szamotulska K, Zeitlin J. What about the mothers? An analysis of maternal mortality and morbidity in perinatal health surveillance systems in Europe. *BJOG* 2012;119:880–889; discussion 890.
- Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, Harper A, Hulbert D, Lucas S, McClure J, Millward-Sadler H, Neilson J, Nelson-Piercy C, Norman J, O’Herlihy C, Oates M, Shakespeare J, de Swiet M, Williamson C, Beale V, Knight M, Lennox C, Miller A, Parmar D, Rogers J, Springett A. Saving mothers’ lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;118:1–203.
- Knight M, Nair M, Tuffnell D, Kenyon S, Shakespeare J, Brocklehurst P, Kurinczuk JJ, (Eds.) on behalf of MBRRACE-UK. Saving lives, improving mothers’ care - surveillance of maternal deaths in the UK 2012–14 and lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland confidential enquiries into maternal deaths and morbidity 2009–14. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit, University of Oxford; 2016.
- van Hagen IM, Boersma E, Johnson MR, Thorne SA, Parsonage WA, Escribano Subias P, Lesniak-Sobelga A, Irtyuga O, Sorour KA, Taha N, Maggioni AP, Hall R, Roos-Hesselink JW. Global cardiac risk assessment in the registry of pregnancy and cardiac disease: Results of a registry from the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:523–533.
- Elkayam U, Goland S, Pieper PG, Silverside CK. High-risk cardiac disease in pregnancy: Part I. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:396–410.
- Farr A, Lenz-Gebhart A, Einig S, Ortner C, Holzer I, Elhenicky M, Husslein PW, Lehner R. Outcomes and trends of peripartum maternal admission to the intensive care unit. *Wien Klin Wochenschr* 2017;129:605–611.
- Hermus MA, Wiegers TA, Hitzert MF, Boesveld IC, van den Akker-van Marle ME, Akkermans HA, Buijnzeels MA, Franx A, de Graaf JP, Rijnders ME, Steegers EA, van der Pal-de Bruin KM. The Dutch Birth Centre Study: Study design of a programmatic evaluation of the effect of birth centre care in the Netherlands. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:148.
- de Jonge L, Garne E, Gini R, Jordan SE, Klungsoyr K, Loane M, Neville AJ, Pierini A, Puccini A, Thayer DS, Tucker D, Vinkel Hansen A, Bakker MK. Improving information on maternal medication use by linking prescription data to congenital anomaly registers: A EUROmediCAT study. *Drug Saf* 2015;38:1083–1093.
- Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, lung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2011;32:3147–3197.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP III, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM III, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:e57–e185.
- Pijuan-Domenech A, Galian L, Goya M, Casellas M, Merced C, Ferreira-Gonzalez I, Marsal-Mora JR, Dos-Subira L, Subirana-Domenech MT, Pedrosa V, Baro-Marine F, Manrique S, Casalldaliga-Ferrer J, Tornos P, Cabero L, Garcia-Dorado D. Cardiac complications during pregnancy are better predicted with the modified who risk score. *Int J Cardiol* 2015;195:149–154.
- Katritsis DG, Boriani G, Cosio FG, Hindricks G, Jais P, Josephson ME, Keegan R, Kim YH, Knight BP, Kuck KH, Lane DA, Lip GY, Malmberg H, Oral H, Pappone C, Themitocclakis S, Wood KA, Blomstrom-Lundqvist C. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulaci\_ on Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Europace* 2017;19:465–511.
- 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.
- McDonnell BP, Glennon K, McTiernan A, O’Connor HD, Kirkham C, Kevane B, Donnelly JC, Ni Ainle F. Adjustment of therapeutic LMWH to achieve specific target anti-FXa activity does not affect outcomes in pregnant patients with venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2017;43:105–111.
- Driver K, Chisholm CA, Darby AE, Malhotra R, Dimarco JP, Ferguson JD. Catheter ablation of arrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:698–702.
- Chen G, Sun G, Xu R, Chen X, Yang L, Bai Y, Yang S, Guo P, Zhang Y, Zhao C, Wang DW, Wang Y. Zero-fluoroscopy catheter ablation of severe drug-resistant arrhythmia guided by Ensite NavX system during pregnancy: Two case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4487.
- 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.
18. Dronkers CE, Sramek A, Huisman MV, Klok FA. Accurate diagnosis of iliac vein thrombosis in pregnancy with magnetic resonance direct thrombus imaging (MRDTI). *BMJ Case Rep* 2016;2016:bcr2016218091.
19. Curry RA, Gelson E, Swan L, Dob D, Babu-Narayan SV, Gatzoulis MA, Steer PJ, Johnson MR. Marfan syndrome and pregnancy: Maternal and neonatal outcomes. *BJOG* 2014;121:610–617.
20. Carlson M, Airhart N, Lopez L, Silberbach M. Moderate aortic enlargement and bicuspid aortic valve are associated with aortic dissection in turner syndrome: Report of the international Turner syndrome aortic dissection registry. *Circulation* 2012;126:2220–2226.
21. Heavner MS, Zhang M, Bast CE, Parker L, Eyer RF. Thrombolysis for massive pulmonary embolism in pregnancy. *Pharmacotherapy* 2017;37:1449–1457.
22. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, Arendt K, Bates SM, Friedman A, Horlocker T, Houle T, Landau R, Dubois H, Fernando R, Houle T, Kopp S, Montgomery D, Pellegrini J, Smiley R, Toledo P. The society for obstetric anesthesia and perinatology consensus statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg* 2018;126:928–944.
23. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Aboyans V, Vaz Carneiro A, Achenbach S, Agewall S, Allanore Y, Asteggiano R, Paolo Badano L, Albert Barbera J, Bouvaist H, Bueno H, Byrne RA, Carerj S, Castro G, Erol C, Falk V, Funck-Brentano C, Gorenflo M, Granton J, Jung B, Kiely DG, Kirchhof P, Kjellstrom B, Landmesser U, Lekakis J, Lionis C, Lip GY, Orfanos SE, Park MH, Piepoli MF, Ponikowski P, Revel MP, Rigau D, Rosenkranz S, Voller H, Luis Zamorano J. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016;37:67–119.
24. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, McMurray J, Yamac H, Labidi S, Struman 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.
25. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, Vogel-Claussen J, Schwab J, Franke A, Schwarzkopf M, Ehlermann P, Pfister R, Michels G, Westenfeld R, Stangl V, Kindermann I, Kuhl U, Angermann CE, Schlitt A, Fischer D, Podewski E, Bohm M, Sliwa K, Bauersachs J. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: A multicentre randomized study. *Eur Heart J* 2017;38:2671–2679.
26. 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.
27. Worldatlas. Countries with the oldest average mother's age at first birth. <https://www.worldatlas.com/articles/countries-with-the-highest-mother-s-mean-age-atfirst-birth.html> (25 April 2017).
28. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: A systematic review. *Lancet* 2006;367:1066–1074.
29. 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 JF, Farine D, Sorensen S. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001;104:515–521.
30. Swan L. Congenital heart disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:495–506.
31. Rutherford JD. Heart failure in pregnancy. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9:277–281.
32. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:364–370.
33. Kampman MA, Valente MA, van Melle JP, Balci A, Roos-Hesselink JW, Mulder BJ, van Dijk AP, Oudijk MA, Jongbloed MR, van Veldhuisen DJ, Pieper PG. Cardiac adaptation during pregnancy in women with congenital heart disease and healthy women. *Heart* 2016;102:1302–1308.
34. Cornette J, Ruys TP, Rossi A, Rizopoulos D, Takkenberg JJ, Karamermer Y, Opic P, Van den Bosch AE, Geleijnse ML, Duvekot JJ, Steegers EA, Roos-Hesselink JW. Hemodynamic adaptation to pregnancy in women with structural heart disease. *Int J Cardiol* 2013;168:825–831.
35. Wald RM, Silversides CK, Kingdom J, Toi A, Lau CS, Mason J, Colman JM, Sermer M, Siu SC. Maternal cardiac output and fetal doppler predict adverse neonatal outcomes in pregnant women with heart disease. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e002414.
36. Pieper PG. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:718–729.
37. Pieper PG, Balci A, Aarnoudse JG, Kampman MA, Sollie KM, Groen H, Mulder BJ, Oudijk MA, Roos-Hesselink JW, Cornette J, van Dijk AP, Spaanderman ME, Drenthen W, van Veldhuisen DJ. Uteroplacental blood flow, cardiac function, and pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circulation* 2013;128:2478–2487.
38. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: A mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:989–1008.
39. Roos-Hesselink JW, Budts W, Walker F, De Backer JFA, Swan L, Stones W, Kranke P, Sliwa-Hahnle K, Johnson MR. Organisation of care for pregnancy in patients with congenital heart disease. *Heart* 2017;103:1854–1859.
40. Ohuchi H, Tanabe Y, Kamiya C, Noritake K, Yasuda K, Miyazaki A, Ikeda T, Yamada O. Cardiopulmonary variables during exercise predict pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circ J* 2013;77:470–476.
41. 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.
42. 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.
43. Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Hall R, Subirana-Domenech MT, Grando-Ting J, Estensen M, Crepaz R, Fesslova V, Gurvitz M, De Backer J, Johnson MR, Pieper PG. Heart failure in pregnant women with cardiac disease: Data from the ropac. *Heart* 2014;100:231–238.
44. Balci A, Sollie-Szarynska KM, van der Bijl AG, Ruys TP, Mulder BJ, Roos-Hesselink JW, van Dijk AP, Wajon EM, Vliegen HW, Drenthen W, Hillege HL, Aarnoudse JG, van Veldhuisen DJ, Pieper PG. Prospective validation and assessment of cardiovascular and offspring risk models for pregnant women with congenital heart disease. *Heart* 2014;100:1373–1381.
45. Cauldwell M, Patel RR, Steer PJ, Swan L, Norman-Taylor J, Gatzoulis M, Johnson MR. Managing subfertility in patients with heart disease: What are the choices? *Am Heart J* 2017;187:29–36.
46. Tanous D, Siu SC, Mason J, Greutmann M, Wald RM, Parker JD, Sermer M, Colman JM, Silversides CK. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1247–1253.
47. Kampman MA, Balci A, van Veldhuisen DJ, van Dijk AP, Roos-Hesselink JW, Sollie-Szarynska KM, Ludwig-Ruitenbergh M, van Melle JP, Mulder BJ, Pieper PG. N-terminal pro-b-type natriuretic peptide predicts cardiovascular complications in pregnant women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2014;35:708–715.
48. Song YB, Park SW, Kim JH, Shin DH, Cho SW, Choi JO, Lee SC, Moon JR, Huh J, Kang IS, Lee HJ. Outcomes of pregnancy in women with congenital heart disease: A single center experience in Korea. *J Korean Med Sci* 2008;23:808–813.

49. Liu H, Huang TT, Lin JH. Risk factors and risk index of cardiac events in pregnant women with heart disease. *Chin Med J (Engl)* 2012;125:3410–3415.
50. Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, Lee-Parriz A, Economy KE, Landzberg MJ. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation* 2006;113:517–524.
51. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. ASH position paper: Hypertension in pregnancy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2009;11:214–225.
52. Cornette J, Ruys TP, Roos-Hesselink JW. Assessment of the right ventricle in pregnant women with and without structural heart disease. *Int J Cardiol* 2013;168:3087.
53. American College of Obstetricians Gynecologists' Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 656: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2016;127:e75–e80.
54. Buys R, Cornelissen V, Van De Bruene A, Stevens A, Coeckelberghs E, Onkelinx S, Thomaes T, Delecluse C, Budts W, Vanhees L. Measures of exercise capacity in adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2011;153:26–30.
55. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA* 2016;316:952–961.
56. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion. Number 299, September 2004 (replaces no. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;104:647–651.
57. International Commission on Radiological Protection. Pregnancy and medical radiation. ICRP publication 84. *Ann ICRP* 2000;30:iii–viii, 1–43.
58. Yang B, Ren BX, Tang FR. Prenatal irradiation-induced brain neuropathology and cognitive impairment. *Brain Dev* 2017;39:10–22.
59. Boice JD Jr, Miller RW. Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology* 1999;59:227–233.
60. Kellaranta A, Kaasalainen T, Seuri R, Toroi P, Kortesianiemi M. Fetal radiation dose in computed tomography. *Radiat Prot Dosimetry* 2015;165:226–230.
61. Schrale RG, Ormerod J, Ormerod OJ. Percutaneous device closure of the patent foramen ovale during pregnancy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:579–583.
62. Sachs HC. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: An update on selected topics. *Pediatrics* 2013;132:e796–e809.
63. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2241–2247.
64. Gill HK, Splitt M, Sharland GK, Simpson JM. Patterns of recurrence of congenital heart disease: An analysis of 6,640 consecutive pregnancies evaluated by detailed fetal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:923–929.
65. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35:2733–2779.
66. Charron P, Arad M, Arbustini E, Basso C, Bilinska Z, Elliott P, Helio T, Keren A, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Perrot A, Rapezzi C, Ristic A, Seggewiss H, van Langen I, Tavazzi L. Genetic counselling and testing in cardiomyopathies: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2010;31:2715–2726.
67. De Stefano V, Rossi E. Testing for inherited thrombophilia and consequences for antithrombotic prophylaxis in patients with venous thromboembolism and their relatives. *Thromb Haemostasis* 2013;110:697–705.
68. 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. *Circulation* 2007;115:3015–3038.
69. Burchill L, Greenway S, Silversides CK, Mital S. Genetic counseling in the adult with congenital heart disease: What is the role? *Curr Cardiol Rep* 2011;13:347–355.
70. Cowan JR, Ware SM. Genetics and genetic testing in congenital heart disease. *Clin Perinatol* 2015;42:373–393, ix.
71. Girerd B, Lau E, Montani D, Humbert M. Genetics of pulmonary hypertension in the clinic. *Curr Opin Pulm Med* 2017;23:386–391.
72. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck KH, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekval TM, Spaulding C, Van Veldhuisen DJ. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2015;36:2793–2867.
73. Skirton H, Goldsmith L, Jackson L, Lewis C, Chitty L. Offering prenatal diagnostic tests: European guidelines for clinical practice [corrected]. *Eur J Hum Genet* 2014;22:580–586.
74. Alanen J, Leskinen M, Sairanen M, Korpimäki T, Kouru H, Gissler M, Ryyanen M, Nevalainen J. Fetal nuchal translucency in severe congenital heart defects: Experiences in Northern Finland. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017:1–7.
75. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides 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.
76. 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.
77. Eleftheriades M, Tsapakis E, Sotiriadis A, Manolagos E, Hassiakos D, Botsis D. Detection of congenital heart defects throughout pregnancy; impact of first trimester ultrasound screening for cardiac abnormalities. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2546–2550.
78. 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.
79. 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.
80. Fetal Echocardiography Task Force, American Institute of Ultrasound in Medicine Clinical Standards Committee, American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. AIUM practice guideline for the performance of fetal echocardiography. *J Ultrasound Med* 2011;30:127–136.
81. Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000073.
82. Manning FA. Fetal biophysical profile. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26:557–577.
83. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Biraldo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvekot JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorgiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): A randomised trial. *Lancet* 2015;385:2162–2172.
84. Wieseler KM, Bhargava P, Kanal KM, Vaidya S, Stewart BK, Dighe MK. Imaging in pregnant patients: Examination appropriateness. *Radiographics* 2010;30:1215–1229; discussion 1230–1213.
85. Ntusi NA, Samuels P, Moosa S, Mocumbi AO. Diagnosing cardiac disease during pregnancy: Imaging modalities. *Cardiovasc J Afr* 2016;27:95–103.
86. Kapoor MC. Cardiopulmonary bypass in pregnancy. *Ann Card Anaesth* 2014;17:33–39.87. Baschat AA, Cosmi E, Biraldo 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.
88. John AS, Gurley F, Schaff HV, Warnes CA, Phillips SD, Arendt KW, Abel MD, Rose CH, Connolly HM. Cardiopulmonary bypass during pregnancy. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1191–1196.
89. Chandrasekhar S, Cook CR, Collard CD. Cardiac surgery in the parturient. *Anesth Analg* 2009;108:777–785.
90. Hosseini S, Kashfi F, Samiei N, Khamoushi A, Ghavidel AA, Yazdani F, Mirmesdagh Y, Mestres CA. Feto-maternal outcomes of urgent open-heart surgery during pregnancy. *J Heart Valve Dis* 2015;24:253–259.
91. Mishanina E, Rogozinska E, Thatthi T, Uddin-Khan R, Khan KS, Meads C. Use of labour induction and risk of cesarean delivery: A systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2014;186:665–673.
92. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JL, Thilen U, Webb GD, Niwa K, Kaemmerer H, Baumgartner H, Budts W, Maggioni AP, Tavazzi L, Taha N, Johnson MR, Hall R. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: Results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:657–665.
93. Ramsey PS, Hogg BB, Savage KG, Winkler DD, Owen J. Cardiovascular effects of intravaginal misoprostol in the mid trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1100–1102.
94. Kilpatrick AW, Thorburn J. Severe hypotension due to intramyometrial injection of prostaglandin E2. *Anaesthesia* 1990;45:848–849.
95. Perloff JK, Child J. Congenital heart disease in adults. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998.
96. Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Pijuan-Domenech A, Vasario E, Gaisin IR, lung B, Freeman LJ, Gordon EP, Pieper PG, Hall R, Boersma E, Johnson MR. Is a planned caesarean section in women with cardiac disease beneficial? *Heart* 2015;101:530–536.
97. van Veen JJ, Maclean RM, Hampton KK, Laidlaw S, Kitchen S, Toth P, Makris M. Protamine reversal of low molecular weight heparin: Clinically effective? *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22:565–570.
98. van Aart L, Eijkhout HW, Kamphuis JS, Dam M, Schattengerk ME, Schouten TJ, Ploeger B, Strengers PF. Individualized dosing regimen for prothrombin complex concentrate more effective than standard treatment in the reversal of oral anticoagulant therapy: An open, prospective randomized controlled trial. *Thromb Res* 2006;118:313–320.
99. Chai-Adisaksopha C, Hillis C, Siegal DM, Movilla R, Hedde N, Iorio A, Crowther M. Prothrombin complex concentrates versus fresh frozen plasma for warfarin reversal. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2016;116:879–890.
100. Devitt JH, Noble WH, Byrick RJ. A Swan-Ganz catheter related complication in a patient with Eisenmenger's syndrome. *Anesthesiology* 1982;57:335–337.
101. Dob DP, Yentis SM. Practical management of the parturient with congenital heart disease. *Int J Obstet Anesth* 2006;15:137–144.
102. Rossi A, Cornette J, Johnson MR, Karamermer Y, Springeling T, Opic P, Moelker A, Krestin GP, Steegers E, Roos-Hesselink J, van Geuns RJ. Quantitative cardiovascular magnetic resonance in pregnant women: Cross-sectional analysis of physiological parameters throughout pregnancy and the impact of the supine position. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:31.
103. Blake MJ, Martin A, Manktelow BN, Armstrong C, Halligan AW, Panerai RB, Potter JF. Changes in baroreceptor sensitivity for heart rate during normotensive pregnancy and the puerperium. *Clin Sci (Lond)* 2000;98:259–268.
104. Foley M, Lockwood C, Gersh B, Barss V. Maternal cardiovascular and hemodynamic adaptation to pregnancy. <https://www.scribd.com/document/269648347/Maternal-Cardiovascular-and-Hemodynamic-Adaptations-to-Pregnancy> 2010.
105. Cauldwell M, Steer PJ, Swan L, Uebing A, Gatzoulis MA, Johnson MR. The management of the third stage of labour in women with heart disease. *Heart* 2017;103:945–951.
106. Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM, Novikova N, Linder V, Ferreira S, Piaggio G. Misoprostol to prevent and treat postpartum haemorrhage: A systematic review and meta-analysis of maternal deaths and dose-related effects. *Bull World Health Organ* 2009;87:666–677.
107. de Labriolle A, Genee O, Heggs LM, Fauchier L. Acute myocardial infarction following oral methyl-ergometrine intake. *Cardiovasc Toxicol* 2009;9:46–48.
108. 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 methyl-ergometrine during caesarean section. *Br J Anaesth* 2008;100:683–689.
109. Bateman BT, Patorno E, Desai RJ, Seely EW, Mogun H, Maeda A, Fischer MA, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF. Late pregnancy b blocker exposure and risks of neonatal hypoglycemia and bradycardia. *Pediatrics* 2016;138:e20160731.
110. Kuijpers JM, Koolbergen DR, Groenink M, Peels KCH, Reichert CLA, Post MC, Bosker HA, Wajon E, Zwinderman AH, Mulder BJM, Bouma BJ. Incidence, risk factors, and predictors of infective endocarditis in adult congenital heart disease: Focus on the use of prosthetic material. *Eur Heart J* 2017;38: 2048–2056.
111. Kebed KY, Bishu K, Al Adham RI, Baddour LM, Connolly HM, So-hail MR, Steckelberg JM, Wilson WR, Murad MH, Anavekar NS. Pregnancy and postpartum infective endocarditis: A systematic review. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1143–1152.
112. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, lung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2015;36:3075–3128.
113. Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during pregnancy. *South Med J* 2003;96:1156–1157.
114. Campuzano K, Roque H, Bolnick A, Leo MV, Campbell WA. Bacterial endocarditis complicating pregnancy: Case report and systematic review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2003;268: 251–255.
115. Drugs.com. FDA Pregnancy Categories. <https://www.drugs.com/pregnancy/>.
116. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor A, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, Rosenthal E, Walker F, Williams D, de Swiet M, Guillebaud J. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006; 32:75–81.
117. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. Geneva: WHO Press; 2015. p.267.
118. Mercer CH, Tanton C, Prah P, Erens B, Sonnenberg P, Clifton S, Macdowall W, Lewis R, Field N, Datta J, Copas AJ, Phelps A, Wellings K, Johnson AM. Changes in sexual attitudes and lifestyles in Britain through the life course and over time: Findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (NATSAL). *Lancet* 2013;382:1781–1794.
119. Vigil M, Kaemmerer M, Niggemeyer E, Nagdyman N, Seifert-Klaus V, Trigas V, Bauer U, Schneider KT, Berger F, Hess J, Kaemmerer H. Sexuality and reproductive health in women with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2010;105:538–541.
120. Roos-Hesselink JW, Cornette J, Sliwa K, Pieper PG, Veldtman GR, Johnson MR. Contraception and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2015;36:1728–1734, 1734a–1734b.
121. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: National follow-up study. *BMJ* 2009;339:b2890.
122. Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257–2266.
123. Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Pintao MC, Azevedo GD, Gomes MK, Silvade- Sa MF. Use of the etonogestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade. *Hum Reprod* 2007;22:2196–2201.

124. Cheng L, Che Y, Gulmezoglu AM. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;8:CD001324.
125. Vasilakis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. *Contraception* 1999;59:79–83.
126. Gemzell-Danielsson K, Rabe T, Cheng L. Emergency contraception. *Gynecol Endocrinol* 2013;29:1–14.
127. Jesam C, Cochoon L, Salvatierra AM, Williams A, Kapp N, Levy-Gompel D, Brache V. A prospective, open-label, multicenter study to assess the pharmacodynamics and safety of repeated use of 30 mg ulipristal acetate. *Contraception* 2016;93:310–316.
128. 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.
129. Ireland LD, Gatter M, Chen AY. Medical compared with surgical abortion for effective pregnancy termination in the first trimester. *Obstet Gynecol* 2015;126:22–28.
130. Dhalwani NN, Fiaschi L, West J, Tata LJ. Occurrence of fertility problems presenting to primary care: Population-level estimates of clinical burden and socioeconomic inequalities across the UK. *Hum Reprod* 2013;28:960–968.
131. Humaidan P, Nelson SM, Devroey P, Coddington CC, Schwartz LB, Gordon K, Frattarelli JL, Tarlatzis BC, Fatemi HM, Lutjen P, Stegmann BJ. Ovarian hyperstimulation syndrome: Review and new classification criteria for reporting in clinical trials. *Hum Reprod* 2016;31:1997–2004.
132. Kametas NA, McAuliffe F, Krampfl E, Chambers J, Nicolaidis KH. Maternal cardiac function in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102:806–815.
133. Ombelet W, Martens G, De Sutter P, Gerris J, Bosmans E, Ruysinck G, Defoort P, Molenberghs G, Gyselaers W. Perinatal outcome of 12,021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: A cohort study. *Hum Reprod* 2006;21:1025–1032.
134. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-Top Guideline No. 7. October 2010. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2015.
135. Lees C, Marlow N, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Derks JB, Duvekot J, Frusca T, Diemert A, Ferrazzi E, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer E, Papageorghiou AT, Schleichbach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, van Wassenaer-Leemhuis A, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: Cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:400–408.
136. Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Lifetime prevalence of congenital heart disease in the general population from 2000 to 2010. *Circulation* 2014;130:749–756.
137. Mandalenakis Z, Rosengren A, Skoglund K, Lappas G, Eriksson P, Dellborg M. Survivorship in children and young adults with congenital heart disease in Sweden. *JAMA Intern Med* 2017;177:224–230.
138. Sliwa K, van Hagen IM, Budts W, Swan L, Sinagra G, Caruana M, Blanco MV, Wagenaar LJ, Johnson MR, Webb G, Hall R, Roos-Hesselink JW. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: Data from the Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1119–1128.
139. 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.
140. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104–109.
141. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, Kramer MR. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1206–1210.
142. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, Vizza CD, Macdonald P, Humbert M, Hoeper MM. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;40:881–885.
143. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, DeBoisblanc B. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: A retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013;143:1330–1336.
144. 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.
145. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, Safdar Z, Wilson VJ, Al Hazmi M, Preston IR, MacLean MR, Lahm T. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the pulmonary vascular research institute. *Pulm Circ* 2015;5:435–465.
146. Duan R, Xu X, Wang X, Yu H, You Y, Liu X, Xing A, Zhou R, Xi M. Pregnancy outcome in women with Eisenmenger's syndrome: A case series from west china. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016;16:356.
147. Cha KS, Cho KI, Seo JS, Choi JH, Park YH, Yang DH, Hong GR, Kim DS. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease (the Eisenmenger syndrome) (from the EIGER Study). *Am J Cardiol* 2013;112:1834–1839.
148. Ladouceur M, Benoit L, Basquin A, Radojevic J, Hauet Q, Hascoet S, Moceri P, Le Gloan L, Amedro P, Lucron H, Richard A, Gouton M, Nizard J. How pregnancy impacts adult cyanotic congenital heart disease: A multicenter observational study. *Circulation* 2017;135:2444–2447.
149. Presbitero P, Somerville J, Stone S, Aruta E, Spiegelhalter D, Raba-joli F. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation* 1994;89:2673–2676.
150. Yap SC, Drenthen W, Meijboom FJ, Moons P, Mulder BJ, Vliegen HW, van Dijk AP, Jaddoe VV, 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.
151. Balci A, Drenthen W, Mulder BJ, Roos-Hesselink JW, Voors AA, Vliegen HW, Moons P, Sollié KM, van Dijk AP, van Veldhuisen DJ, Pieper PG. Pregnancy in women with corrected tetralogy of fallot: Occurrence and predictors of adverse events. *Am Heart J* 2011;161:307–313.
152. Kampman MA, Siegmund AS, Bilardo CM, van Veldhuisen DJ, Balci A, Oudijk MA, Groen H, Mulder BJ, Roos-Hesselink JW, Sieswerda G, de Laat MW, Sollié- Szarynska KM, Pieper PG. Uteroplacental doppler flow and pregnancy outcome in women with tetralogy of fallot. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:231–239.
153. Lima FV, Koutrolou-Sotiropoulou P, Yen TY, Stergiopoulos K. Clinical characteristics and outcomes in pregnant women with Ebstein anomaly at the time of delivery in the USA: 2003-2012. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:390–398.
154. Bowater SE, Selman TJ, Hudsmith LE, Clift PF, Thompson PJ, Thorne SA. Longterm outcome following pregnancy in women with a systemic right ventricle: Is the deterioration due to pregnancy or a consequence of time? *Congenit Heart Dis* 2013;8:302–307.
155. Cataldo S, Doohan M, Rice K, Trinder J, Stuart AG, Curtis SL. Pregnancy following Mustard or Senning correction of transposition of the great arteries: A retrospective study. *BJOG* 2016;123:807–813.
156. 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.
157. Gouton M, Nizard J, Patel M, Sassolas F, Jimenez M, Radojevic J, Mathiron A, Amedro P, Barre E, Labombarda F, Vaksman G, Chantepie A, Le Gloan L, Ladouceur M. Maternal and fetal outcomes of pregnancy with Fontan circulation: A multicentric observational study. *Int J Cardiol* 2015;187:84–89.
158. Cauldwell M, Von Klemperer K, Uebing A, Swan L, Steer PJ, Gatzoulis M, Johnson MR. Why is post-partum haemorrhage more



- common in women with congenital heart disease? *Int J Cardiol* 2016;218:285–290.
159. Zentner D, Kotevski A, King I, Grigg L, d'Udekem Y. Fertility and pregnancy in the Fontan population. *Int J Cardiol* 2016;208:97–101.
160. Niwa K, Siu SC, Webb GD, Gatzoulis MA. Progressive aortic root dilatation in adults late after repair of tetralogy of fallot. *Circulation* 2002;106: 1374–1378.
161. Sawlani N, Shroff A, Vidovich MI. Aortic dissection and mortality associated with pregnancy in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1600–1601.
162. Thalmann M, Sodeck GH, Domanovits H, Grassberger M, Loewe C, Grimm M, Czerny M. Acute type a aortic dissection and pregnancy: A population-based study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:e159–e163.
163. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, Kazerooni EA, Kouchoukos NT, Lytle BW, Milewicz DM, Reich DL, Sen S, Shinn JA, Svensson LG, Williams DM; 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; Society for Vascular Medicine. 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* 2010;121:e266–e369.
164. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, Evangelista A, Falk V, Frank H, Gaemperli O, Grabenwoger M, Haverich A, Jung B, Manolis AJ, Meijboom F, Nienaber CA, Roffi M, Rousseau H, Sechtem U, Sirnes PA, Allmen RS, Vrints CJ. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J* 2014;35:2873–2926.
165. Manalo-Estrella P, Barker AE. Histopathologic findings in human aortic media associated with pregnancy. *Arch Pathol* 1967;83:336–341.
166. Gutin LS, Merz AE, Bakalov VK, Gharib AM, Bondy CA. Parity and aortic dimensions in healthy women. *Int J Cardiol* 2013;165:383–384.
167. 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.
168. Donnelly RT, Pinto NM, Kocolas I, Yetman AT. The immediate and long-term impact of pregnancy on aortic growth rate and mortality in women with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:224–229.
169. 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.
170. Smith K, Gros B. Pregnancy-related acute aortic dissection in Marfan syndrome: A review of the literature. *Congenit Heart Dis* 2017; 12:251–260.
171. Pyeritz RE. Maternal and fetal complications of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Med* 1981;71:784–790.
172. Sayama S, Takeda N, Iriyama T, Inuzuka R, Maemura S, Fujita D, Yamauchi H, Nawata K, Bougaki M, Hyodo H, Shitara R, Nakayama T, Komatsu A, Nagamatsu T, Osuga Y, Fujii T. Peripartum type B aortic dissection in patients with Marfan syndrome who underwent aortic root replacement: A case series study. *BJOG* 2017;125:487–493.
173. Rossiter JP, Repke JT, Morales AJ, Murphy EA, Pyeritz RE. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1599–1606.
174. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callaert BL, De Backer J, Devereux RB, Hilhorst-Hofstee Y, Jondeau G, Faivre L, Milewicz DM, Pyeritz RE, Sponseller PD, Wordsworth P, De Paepe AM. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 2010;47:476–485.
175. Goland S, Elkayam U. Cardiovascular problems in pregnant women with Marfan syndrome. *Circulation* 2009;119:619–623.
176. McKellar SH, MacDonald RJ, Michelena HI, Connolly HM, Sundt TM III. Frequency of cardiovascular events in women with a congenitally bicuspid aortic valve in a single community and effect of pregnancy on events. *Am J Cardiol* 2011;107:96–99.
177. Murray ML, Pepin M, Peterson S, Byers PH. Pregnancy-related deaths and complications in women with vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Genet Med* 2014;16:874–880.
178. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, Lin AE, Mauras N, Quigley CA, Rubin K, Sandberg DE, Sas TCJ, Silberbach M, Soderstrom-Anttila V, Stochholm K, van Alfen-van der Velden JA, Woelfel J, Bäckeljauw PF. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: Proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017;177:G1–G70.
179. Carlson M, Silberbach M. Dissection of the aorta in Turner syndrome: Two cases and review of 85 cases in the literature. *J Med Genet* 2007;44:745–749.
180. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, Hjerrild BE, Ledet T, Djurhuus CB, Sylven L, Baandrup U, Kristensen BO, Christiansen JS. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young* 2006;16:430–436.
181. Regalado ES, Guo DC, Estrera AL, Buja LM, Milewicz DM. Acute aortic dissections with pregnancy in women with ACTA2 mutations. *Am J Med Genet A* 2014;164A:106–112.
182. van Hagen IM, van der Linde D, van de Laar IM, Muino Mosquera L, De Backer J, Roos-Hesselink JW. Pregnancy in women with SMAD3 mutation. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1356–1358.
183. Braverman AC, Moon MR, Geraghty P, Willing M, Bach C, Kouchoukos NT. Pregnancy after aortic root replacement in Loeys-Dietz syndrome: High risk of aortic dissection. *Am J Med Genet A* 2016;170:2177–2180.
184. Jondeau G, Ropers J, Regalado E, Braverman A, Evangelista A, Teixedo G, De Backer J, Muino-Mosquera L, Naudion S, Zordan C, Morisaki T, Morisaki H, Von Kodolitsch Y, Dupuis-Girod S, Morris SA, Jeremy R, Odent S, Ades LC, Bakshi M, Holman K, LeMaire S, Milleron O, Langeois M, Spentchian M, Aubart M, Boileau C, Pyeritz R, Milewicz DM, Montalcino Aortic C. International registry of patients carrying TGFBR1 or TGFBR2 mutations: Results of the MAC (Montalcino Aortic Consortium). *Circ Cardiovasc Genet* 2016;9:548–558.
185. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, MacLaughlin EJ, Muntner P, Ovbagele B, Smith SC, Jr., Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams KA, Sr., Williamson JD, Wright JT Jr. 2017 ACC/AHA/ AHA/ABC/ACPM/AGS/APHA/aASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:e13–e115.
186. 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.
187. Yates MT, Soppa G, Smelt J, Fletcher N, van Besouw JP, Thilaganathan B, Jahangiri M. Perioperative management and outcomes of aortic surgery during pregnancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:607–610.

188. Suzuki T, Isselbacher EM, Nienaber CA, Pyeritz RE, Eagle KA, Tsai TT, Cooper JV, Januzzi JL Jr, Braverman AC, Montgomery DG, Fattori R, Pape L, Harris KM, Booher A, Oh JK, Peterson M, Ramanath VS, Froehlich JB. Type-selective benefits of medications in treatment of acute aortic dissection (from the international registry of acute aortic dissection [IRAD]). *Am J Cardiol* 2012;109(1):122–127.
189. Fattori R, Montgomery D, Lovato L, Kische S, Di Eusanio M, Ince H, Eagle KA, Isselbacher EM, Nienaber CA. Survival after endovascular therapy in patients with type b aortic dissection: A report from the International Registry of Acute Aortic Dissection (irad). *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:876–882.
190. Brenner MI, Keramati AR. Type B dissection in a pregnant woman managed with peripartum thoracic endovascular aortic repair. *Circulation* 2016;133:e369–e373.
191. De Martino RR, Johnstone J, Baldwin EA, Brost BC, Connolly HM, Pochettino A. Endograft as bridge to open repair for ruptured thoracic aneurysm in a pregnant Marfan patient. *Ann Thorac Surg* 2015;100:304–307.
192. Liu H, Shu C, Li X, Wang T, Li M, Li QM, Fang K, Wang S. Endovascular aortic repair combined with chimney technique in the treatment of stanford type B aortic dissection involving aortic arch. *Ann Vasc Surg* 2015;29:758–763.
193. Chahwala V, Tashiro J, Baqai A, Gologorsky E, Rey J, Robinson HR. Endovascular repair of a thoracic aortic aneurysm in pregnancy at 22 weeks of gestation. *J Vasc Surg* 2015;62:1323–1325.
194. 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.
195. Zuhlke L, Engel ME, Karthikeyan G, Rangarajan S, Mackie P, Cupido B, Mauff K, Islam S, Joachim A, Daniels R, Francis V, Ogendo S, Gitura B, Mondo C, Okello E, Lwabi P, Al-Kebsi MM, Hugo-Hamman C, Sheta SS, Haileamlak A, Daniel W, Goshu DY, Abdissa SG, Desta AG, Shasho BA, Begna DM, ElSayed A, Ibrahim AS, Musuku J, Bode-Thomas F, Okeahialam BN, Ige O, Sutton C, Misra R, Abul Fadl A, Kennedy N, Damasceno A, Sani M, Ogah OS, Olunuga T, Elhassan HH, Mocumbi AO, Adeoye AM, Mntla P, Ojji D, Mucumbitsi J, Teo K, Yusuf S, Mayosi BM. Characteristics, complications, and gaps in evidence-based interventions in rheumatic heart disease: The Global Rheumatic Heart Disease Registry (the REMEDY study). *Eur Heart J* 2015;36:1115–1122a.
196. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Merz WM, Goland S, Gabriel H, Lelonek M, Trojnarowska O, Al Mahmeed WA, Balint HO, Ashour Z, Baumgartner H, Boersma E, Johnson MR, Hall R. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: Data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation* 2015;132:132–142.
197. Samiei N, Amirsardari M, Rezaei Y, Parsaee M, Kashfi F, Hantoo-sh Zadeh S, Beikmohamadi S, Fouladi M, Hosseini S, Peighambari MM, Mohebbi A. Echocardiographic evaluation of hemodynamic changes in left-sided heart valves in pregnant women with valvular heart disease. *Am J Cardiol* 2016;118:1046–1052.
198. 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.
199. van Hagen IM, Thorne SA, Taha N, Youssef G, Elnagar A, Gabriel H, ElRakshy Y, lung B, Johnson MR, Hall R, Roos-Hesselink JW; ROPAC Investigators and EORP Team. Pregnancy outcomes in women with rheumatic mitral valve disease: Results from the Registry of Pregnancy and Cardiac Disease. *Circulation* 2018;137:806–816.
200. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, Siu SC. Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2003;91:1382–1385.
201. 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.
202. Diao M, Kane A, Ndiaye MB, Mbaye A, Bodian M, Dia MM, Sarr M, Kane A, Monsuez JJ, Ba SA. Pregnancy in women with heart disease in sub-Saharan Africa. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:370–374.
203. Ahmed N, Kausar H, Ali L, Rakhshinda. Fetomaternal outcome of pregnancy with mitral stenosis. *Pak J Med Sci* 2015;31:643–647.
204. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, lung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Munoz D, Rosenhek R, Sjogren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL. 2017 ESC/ EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739–2791.
205. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, lung 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.
206. Elassy SM, Elmidany AA, Elbawab HY. Urgent cardiac surgery during pregnancy: A continuous challenge. *Ann Thorac Surg* 2014;97:1624–1629.
207. Orwat S, Diller GP, van Hagen IM, Schmidt R, Tobler D, Greutmann M, Jonkaitiene R, Elnagar A, Johnson MR, Hall R, Roos-Hesselink JW, Baumgartner H. Risk of pregnancy in moderate and severe aortic stenosis: From the multinational ROPAC registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1727–1737.
208. 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.
209. Yap SC, Drenthen W, Pieper PG, Moons P, Mulder BJ, Mostert B, Vliegen 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.
210. Tzemos N, Silversides CK, Colman JM, Therrien J, Webb GD, Mason J, Coccoara E, Sermer M, Siu SC. Late cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital aortic stenosis. *Am Heart J* 2009;157:474–480.
211. Heuvelman HJ, Arabkhani B, Cornette JM, Pieper PG, Bogers AJ, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Pregnancy outcomes in women with aortic valve substitutes. *Am J Cardiol* 2013;111:382–387.
212. Lawley CM, Lain SJ, Algert CS, Ford JB, Figtree GA, Roberts CL. Prosthetic heart valves in pregnancy, outcomes for women and their babies: A systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2015;122:1446–1455.
213. 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.
214. Vause S, Clarke B, Tower CL, Hay C, Knight M. Pregnancy outcomes in women with mechanical prosthetic heart valves: A prospective descriptive population based study using the United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS) data collection system. *BJOG* 2017;124:1411–1419.
215. 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.
216. 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.
217. Hassouna A, Allam H. Limited dose warfarin throughout pregnancy in patients with mechanical heart valve prosthesis: A meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:797–806.
218. 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.
219. Xu Z, Fan J, Luo X, Zhang WB, Ma J, Lin YB, Ma SH, Chen X, Wang ZP, Ou JS, Zhang X. Anticoagulation regimens during pregnancy in patients with mechanical heart valves: A systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2016;32:1248.e1–1248.e9.
220. Yinon Y, Siu SC, Warshafsky C, Maxwell C, McLeod A, Colman JM, Sermer M, Silversides CK. Use of low molecular weight hepa-

- rin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am J Cardiol* 2009;104:1259–1263.
221. 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.
222. Basude S, Hein C, Curtis SL, Clark A, Trinder J. Low-molecular-weight heparin or warfarin for anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves: What are the risks? A retrospective observational study. *BJOG* 2012;119:1008–1013; discussion 1012–1003.
223. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, Silversides CK, Malinowski A, Murphy KE, Sermer M, Shehata N. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2017;214:S351–S351.
224. 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.
225. Goland S, Schwartzberg S, Fan J, Kozak N, Khatri N, Elkayam U. Monitoring of anti-Xa in pregnant patients with mechanical prosthetic valves receiving lowmolecular- weight heparin: Peak or trough levels? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014;19:451–456.
226. Vijayan V, Rachel T. Pregnancy outcomes compared in women with mechanical heart valve replacements anticoagulated with warfarin and enoxaparin in pregnancy. *Med J Malaysia* 2012;67:591–594.
227. McIntock C. Thromboembolism in pregnancy: Challenges and controversies in the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:519–536.
228. 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.
229. Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, Rosendaal FR, Geven-Boere LM, Smrkovsky M, Touwen BC, Sauer PJ, Van der Veer E. Coumarins during pregnancy: Long-term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost* 2001;85:609–613.
230. van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, van Der Veer E, Touwen BC, Smrkovsky M. In utero exposure to coumarins and cognition at 8 to 14 years old. *Pediatrics* 2001;107:123–129.
231. Ozkan M, Cakal B, Karakoyun S, GURSOY OM, Cevik C, Kalcik M, Oguz AE, Gunduz S, Astarcioglu MA, Aykan AC, Bayram Z, Bitezker M, Kaynak E, Kahveci G, Duran NE, Yildiz M. Thrombolytic therapy for the treatment of prosthetic heart valve thrombosis in pregnancy with low-dose, slow infusion of tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 2013;128:532–540.
232. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP Jr, Bernstein A. Incidence of stroke and myocardial infarction in women of reproductive age. *Stroke* 1997;28:280–283.
233. Ladner HE, Danielsen B, Gilbert WM. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: A population-based study. *Obstet Gynecol* 2005;105:480–484.
234. 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.
235. Bush N, Nelson-Piercy C, Spark P, Kurinczuk JJ, Brocklehurst P, Knight M. Myocardial infarction in pregnancy and postpartum in the UK. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:12–20.
236. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 2010;116:1302–1309.
237. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:171–180.
238. Lameijer H, Kampman MA, Oudijk MA, Pieper PG. Ischaemic heart disease during pregnancy or post-partum: Systematic review and case series. *Neth Heart J* 2015;23:249–257.
239. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, Khatri N, Kealey AJ, Mehra A, Roth A. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: A review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation* 2014;129:1695–1702.
240. Roos-Hesselink JW, Duvekot JJ, Thorne SA. Pregnancy in high-risk cardiac conditions. *Heart* 2009;95:680–686.
241. Tweet MS, Hayes SN, Codsí E, Gulati R, Rose CH, Best PJM. Spontaneous coronary artery dissection associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:426–435.
242. Vijayaraghavan R, Verma S, Gupta N, Saw J. Pregnancy-related spontaneous coronary artery dissection. *Circulation* 2014;130:1915–1920.
243. Saw J, Ricci D, Starovoytov A, Fox R, Buller CE. Spontaneous coronary artery dissection: Prevalence of predisposing conditions including fibromuscular dysplasia in a tertiary center cohort. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6:44–52.
244. Saw J, Aymong E, Sedlak T, Buller CE, Starovoytov A, Ricci D, Robinson S, Vuurmans T, Gao M, Humphries K, Mancini GB. Spontaneous coronary artery dissection: Association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:645–655.
245. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, De Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen K, Atar D, Kaski JC, Sechtem U, Tornvall P. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38:143–153.
246. Alfonso F, Paulo M, Lennie V, Dutary J, Bernardo E, Jimenez-Quevedo P, Gonzalo N, Escaned J, Banuelos C, Perez-Vizcayno MJ, Hernandez R, Macaya C. Spontaneous coronary artery dissection: Long-term follow-up of a large series of patients prospectively managed with a “conservative” therapeutic strategy. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:1062–1070.
247. Tweet MS, Gulati R, Williamson EE, Vrtiska TJ, Hayes SN. Multimodality imaging for spontaneous coronary artery dissection in women. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:436–450.
248. Goland S, Elkayam U. Anticoagulation in pregnancy. *Cardiol Clin* 2012;30:395–405.
249. Gordon CT, Jimenez-Fernandez S, Daniels LB, Kahn AM, Tarsa M, Matsubara T, Shimizu C, Burns JC, Gordon JB. Pregnancy in women with a history of Kawasaki disease: Management and outcomes. *BJOG* 2014;121:1431–1438.
250. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551–2567.
251. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–177.
252. Shade GH Jr, Ross G, Bever FN, Uddin Z, Devireddy L, Gardin JM. Troponin I in the diagnosis of acute myocardial infarction in pregnancy, labor, and post partum. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1719–1720.
253. Joyal D, Laya F, Koh M, Besinger R, Ramana R, Kahn S, Jeske W, Lewis B, Steen L, Mestri R, Arab D. Troponin I levels in patients with preeclampsia. *Am J Med* 2007;120:819.e13–819.e14.
254. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, Cosyns B, Neskovic AN, Dulgheru R, Flachskampf FA, Hassager C, Pasquet A, Gargani L, Galderisi M, Cardim N, Haugaa KH, Ancion A, Zamorano JL, Donal E, Bueno H, Habib G. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015;4:3–5.
255. Mahmoud AN, Taduru SS, Mentias A, Mahtta D, Barakat AF, Saad M, Elgendy AY, Mojaidi MK, Omer M, Abuzaid A, Agarwal N, El-

- gently IY, Anderson RD, Saw J. Trends of incidence, clinical presentation, and in-hospital mortality among women with acute myocardial infarction with or without spontaneous coronary artery dissection: A population-based analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:80–90.
256. Jeejeebhoy FM, Zelop CM, Lipman S, Carvalho B, Joglar J, Mhyre JM, Katz VL, Lapinsky SE, Einav S, Warnes CA, Page RL, Griffin RE, Jain A, Dainty KN, Arafeh J, Windrim R, Koren G, Callaway CW. Cardiac arrest in pregnancy: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1747–1773.
  257. Frishman WH, Elkayam U, Aronow WS. Cardiovascular drugs in pregnancy. *Cardiol Clin* 2012;30:463–491.
  258. Tweet MS, Hayes SN, Gulati R, Rose CH, Best PJ. Pregnancy after spontaneous coronary artery dissection: A case series. *Ann Intern Med* 2015;162:598–600.
  259. Colletti PM, Lee KH, Elkayam U. Cardiovascular imaging of the pregnant patient. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200:515–521.
  260. Burchill LJ, Lameijer H, Roos-Hesselink JW, Grewal J, Ruys TP, Kulikowski JD, Burchill LA, Oudijk MA, Wald RM, Colman JM, Siu SC, Pieper PG, Silversides CK. Pregnancy risks in women with pre-existing coronary artery disease, or following acute coronary syndrome. *Heart* 2015;101:525–529.
  261. Dufour PH, Occelli B, Puech F. Pregnancy after myocardial infarction. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;59:251–253.
  262. Bagg W, Henley PG, Macpherson P, Cundy TF. Pregnancy in women with diabetes and ischaemic heart disease. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999;39:99–102.
  263. 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. *Eur J Heart Fail* 2010;12:767–778.
  264. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Nonhoff J, Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy: Current management and future perspectives. *Eur Heart J* 2015;36:1090–1097.
  265. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Mebazaa A, Petrie MC, Maggioni AP, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van Veldhuisen DJ, Roos-Hesselink JW, Shah AJ, Seferovic PM, Elkayam U, van Spaendonck-Zwarts K, Bachelier-Walenta K, Mouquet F, Kraigher-Krainer E, Hall R, Ponikowski P, McMurray JJ, Pieske B. EURObservational Research Programme: A worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM) in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on PPCM. *Eur J Heart Fail* 2014;16:583–591.
  266. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, Maggioni AP, Laroche C, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Tavazzi L, van der Meer P, Roos-Hesselink JW, Seferovic P, van Spaendonck-Zwarts K, Mbakwem A, Bohm M, Mouquet F, Pieske B, Hall R, Ponikowski P, Bauersachs J. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1131–1141.
  267. 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.
  268. Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, Haghikia A, Nguyen NQ, Scherr M, Castermans K, Malvaux L, Lambert V, Thiry M, Sliwa K, Noel A, Martial JA, Hilfiker-Kleiner D, Struman I. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013;123:2143–2154.
  269. Patten IS, Rana S, Shahul S, Rowe GC, Jang C, Liu L, Hacker MR, Rhee JS, Mitchell J, Mahmood F, Hess P, Farrell C, Koullis N, Khanik EV, Burke SD, Tudorache I, Bauersachs J, del Monte F, Hilfiker-Kleiner D, Karumanchi SA, Arany Z. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 2012;485:333–338.
  270. Haghikia A, Kaya Z, Schwab J, Westenfeld R, Ehlermann P, Bachelier K, Oettl R, von Kaisenberg CS, Katus HA, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D. Evidence of autoantibodies against cardiac troponin I and sarcomeric myosin in peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2015;110:60.
  271. 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.
  272. Walenta K, Schwarz V, Schirmer SH, Kindermann I, Friedrich EB, Solomayer EF, Sliwa K, Labidi S, Hilfiker-Kleiner D, Bohm M. Circulating microparticles as indicators of peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2012;33:1469–1479.
  273. 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.
  274. 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 form of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010;121:2169–2175.
  275. van Spaendonck-Zwarts KY, Posafalvi A, van den Berg MP, Hilfiker-Kleiner D, Bollen IA, Sliwa K, Alders M, Almomani R, van Langen IM, van der Meer P, Sinke RJ, van der Velden J, Van Veldhuisen DJ, van Tintelen JP, Jongbloed JD. Titin gene mutations are common in families with both peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2014;35:2165–2173.
  276. Ware JS, Li J, Mazaika E, Yasso CM, DeSouza T, Cappola TP, Tsai EJ, Hilfiker-Kleiner D, Kamiya CA, Mazzarotto F, Cook SA, Halder I, Prasad SK, Pisarcik J, Hanley-Yanez K, Alharethi R, Damp J, Hsieh E, Elkayam U, Sheppard R, Kealey A, Alexis J, Ramani G, Safirstein J, Boehmer J, Pauly DF, Wittstein IS, Thohan V, Zucker MJ, Liu P, Gorcsan J III, McNamara DM, Seidman CE, Seidman JG, Arany Z. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016;374:233–241.
  277. Haghikia A, Podewski E, Libhaber E, Labidi S, Fischer D, Roentgen P, Tsikas D, Jordan J, Lichtinghagen R, von Kaisenberg CS, Struman I, Bovy N, Sliwa K, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2013;108:366.
  278. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, Damp J, Hsieh E, Ewald G, Modi K, Alexis JD, Ramani GV, Semigran MJ, Haythe J, Markham DW, Marek J, Gorcsan J III, Wu WC, Lin Y, Halder I, Pisarcik J, Cooper LT, Fett JD. Clinical outcomes for peripartum cardiomyopathy in North America: Results of the IPAC study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:905–914.
  279. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C, Coats AJ, Crespo-Leiro MG, De Boer RA, van der Meer P, Maack C, Mouquet F, Petrie MC, Piepoli MF, Regitz-Zagrosek V, Schaufelberger M, Seferovic P, Tavazzi L, Ruschitzka F, Mebazaa A, Sliwa K. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: Practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1096–1105.
  280. Honigberg MC, Givertz MM. Arrhythmias in peripartum cardiomyopathy. *Card Electrophysiol Clin* 2015;7:309–317.
  281. Haghikia A, Rontgen P, Vogel-Claussen J, Schwab J, Westenfeld R, Ehlermann P, Berliner D, Podewski E, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J. Prognostic implication of right ventricular involvement in peripartum cardiomyopathy: A cardiovascular magnetic resonance study. *ESC Heart Fail* 2015;2:139–149.
  282. Blauwet LA, Delgado-Montero A, Ryo K, Marek JJ, Alharethi R, Mather PJ, Modi K, Sheppard R, Thohan V, Pisarcik J, McNamara DM, Gorcsan J, III. Right ventricular function in peripartum cardiomyopathy at presentation is associated with subsequent left ventricular recovery and clinical outcomes. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002756.

283. Libhaber E, Sliwa K, Bachelier K, Lamont K, Bohm M. Low systolic blood pressure and high resting heart rate as predictors of outcome in patients with peripartum cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2015;190:376–382.
284. Biteker M, Ilhan E, Biteker G, Duman D, Bozkurt B. Delayed recovery in peripartum cardiomyopathy: An indication for long-term follow-up and sustained therapy. *Eur J Heart Fail* 2012;14:895–901.
285. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Masuko D, Nonhoff J, Held D, Libhaber E, Petrie MC, Walker NL, Podewski E, Berliner D, Bauersachs J, Sliwa K. Outcome of subsequent pregnancies in patients with a history of peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1723–1728.
286. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:2129–2200.
287. Hershberger RE, Hedges DJ, Morales A. Dilated cardiomyopathy: The complexity of a diverse genetic architecture. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:531–547.
288. 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.
289. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, Ponikowski P, Peacock WF, Laribi S, Ristic AD, Lambrinou E, Masip J, Riley JP, McDonagh T, Mueller C, deFilippi C, Harjola VP, Thiele H, Piepoli MF, Metra M, Maggioni A, McMurray JJ, Dickstein K, Damman K, Seferovic PM, Ruschitzka F, Leite-Moreira AF, Bellou A, Anker SD, Filippatos G. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: A consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *Eur J Heart Fail* 2015;17:544–558.
290. Hilfiker-Kleiner D, Westhoff-Bleck M, Gunter HH, von Kaisenberg CS, Bohnhorst B, Hoeltje M, Kuehn C. A management algorithm for acute heart failure in pregnancy. The Hannover experience. *Eur Heart J* 2015;36:769–770.
291. Stapel B, Kohlhaas M, Rieke-Hoch M, Haghikia A, Erschow S, Knuuti J, Silvola JM, Roivainen A, Saraste A, Nickel AG, Saar JA, Sieve I, Pietzsch S, Muller M, Bogeski I, Kappl R, Jauhainen M, Thackeray JT, Scherr M, Bengel FM, Hagl C, Tudorache I, Bauersachs J, Maack C, Hilfiker-Kleiner D. Low STAT3 expression sensitizes to toxic effects of  $\beta$ -adrenergic receptor stimulation in peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2017;38:349–361.
292. Labbene I, Arrigo M, Tavares M, Hajjei Z, Brandao JL, Tolppanen H, Feliot E, Gayat E, Ferjani M, Mebazaa A. Decongestive effects of levosimendan in cardiogenic shock induced by postpartum cardiomyopathy. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017;36:39–42.
293. Haghikia A, Tongers J, Berliner D, Konig T, Schafer A, Brehm M, Bohm M, Hilfiker-Kleiner D, Bauersachs J. Early ivabradine treatment in patients with acute peripartum cardiomyopathy: Subanalysis of the German PPCM registry. *Int J Cardiol* 2016;216:165–167.
294. Haghikia A, Podewski E, Berliner D, Sonnenschein K, Fischer D, Angermann CE, Bohm M, Rontgen P, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D. Rationale and design of a randomized, controlled multicentre clinical trial to evaluate the effect of bromocriptine on left ventricular function in women with peripartum cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2015;104:911–917.
295. Desplantie O, Tremblay-Gravel M, Avram R, Marquis-Gravel G, Ducharme A, Jolicoeur EM. The medical treatment of new-onset peripartum cardiomyopathy: A systematic review of prospective studies. *Can J Cardiol* 2015;31:1421–1426.
296. Arrigo M, Blet A, Mebazaa A. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: Welcome on board. *Eur Heart J* 2017;38:2680–2682.
297. Duncker D, Haghikia A, Konig T, Hohmann S, Gutleben KJ, Westfeld R, Oswald H, Klein H, Bauersachs J, Hilfiker-Kleiner D, Veltmann C. Risk for ventricular fibrillation in peripartum cardiomyopathy with severely reduced left ventricular function—value of the wearable cardioverter/defibrillator. *Eur J Heart Fail* 2014;16:1331–1336.
298. Duncker D, Konig T, Hohmann S, Bauersachs J, Veltmann C. Avoiding untimely implantable cardioverter/defibrillator implantation by intensified heart failure therapy optimization supported by the wearable cardioverter/defibrillator—the PROLONG study. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004512.
299. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbaek L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjaer H, Brandes A, Thogersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbaek R, Hassager C, Svendsen JH, Hofsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221–1230.
300. Rasmusson K, Brunisholz K, Budge D, Horne BD, Alharethi R, Folsom J, Connolly JJ, Stehlik J, Kfoury A. Peripartum cardiomyopathy: Post-transplant outcomes from the United Network for Organ Sharing Database. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:180–186.
301. Abdalla M, Mancini DM. Management of pregnancy in the post-cardiac transplant patient. *Semin Perinatol* 2014;38:318–325.
302. O’Boyle PJ, Smith JD, Danskin AJ, Lyster HS, Burke MM, Banner NR. De novo HLA sensitization and antibody mediated rejection following pregnancy in a heart transplant recipient. *Am J Transplant* 2010;10(1):180–183.
303. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, Fedson S, Fisher P, Gonzales-Stawinski G, Martinelli L, McGiffin D, Smith J, Taylor D, Meiser B, Webber S, Baran D, Carboni M, Dengler T, Feldman D, Frigerio M, Kfoury A, Kim D, Kobashigawa J, Shullo M, Stehlik J, Teuteberg J, Uber P, Zuckermann A, Hunt S, Burch M, Bhat G, Canter C, Chinnock R, Crespo-Leiro M, Delgado R, Dobbels F, Grady K, Kao W, Lamour J, Parry G, Patel J, Pini D, Towbin J, Wolfel G, Delgado D, Eisen H, Goldberg L, Hosenpud J, Johnson M, Keogh A, Lewis C, O’Connell J, Rogers J, Ross H, Russell S, Vanhaecke J. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:914–956.
304. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, August P, Coscia LA, Daviv CL, Davison JM, Easterling T, Friedman JE, Hou S, Karlx J, Lake KD, Lindheimer M, Matas AJ, Moritz MJ, Riely CA, Ross LF, Scott JR, Wagoner LE, Wrenshall L, Adams PL, Bumgardner GL, Fine RN, Goral S, Krams SM, Martinez OM, Tolckoff-Rubin N, Pavlakis M, Scantlebury V. Reproduction and transplantation: Report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:1592–1599.
305. Bhagra CJ, Bhagra SK, Donado A, Butt T, Forrest L, MacGowan GA, Parry G. Pregnancy in cardiac transplant recipients. *Clin Transplant* 2016;30:1059–1065.
306. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.
307. Metra M. September 2016 at a glance: Pregnancy, hypertrophic cardiomyopathy, epidemiology, medical treatment. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1091–1092.
308. Schinkel AF. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Rev* 2014;22:217–222.
309. Van Tintelen JP, Pieper PG, Van Spaendonck-Zwarts KY, Van Den Berg MP. Pregnancy, cardiomyopathies, and genetics. *Cardiovasc Res* 2014;101:571–578.
310. Spirito P, Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy. *BMJ* 2006;332:1251–1255.
311. 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.
312. Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, Tanaka K, Miyoshi T, Tsuritani M, Yoshida M, Iwanaga N, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T. Cardio-

- vascular events in pregnancy with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2014;78:2501–2506.
313. Pieper PG, Walker F. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Neth Heart J* 2013;21:14–18.
  314. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37:2893–2962.
  315. Sideris S, Kasiakogias A, Aggeli C, Manakos K, Trantalis G, Gatzoulis K, Tousoulis D, Kallikazaros I. Implantation of a defibrillator in a pregnant woman with hypertrophic cardiomyopathy under echocardiographic guidance: A case report. *Int J Cardiol* 2015;179:323–324.
  316. Luscher TF. Device therapy in cardiac disease: A success story. *Eur Heart J* 2015;36:2473–2475.
  317. Ashikhmina E, Farber MK, Mizuguchi KA. Parturients with hypertrophic cardiomyopathy: Case series and review of pregnancy outcome and anesthetic management of labor and delivery. *Int J Obstet Anesth* 2015;24:344–355.
  318. Vaidya VR, Arora S, Patel N, Badheka AO, Patel N, Agnihotri K, Billimoria Z, Turakhia MP, Friedman PA, Madhavan M, Kapa S, Noseworthy PA, Cha YM, Gersh B, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ. Burden of arrhythmia in pregnancy. *Circulation* 2017;135:619–621.
  319. Li JM, Nguyen C, Joglar JA, Hamdan MH, Page RL. Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: Experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric service. *Clin Cardiol* 2008;31:538–541.
  320. Lee MS, Chen W, Zhang Z, Duan L, Ng A, Spencer HT, Kwan DM, Shen AY. Atrial fibrillation and atrial flutter in pregnant women—a population-based study. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003182.
  321. Opatowsky AR, Siddiqi OK, D'Souza B, Webb GD, Fernandes SM, Landzberg MJ. Maternal cardiovascular events during childbirth among women with congenital heart disease. *Heart* 2012;98:145–151.
  322. 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;97:1206–1212.
  323. 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.
  324. Hodes AR, Tichnell C, Te Riele AS, Murray B, Groeneweg JA, Sawant AC, Russell SD, van Spaendonck-Zwarts KY, van den Berg MP, Wilde AA, Tandri H, Judge DP, Hauer RN, Calkins H, van Tintelen JP, James CA. Pregnancy course and outcomes in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart* 2016;102:303–312.
  325. Chang SH, Kuo CF, Chou IJ, See LC, Yu KH, Luo SF, Chiou MJ, Zhang W, Doherty M, Wen MS, Chen WJ, Yeh YH. Outcomes associated with paroxysmal supraventricular tachycardia during pregnancy. *Circulation* 2017;135:616–618.
  326. Elkayam U, Goodwin TM. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. *Am J Cardiol* 1995;75:521–523.
  327. 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; European Society of Cardiology Committee, NASPE-Heart Rhythm Society. 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.
  328. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, Estes NAM III, Field ME, Goldberger ZD, Hammill SC, Indik JH, Lindsay BD, Olshansky B, Russo AM, Shen WK, Tracy CM, Al-Khatib SM. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1575–1623.
  329. Kockova R, Kocka V, Kiernan T, Fahy GJ. Ibutilide-induced cardioversion of atrial fibrillation during pregnancy. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2007;18: 545–547.
  330. Miyoshi T, Kamiya CA, Katsuragi S, Ueda H, Kobayashi Y, Horiuchi C, Yamanaka K, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Shimizu W. Safety and efficacy of implantable cardioverter-defibrillator during pregnancy and after delivery. *Circ J* 2013;77:1166–1170.
  331. 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.
  332. Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, Miyazaki A, Sakaguchi H, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Yamauchi T, Itoh H, Ohno S, Motomura H, Ogawa Y, Goto H, Minami T, Yagihara N, Watanabe H, Hasegawa K, Terasawa A, Mikami H, Ogino K, Nakano Y, Imashiro S, Fukushima Y, Tsuzuki Y, Asakura K, Yoshimatsu J, Shiraishi I, Kamakura S, Miyamoto Y, Yasuda S, Akasaka T, Horie M, Shimizu W, Kusano K. Arrhythmia risk and b-blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart* 2017;103:1374–1379.
  333. Friday KP, Moak JP, Fries MH, Iqbal SN. Catecholaminergic ventricular tachycardia, pregnancy and teenager: Are they compatible? *Pediatr Cardiol* 2015;36:1542–1547.
  334. Hidaka N, Chiba Y, Fukushima K, Wake N. Pregnant women with complete atrioventricular block: Perinatal risks and review of management. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:1161–1176.
  335. 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.
  336. Wang YC, Chen CH, Su HY, Yu MH. The impact of maternal cardioversion on fetal haemodynamics. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126:268–269.
  337. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 1995;130:871–876.
  338. Moore JS, Teefey P, Rao K, Berlowitz MS, Chae SH, Yankowitz J. Maternal arrhythmia: A case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 2012;67:298–312.
  339. Barnes EJ, Eben F, Patterson D. Direct current cardioversion during pregnancy should be performed with facilities available for fetal monitoring and emergency caesarean section. *BJOG* 2002;109:1406–1407.
  340. Natale A, Davidson T, Geiger MJ, Newby K. Implantable cardioverter-defibrillators and pregnancy: A safe combination? *Circulation* 1997;96:2808–2812.
  341. Burke MC, Gold MR, Knight BP, Barr CS, Theuns DA, Boersma LV, Knops RE, Weiss R, Leon AR, Herre JM, Husby M, Stein KM, Lambiase PD. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE study and effortless registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1605–1615.
  342. Strewé C, Fichtner S. [completely subcutaneous implantable cardioverter defibrillator: Care of S-ICD wearers during childbirth]. *Anaesthesist* 2015;64:843–845.
  343. Saltzberg MT, Szymkiewicz S, Bianco NR. Characteristics and outcomes of peripartum versus nonperipartum cardiomyo-

- pathy in women using a wearable cardiac defibrillator. *J Card Fail* 2012;18:21–27.
344. Hartz J, Clark BC, Ito S, Sherwin ED, Berul CI. Transvenous non-fluoroscopic pacemaker implantation during pregnancy guided by 3-dimensional electroanatomic mapping. *HeartRhythm Case Rep* 2017;3:490–492.
345. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, Farnot U, Bergsjö P, Bakketeig L, Lumbiganon P, Campodonico L, Al-Mazrouy Y, Lindheimer M, Kramer M. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:921–931.
346. National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1691–1712.
347. 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  $\geq 15$  mm Hg to a level  $< 90$  mm Hg in association with proteinuria? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:787–792.
348. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2013; 31:1281–1357.
349. dabiVR Educational Trust. [www.dableducation.org](http://www.dableducation.org).
350. Blood Pressure UK. <http://www.bloodpressureuk.org>.
351. Penny JA, Halligan AW, Shennan AH, Lambert PC, Jones DR, de Swiet M, Taylor DJ. Automated, ambulatory, or conventional blood pressure measurement in pregnancy: Which is the better predictor of severe hypertension? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:521–526.
352. Magee LA, Ramsay G, von Dadelszen P. What is the role of out-of-office BP measurement in hypertensive pregnancy? *Hypertens Pregnancy* 2008;27:95–101.
353. Schmella MJ, Clifton RG, Althouse AD, Roberts JM. Uric acid determination in gestational hypertension: Is it as effective a delineator of risk as proteinuria in high-risk women? *Reprod Sci* 2015;22:1212–1219.
354. Cade TJ, de Crespigny PC, Nguyen T, Cade JR, Umstad MP. Should the spot albumin-to-creatinine ratio replace the spot protein-to-creatinine ratio as the primary screening tool for proteinuria in pregnancy? *Pregnancy Hypertens* 2015;5:298–302.
355. Chappell LC, Shennan AH. Assessment of proteinuria in pregnancy. *BMJ* 2008;336:968–969.
356. Cote AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: Gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:625 e621–626.
357. 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.
358. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennstrom M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374:13–22.
359. Leanos-Miranda A, Campos-Galicia I, Isordia-Salas I, Rivera-Leanos R, Romero-Arauz JF, Ayala-Mendez JA, Ulloa-Aguirre A. Changes in circulating concentrations of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor measured by automated electrochemiluminescence immunoassays methods are predictors of preeclampsia. *J Hypertens* 2012;30:2173–2181.
360. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122–1131.
361. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:105–145.
362. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton MR, North RA, Paech MJ, Said JM. The somanz guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015;55:11–16.
363. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;353:i1753.
364. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in pregnancy: The management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press; 2010.
365. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurason S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus placebo in pregnancies at high-risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613–622.
366. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD001059.
367. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, Reyes H, Roy C, Julien P, Smith G, von Dadelszen P, Leduc L, Audibert F, Moutquin JM, Piedboeuf B, Shatenstein B, Parra-Cabrera S, Choquette P, Winsor S, Wood S, Benjamin A, Walker M, Helewa M, Dube J, Tawagi G, Seaward G, Ohlsson A, Magee LA, Olatunbosun F, Gratton R, Shear R, Demianczuk N, Collet JP, Wei S, Fraser WD. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:239.e1–239.e10.
368. Villar J, Purwar M, Merialdi M, Zavaleta N, Thi Nhu Ngoc N, Anthony J, De Greeff A, Poston L, Shennan A. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high-risk for preeclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG* 2009;116:780–788.
369. Spinnato JA II, Freire S, Pinto, ESJL, Cunha Rudge MV, Martins-Costa S, Koch MA, Goco N, Santos Cde B, Cecatti JG, Costa R, Ramos JG, Moss N, Sibai BM. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:1311–1318.
370. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): Randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2006;367:1145–1154.
371. Redman CW. Fetal outcome in trial of antihypertensive treatment in pregnancy. *Lancet* 1976;2:753–756.
372. 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.
373. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, Singer J, Gafni A, Gruslin A, Helewa M, Hutton E, Lee SK, Lee T, Logan AG, Ganzevoort W, Welch R, Thornton JG, Moutquin JM. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372:407–417.
374. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, Gafni A, Helewa M, Hutton E, Koren G, Lee SK, Logan AG, Ganzevoort W, Welch R, Thornton JG, Moutquin JM. The CHIPS randomized controlled trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension* 2016;68:1153–1159.
375. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD002252.

376. Dodd JM, Turnbull D, McPhee AJ, Deussen AR, Grivell RM, Yelland LN, Crowther CA, Wittert G, Owens JA, Robinson JS. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial. *BMJ* 2014;348:g1285.
377. Leddy MA, Power ML, Schulkin J. The impact of maternal obesity on maternal and fetal health. *Rev Obstet Gynecol* 2008;1:170–178.
378. 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.
379. Vigil-De Gracia P, Lasso M, Ruiz E, Vega-Malek JC, de Mena FT, Lopez JC. Severe hypertension in pregnancy: Hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:157–162.
380. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, Pareek P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016;123:40–47.
381. Clark SM, Dunn HE, Hankins GD. A review of oral labetalol and nifedipine in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol* 2015;39:548–555.
382. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359:1877–1890.
383. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, van den Berg PP, de Boer K, Burggraaf JM, Bloemenkamp KW, Drogtrrop AP, Franx A, de Groot CJ, Huisjes AJ, Kwee A, van Loon AJ, Lub A, Papatsonis DN, van der Post JA, Roumen FJ, Scheepers HC, Willekes C, Mol BW, van Pampus MG; HYPITAT study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): A multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:979–988.
384. Podymow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2010;29:294–300.
385. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: A systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2002;21:85–95.
386. 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.
387. Black MH, Zhou H, Sacks DA, Dublin S, Lawrence JM, Harrison TN, Reynolds K. Hypertensive disorders first identified in pregnancy increase risk for incident prehypertension and hypertension in the year after delivery. *J Hypertens* 2016;34:728–735.
388. Wang YA, Chughtai AA, Farquhar CM, Pollock W, Lui K, Sullivan EA. Increased incidence of gestational hypertension and preeclampsia after assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 2016;105:920–926 e922.
389. Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz AK, Wernicke J, Zinke S, Kayser A, Padberg S, Weber-Schoendorfer C, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after first trimester use of methyldopa: A prospective cohort study. *Hypertension* 2017;70:201–208.
390. 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.
391. O'Connor DJ, Scher LA, Gargiulo NJ III, 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.
392. Rutherford SE, Phelan JP. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1991;18:345–370.
393. 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.
394. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697–706.
395. Meng K, Hu X, Peng X, Zhang Z. Incidence of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:245–253.
396. Knight M; UKOSS. Antenatal pulmonary embolism: Risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008;115:453–461.
397. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: A population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012;156:366–373.
398. Galambosi PJ, Ulander VM, Kaaja RJ. The incidence and risk factors of recurrent venous thromboembolism during pregnancy. *Thromb Res* 2014;134:240–245.
399. Roeters van Lennepe JE, Meijer E, Klumper FJ, Middeldorp JM, Bloemenkamp KW, Middeldorp S. Prophylaxis with low-dose low-molecular-weight heparin during pregnancy and postpartum: Is it effective? *J Thromb Haemost* 2011;9:473–480.
400. Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: A population-based cohort study from the United Kingdom. *Blood* 2013;121:3953–3961.
401. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-Top Guideline No. 37a. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2009.
402. 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.
403. Stephenson ML, Serra AE, Neeper JM, Caballero DC, McNulty J. A randomized controlled trial of differing doses of postcesarean enoxaparin thromboprophylaxis in obese women. *J Perinatol* 2016;36:95–99.
404. Overcash RT, Somers AT, LaCoursiere DY. Enoxaparin dosing after cesarean delivery in morbidly obese women. *Obstet Gynecol* 2015;125:1371–1376.
405. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033–3069, 3069a–3069k.
406. 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.
407. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: New diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem* 2005;51:825–829.
408. 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.
409. Van der Pol LM, Mairuhu AT, Tromeur C, Couturaud F, Huisman MV, Klok FA. Use of clinical prediction rules and D-dimer tests in the diagnostic management of pregnant patients with suspected acute pulmonary embolism. *Blood Rev* 2017;31:31–36.
410. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: An update. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:976–990.
411. O'Connor C, Moriarty J, Walsh J, Murray J, Coulter-Smith S, Boyd W. The application of a clinical risk stratification score may reduce unnecessary investigations for pulmonary embolism in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:1461–1464.
412. Parilla BV, Fournogerakis R, Archer A, Sulo S, Laurent L, Lee P, Chhotani B, Hesse K, Kulstad E. Diagnosing pulmonary embolism



- in pregnancy: Are biomarkers and clinical predictive models useful? *AJP Rep* 2016;6:e160–e164.
413. 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;133:844S–886S.
414. 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.
415. 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.
416. Le Gal G, Kercret G, Ben Yahmed K, Bressollette L, Robert-Ebadi H, Riberdy L, Louis P, Delluc A, Labalette ML, Baba-Ahmed M, Bounameaux H, Mottier D, Righini M. Diagnostic value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis: Prospective study. *BMJ* 2012;344:e2635.
417. 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 score for the management of pregnant women with increased risk of venous thromboembolism: A multicentre prospective study. *Br J Haematol* 2009;145:825–835.
418. Sennstrom M, Rova K, Hellgren M, Hjertberg R, Nord E, Thurn L, Lindqvist PG. Thromboembolism and in vitro fertilization - a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:1045–1052.
419. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, Muller P, Tran H, Walters BN, Young L. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52:14–22.
420. Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACS) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:206–232.
421. Friedrich E, Hameed AB. Fluctuations in anti-factor Xa levels with therapeutic enoxaparin anticoagulation in pregnancy. *J Perinatol* 2010;30:253–257.
422. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:534–541.
423. De Carolis S, di Pasquo E, Rossi E, Del Sordo G, Buonomo A, Schiavino D, Lanzone A, De Stefano V. Fondaparinux in pregnancy: Could it be a safe option? A review of the literature. *Thromb Res* 2015;135:1049–1051.
424. Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med* 2004;350:1914–1915.
425. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittel L, Middeldorp S, Cohen H, Abdul Kadir R, Arachchillage DJ, Arya R, Ay C, Marten S. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost* 2016;116:651–658.
426. Garg J, Palaniswamy C, Lanier GM. Peripartum cardiomyopathy: Definition, incidence, etiopathogenesis, diagnosis, and management. *Cardiol Rev* 2015;23:69–78.
427. Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, Sawada M, Tsuritani M, Yoshida M, Iwanaga N, Yoshimatsu J, Ikeda T. Beta-blockers and fetal growth restriction in pregnant women with cardiovascular disease. *Circ J* 2016;80:2221–2226.
428. Lip GY, Beevers M, Churchill D, Shaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol* 1997;79:1436–1438.
429. Davis RL, Eastman D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, Yood MU, Dublin S, Platt R. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and beta-blockers during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20:138–145.
430. Godfrey LM, Erramouspe J, Cleveland KW. Teratogenic risk of statins in pregnancy. *Ann Pharmacother* 2012;46:1419–1424.
431. Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A, Rothuizen LE, Merlob P, Cuppers- Maarschalkerweerd B, Vial T, Stephens S, Clementi M, De Santis M, Pistelli A, Berlin M, Eleftheriou G, Manakova E, Buclin T. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: A multicentre prospective study. *BJOG* 2013;120:463–471.
432. U.S. Food & Drug Administration. Pregnancy and lactation labeling (drugs) final rule. <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>.
433. Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, Sage SR, Conover B, Cook L, McElhatton PR, Schmidt MA, Koren G. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: A prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:823–828.
434. Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, Elefant E, Cuppers- Maarschalkerweerd B, Arnon J, Vial T, Rodriguez-Pinilla E, Clementi M, Robert- Gnansia E, De Santis M, Malm H, Dolivo A, Schaefer C. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: A prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol* 2008;26:24–30.
435. Schaefer C. Angiotensin II-receptor-antagonists: Further evidence of fetotoxicity but not teratogenicity. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:591–594.
436. 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.
437. 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.
438. 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.
439. Podmow T, August P. Antihypertensive drugs in pregnancy. *Semin Nephrol* 2011;31:70–85.