



ARTIGO DE REVISÃO

Cardiopatia e gravidez – o estado da arte



Tatiana Guimarães^{a,*}, Andreia Magalhães^a, Arminda Veiga^a, Manuela Fiuza^a,
Walkíria Ávila^b, Fausto J. Pinto^a

^a Serviço de Cardiologia, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE, Centro Académico Medicina de Lisboa/Centro Cardiovascular da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^b Serviço de Cardiologia, Unidade de Cardiopatia da Gestante, Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

PALAVRAS-CHAVE

Gravidez;
Cardiopatia;
Insuficiência cardíaca

KEYWORDS

Pregnancy;
Heart disease;
Heart failure

Resumo A associação entre cardiopatia e gravidez é cada vez mais frequente. Ainda que a grande maioria das mulheres com doenças cardíacas tolere as alterações fisiológicas da gravidez, existem patologias cardíacas que se manifestam pela primeira vez durante o estado gravídico e outras que contraindicam totalmente uma gravidez pelo risco materno que lhe está associado. Desta forma, torna-se premente a criação de equipas multidisciplinares dedicadas à abordagem de mulheres com doença cardíaca que pretendem engravidar ou que já estão grávidas. O objetivo deste artigo é sistematizar, com base no conhecimento atual, a abordagem de mulheres com doença cardiovascular de alto risco durante a gravidez.

Publicado por Elsevier España, S.L.U. em nome de Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Heart disease and pregnancy: State of the art

Abstract The association between heart disease and pregnancy is increasingly prevalent. Although most women with heart disease tolerate the physiological changes of pregnancy, there are heart conditions that manifest for the first time during pregnancy and others that totally contraindicate a pregnancy. It is therefore important to establish multidisciplinary teams dedicated to the management of women with heart disease who intend to become, or who already are, pregnant. The aim of this article is to systematically review current knowledge on the approach to women with high-risk cardiovascular disease during pregnancy.

Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedade Portuguesa de Cardiologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: tatiana.oliveira.guimaraes@gmail.com (T. Guimarães).

Introdução

O espectro e a prevalência da doença cardíaca na gravidez varia muito entre países. De acordo com os dados mais recentes, cerca de 1 a 4% de todas as gravidezes nos países ocidentais industrializados complicam-se pela existência de doença cardiovascular (DCV)¹. Nestes a incidência tem aumentado, e tal deve-se à ocorrência da gravidez em idade mais tardia, a uma maior prevalência de fatores de risco cardiovascular em mulheres na idade fértil (hábitos tabágicos, diabetes *mellitus*, obesidade, hipertensão arterial) e ao número crescente de mulheres com cardiopatias congênitas (cc) corrigidas que atingem a idade adulta. Um estudo que incluiu 13 centros canadenses de cardiologia mostrou que as CC correspondiam a 80% de todas as cardiopatias na gravidez², enquanto no registro brasileiro do Instituto do Coração (InCor), que incluiu 1000 grávidas com cardiopatia seguidas por um período de 10 anos, a etiologia mais frequente foi a cardiopatia reumática, estando esta presente em mais de metade (55%) dos casos³.

As miocardiopatias são raras, contudo representam uma importante causa de complicações, sendo a miocardiopatia periparto (MPP) responsável pelos eventos adversos mais graves⁴.

No que respeita à mortalidade relacionada com a gravidez, estudos sugerem que a mortalidade tem aumentado ao longo das últimas décadas, com o número de mortes atribuível à DCV crescente⁵, sendo atualmente a principal causa de morte materna nos países ocidentais⁶.

Adaptações hemodinâmicas à gravidez

Importantes adaptações do aparelho cardiovascular ocorrem em resposta à gravidez (tabela 1) para suprir as necessidades metabólicas crescentes da mãe e do feto. Alterações hemodinâmicas não adaptativas podem levar a morbidade materna e fetal⁷. A incapacidade de adaptação da grávida pode causar descompensação da doença cardíaca prévia,

ser responsável pelo início dos sintomas ou levar à primeira manifestação de uma doença até então desconhecida, motivo pelo qual a gravidez é considerada por muitos como o «teste de *stress natural*».

O volume de sangue aumenta substancialmente durante a gravidez, de forma rápida entre as 6 e as 20 semanas, e menos pronunciadamente entre as 20 semanas e o termo da gravidez, com um acréscimo médio final de cerca de 50%⁸. A maior produção de eritropoietina leva a estímulo da eritropoiese, podendo atingir mais de 40% numa grávida sem carências nutricionais⁹. Contudo, uma vez que o aumento do volume plasmático é superior ao da massa eritrocitária, ocorre hemodiluição, com consequente anemia fisiológica da gravidez. Valores de hemoglobina até 11 g/dL são considerados normais⁷. O débito cardíaco (DC) eleva-se em cerca de 50%, predominantemente devido ao aumento do volume sistólico (VS) numa fase inicial e à custa do aumento da frequência cardíaca (FC) no 3.º trimestre. Durante a gravidez ocorre redução da resistência vascular periférica (RVP), com consequente diminuição da pressão arterial (PA) sistólica e diastólica. O valor mínimo de PA é atingido durante o 2.º trimestre (redução de 5-10 mmHg do valor inicial), contudo a redução mais acentuada da PA ocorre logo entre as seis e oito semanas de gravidez¹⁰. Uma vez que as alterações da PA ocorrem numa fase muito precoce da gravidez, aconselha-se a comparação dos valores da PA com os valores prévios à gravidez e não com os registados nas primeiras semanas⁷. O aumento da PA ocorre durante o 3.º trimestre, atingindo novamente os valores pré-conceção.

No trabalho de parto e no pós-parto imediato, atinge-se o pico máximo do DC com aumento de 60-80%. Tal deve-se a vários fatores, a destacar: o aumento da FC, o aumento da pré-carga associada às contrações uterinas (a cada contração uterina 300-500 mL de sangue entram na circulação sistêmica) e a elevação das catecolaminas circulantes¹¹. Nesta fase é de extrema importância a manutenção da volemia, devendo acautelar-se perdas sanguíneas excessivas, uma vez que podem diminuir

Tabela 1 Alterações fisiológicas da gravidez

		Gravidez			Parto
		1.º trimestre	2.º trimestre	3.º trimestre	
Hemodinâmica	DC	↑	↑↑	↑↑	↑↑↑↑
	RVP	↓	↓↓	↓↓	
	FC	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑
	PA	↑	↑	↔	(dor)
Neuro-hormonal	↑ atividade simpática				
	↑ estrogénio/progesterona/relaxina				
SRAA	Vol. plasmático	↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑↑↑
Massa eritrocitária		↑	↑↑	↑↑	(autotransusão)
Alterações estruturais	Massa ventricular esquerda	↑	↑	↑	
	Dimensão das cavidades cardíacas	↑ aurículas e ventrículos			
	Aorta	↑ distensibilidade			

DC: débito cardíaco; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; RVP: resistências vasculares periféricas; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona; Vol.: volume.

Adaptado de Sanghavi M et al.⁷.

bruscamente a pré-carga. Esta é a etapa de maior risco para descompensação da doença cardíaca.

Diagnóstico da doença cardiovascular na gravidez

Uma história clínica completa é fundamental, com especial atenção na caracterização dos sintomas e sinais associados às alterações fisiológicas da gravidez. Mulheres grávidas saudáveis podem manifestar dispneia para esforços, aumento do cansaço e palpitações. Ao exame físico é frequente a presença de edema dos membros inferiores, ingurgitamento venoso jugular; na auscultação cardíaca é importante destacar que após o 1.º trimestre é audível S1 de maior intensidade, além de um sopro sistólico de ejeção, a presença de S3 e um sopro diastólico auriculoventricular surge em 90%, 80% e 20% dos casos, respetivamente⁷. Contudo, a manifestação de dor retroesternal, dispneia «de novo», hipotensão sintomática, taquicardia inapropriada, palpitações associadas a lipotimia ou síncope, e cianose devem ser sempre considerados sinais de alarme. O diagnóstico diferencial deve ser baseado numa história clínica pormenorizada e com recurso a exames complementares direcionados à suspeita clínica, pesando o risco *versus* benefício da sua realização e interpretados no contexto clínico, como exposto na [tabela 2](#)¹².

O valor preditivo negativo (VPN) dos péptidos natriuréticos mantém-se durante a gravidez, tendo sido já demonstrado o seu papel na exclusão de doença cardíaca em mulheres grávidas. Contudo, a sua variação e impacto prognóstico em grávidas com doença cardíaca mantém-se controverso¹³. A grande maioria das grávidas tem um eletrocardiograma (ECG) normal, mas a elevação do diafragma pelo útero grávido, pode levar a desvio esquerdo do eixo cardíaco de 15-20°. Outros achados eletrocardiográficos não patológicos possíveis são alterações transitórias do segmento ST e onda T, presença de onda Q e inversão da onda T em DIII, atenuação da onda Q em aVF e inversão da onda T em V1 e V2 e ocasionalmente em V3¹⁴. O ecocardiograma transtorácico (ECO TT) é o *gold standard* para a

avaliação da função cardíaca durante a gravidez. Os achados não patológicos numa mulher grávida são: ligeira dilatação das quatro cavidades (que pode ser mais pronunciada na aurícula e ventrículo direitos), regurgitação mitral (RM) transitória trivial, regurgitações tricúspide (RT) e pulmonar (RP) fisiológicas⁷, aumento do DC e da massa ventricular esquerda e direita¹⁵. A presença de regurgitação aórtica (RA) é sempre patológica¹⁶. O ecocardiograma transesofágico (ECO TE) pode ser útil na caracterização de CC, na suspeita de disseção da aorta e nas disfunções de próteses valvulares (PV), particularmente no diagnóstico de vegetações e trombos. A necessidade de realização de exames com radiação ionizante exige sempre algumas considerações, isto porque apesar de a prioridade ser materna, os efeitos no feto devem ser valorizados. Uma vez que o feto está protegido pelo útero, a dose de radiação tende a ser menor do que a dose à qual a mãe é exposta, contudo o feto é particularmente mais sensível. Os efeitos dependem da dose da radiação e da idade gestacional, devendo ser adiados, sempre que possível, para depois das 12 semanas de gravidez (período de maior organogénese). Não há evidência de que doses < 50 mGy estejam associadas a aumento do risco de aborto, malformações congénitas, restrição de crescimento ou problemas intelectuais. A dose à qual um feto está exposto aquando da realização de uma radiografia de tórax é < 0,01 mGy, contudo só deve ser usada se nenhum outro exame puder esclarecer a etiologia dos sintomas da grávida. A tomografia computadorizada raramente é utilizada para diagnóstico de DCV na gravidez e dada a elevada dose de radiação não é recomendada. Uma exceção é a sua realização para tomada de uma conduta essencial para a sobrevivência materna, tal como exposto na [tabela 2](#). A ressonância magnética cardíaca (RMC) parece ser segura para mãe e feto¹⁷ podendo ser útil na caracterização de cardiopatias complexas e doenças da aorta. O risco para o feto da exposição ao gadolínio não é conhecido e por isso deve ser evitado¹⁴. Também os exames de *stress*, físico ou farmacológico, devem ser evitados na gravidez pelo risco de hipoxemia, bradicardia fetal e até perda fetal, devido à redução do fluxo placentário.

Tabela 2 Diagnóstico Diferencial da Dispneia Aguda

	Miocardiotopia periparto	Cardiopatia pré-existente	Enfarte agudo do miocárdio	Embolia pulmonar e/ou amniótica	Miocardite
História	Mais frequente após o parto	Mais frequente no segundo trimestre	Dor retroesternal, desconforto abdominal, náuseas	Dor tipo pleurítica	Infeção
Biomarcadores	↑ BNP	↑ BNP	↑ Troponina	↑ D-dímero, troponina, BNP	↑ Troponina ↑ BNP possível
EcoTT	Disfunção do VD/VE	Evidência de lesão cardíaca estrutural	Acinesia/hipocinesia regional	Disfunção e ↑ pressão VD; Sinal de McConnells	Hipocinesia difusa ou regional
Testes adicionais	Considerar RMC	Considerar RMC e/ou testes genéticos	Angiografia coronária	TC-scan ou V/Q; considerar angiografia	RMC Considerar biópsia miocárdica

BNP: peptídeo natriurético; ECOTT: ecocardiograma transtorácico; RMC: ressonância magnética cardíaca; TC: tomografia computadorizada; VD/VE: ventrículo direito e esquerdo.

Adaptado de Bauersachs J et al.¹².

Na pré-conceção, a prova de esforço, tem um papel importante na aferição da capacidade funcional, resposta cronotrópica e tensional ao esforço, e arritmias induzidas pelo esforço, no seguimento de doentes com CC e doença valvular assintomática¹⁴. No que respeita à ecocardiografia de stress, pode ser útil na avaliação pré-gravidez da reserva contrátil miocárdica, em mulheres com MPP prévia e recuperação da fração de ejeção (FE), outras miocardiopatias com ligeiro compromisso da FE, doença valvular e CC.

Estratificação de risco da gravidez na presença de DCV

A avaliação do risco da gravidez em mulheres com DCV conhecida deve ser sempre individualizada e idealmente realizada antes da gravidez, tal como o ajuste farmacológico, com a suspensão de fármacos contraindicados e introdução de fármacos alternativos. Para estratificação do risco de complicações cardiovasculares maternas têm sido criados vários scores, dos quais o mais utilizado o CARPREG (*Cardiac Disease in Pregnancy risk score*¹⁸. As orientações da ESC (*European Society of Cardiology*) recomendam a aferição do risco de complicações cardiovasculares com base na estratificação de risco da Organização Mundial de Saúde (OMS), uma vez que este contempla preditores não incluídos no CARPREG e outros scores de risco (tabelas 3 e 4)¹⁴.

Tipo de parto na doença cardiovascular

O tipo de parto deve ser decidido e programado por uma equipa multidisciplinar. O tipo de parto privilegiado é o vaginal com um plano individualizado à doente, DCV e ao seu perfil hemodinâmico. A cesariana, embora que controversa, tem indicação nas situações clínicas incluídas no grupo de

risco IV da OMS, no trabalho de parto sob anticoagulação oral (ACO), na insuficiência cardíaca (IC) descompensada ou por indicação obstétrica¹⁴. Fármacos tocolíticos beta-agonistas não devem ser utilizados na estenose mitral (EM), uma vez que, ao induzirem taquicardia, diminuem o tempo de enchimento ventricular esquerdo e conseqüentemente aumentam a pressão na aurícula esquerda. Em alternativa, pode ser utilizado o atosiban, um antagonista da ocitocina. O corticoide é contra-indicado em grávidas com doença cardíaca descompensada pelo risco de congestão pulmonar, edema agudo do pulmão e choque cardiogénico.

Profilaxia da endocardite infecciosa (EI)

A ESC¹⁹ e a ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*)²⁰ não recomendam a profilaxia antibiótica durante o parto vaginal ou cesariana. Contudo, a Sociedade Brasileira de Cardiologia mantém a indicação de profilaxia de EI em doentes de alto risco com ampicilina 2 g associada a gentamicina 1,5 mg/kg uma hora antes do parto. Em doentes alérgicas, a penicilina é substituída pela vancomicina na dose de 1 g²¹.

Doença valvular cardíaca

As lesões valvulares estenóticas e as do lado esquerdo do coração apresentam um risco mais elevado de descompensação na gravidez do que as lesões regurgitantes e as do lado direito. As estenoses valvulares dificultam o aumento do DC, com agravamento do gradiente transvalvular e das pressões a montante da lesão, sendo por isso menos toleradas na gravidez do que as lesões regurgitantes, cujo volume regurgitante diminui face à vasodilatação sistémica e conseqüente redução da pós-carga. As PVM estão associadas a problemas específicos, que irão ser abordados.

Apesar de a grande maioria das mulheres com doença valvular menos grave tolerar bem a gravidez, algumas lesões valvulares são consideradas proibitivas: EM grave, estenose aórtica (EA) grave sintomática e qualquer doença valvular associada a disfunção ventricular esquerda e ou hipertensão pulmonar (HTP). Estas devem ser alvo de aconselhamento pré-concepcional e submetidas a intervenções terapêuticas antes de uma eventual gravidez. As alterações hemodinâmicas da gravidez podem levar ao aumento dos gradientes valvulares mitral e aórtico no ECO TT com superestimação da gravidade da lesão valvular²², por este motivo a quantificação da estenose deve ser feita pela área valvular avaliada por planimetria ou pelo tempo de hemipressão para a EM ou pela equação da continuidade para a EA^{23,24}. Para as mulheres que permanecem estáveis durante a gravidez, o parto de termo é recomendado. O parto vaginal com bom manejo da dor é a modalidade preferida para a maioria das mulheres com doença valvular. Alguns peritos sugerem a ponderação da cesariana nas doentes com EA grave¹⁴.

Estenose mitral

A EM é a doença valvular mais frequente na idade fértil, em 90% dos casos de etiologia reumática. As alterações

Tabela 3 Classificação modificada da Organização Mundial de Saúde para o risco cardiovascular materno

Classe de risco	Risco da gravidez por situação clínica
I	Nenhum risco acrescido de mortalidade materna detetado e nenhum aumento ou aumento ligeiro da morbilidade.
II	Pequeno risco acrescido de mortalidade materna ou aumento moderado da morbilidade.
III	Aumento significativo do risco de mortalidade materna ou morbilidade grave. É necessário aconselhamento especializado. Se for decidido continuar com a gravidez, é necessário acompanhamento cardíaco e obstétrico intensivo, especializado ao longo da gravidez, do parto e do puerpério.
IV	Risco extremamente elevado de mortalidade materna ou morbilidade grave; a gravidez é contra-indicada. No caso de ocorrer uma gravidez, deve discutir-se a interrupção voluntária da mesma. No caso de continuação da gravidez, seguir os cuidados da classe III.

Adaptado de Regitz-Zagrosek et al.¹⁴.

Tabela 4 Estratificação de risco cardiovascular materno, modificada pela Organização Mundial de Saúde

Situações clínicas em que o risco da gravidez é OMS I

Qualquer uma das seguintes desde que não complicadas, pequenas ou ligeiras:

- estenose pulmonar
- canal arterial persistente
- prolapso da válvula mitral

Lesões simples reparadas com êxito (defeito do septo interauricular ou interventricular, canal arterial persistente, retorno venoso pulmonar anômalo)

Extrassístolia isolada auricular ou ventricular

Situações clínicas em que o risco da gravidez é OMS II ou III

OMS II (*se de resto bem e sem complicações*)

- Defeito do septo interauricular ou interventricular não operado
- Tetralogia de Fallot tratada
- A maior parte das arritmias

OMS II-III (*dependendo da gestante*)

- Compromisso ligeiro da função do ventrículo esquerdo
- Miocardiopatia hipertrófica
- Doença de válvula nativa ou biológica não considerada OMS I ou IV
- Síndrome de Marfan sem dilatação da aorta
- Aorta < 45 mm em doença da aorta associada a válvula aórtica bicúspide
- Coartação reparada

OMS III

- Válvula mecânica
- Ventrículo direito sistémico
- Circulação de Fontan
- Cardiopatias cianóticas (não tratada)
- Outras cardiopatias congénitas complexas
- Dilatação aórtica de 40-45 mm na síndrome de Marfan
- Dilatação aórtica de 45-50 mm nas doenças da aorta associadas a válvula aórtica bicúspide

Situações clínicas em que o risco da gravidez é OMS IV (a gravidez é contraindicada)

- Hipertensão arterial pulmonar, seja qual for a causa
- Disfunção grave do ventrículo sistémico (FEVE <30%, NYHA III-IV)
- Miocardiopatia periparto prévia com qualquer nível de compromisso residual da função ventricular esquerda
- Estenose mitral grave, estenose aórtica grave sintomática
- Síndrome de Marfan com dilatação da aorta > 45 mm
- Dilatação aórtica de > 50 mm em doença da aorta associada a válvula aórtica bicúspide
- Coartação nativa grave

Adaptado de Regitz-Zagrosek et al.¹⁴.

hemodinâmicas associadas à gravidez (aumento da FC, DC, volume plasmático e massa eritrocitária) levam ao aumento da pressão na aurícula esquerda e consequente edema pulmonar. Muitas doentes tornam-se sintomáticas pela primeira vez durante a gravidez. As complicações mais frequentes são a diminuição da capacidade funcional, arritmias (mais frequentemente fibrilhação auricular – FA) e edema agudo do pulmão (EAP). Estas estão relacionadas com a área da válvula mitral e classe NYHA²⁴ e ocorrem mais frequentemente no 2.º e 3.º trimestres, quando as alterações hemodinâmicas são mais acentuadas²⁵. Se sintomática, devem ser iniciados beta-bloqueadores (para prolongamento do tempo de enchimento ventricular e diminuição da pressão na aurícula esquerda) e, se necessário, diuréticos (para alívio da congestão). A anticoagulação

(AC) está indicada na presença de FA, trombos auriculares ou antecedentes de embolia. A comissurotomia percutânea deve ser ponderada apenas quando, apesar do tratamento médico, as doentes se mantêm em classe III/IV da NYHA, e idealmente após as 20 semanas de gravidez. A cirurgia cardíaca deve reservar-se para situações de perigo de vida, quando todas as outras intervenções falharem¹⁴.

Regurgitação mitral

As causas mais frequentes de RM neste grupo são a doença valvular reumática, o prolapso da válvula mitral e a CC. A diminuição da RVP e da PA durante a gravidez justificam o facto de mulheres com RM ligeira, moderada ou até

grave, sem dilatação do ventrículo esquerdo (VE) e sem compromisso da função deste, tolerarem tão bem a gravidez. Contudo o aumento do volume plasmático e DC podem levar a IC ou arritmias, nomeadamente nos casos de RM grave e nas doentes com dilatação ou disfunção do VE²².

Estenose aórtica

A válvula aórtica bicúspide é a principal causa de EA em mulheres na idade fértil, e frequentemente associa-se a dilatação e coartação da aorta, o que confere risco adicional à gravidez. A EA ligeira a moderada geralmente é bem tolerada, ao contrário da EA grave, que se associa a angor, taquiarritmias e EAP. Ao contrário da EM, na EA não há nenhuma terapêutica farmacológica efetiva. A congestão pulmonar pode ser aliviada com diuréticos, contudo estes devem ser evitados ao máximo pelo risco de hipotensão e redução do fluxo placentário. Diante de sinais e sintomas de IC, síncope ou angor o tratamento indicado é a intervenção percutânea ou cirúrgica²⁶.

Regurgitação aórtica

À semelhança da EA, a causa mais frequente de regurgitação aórtica (RA) em mulheres jovens é a válvula aórtica bicúspide. Mulheres com RA grave e função sistólica conservada geralmente toleram bem a gravidez. Contudo RA grave associada a disfunção ventricular esquerda, pelo aumento do DC e volume plasmático, é mal tolerada. Grávidas sintomáticas devem receber terapêutica para IC.²²

Estenose pulmonar

A estenose pulmonar (EP) isolada surge mais frequentemente em contexto de anomalias congénitas da válvula pulmonar. Mesmo em mulheres com EP grave, as complicações cardíacas (IC e baixo débito) durante a gravidez são raras, mas se presentes podem ser tratadas com valvuloplastia percutânea com bons resultados em qualquer idade gestacional²⁷. Complicações não cardíacas têm sido descritas tais como distúrbios hipertensivos, prematuridade e complicações tromboembólicas²⁸.

Regurgitação tricúspide

As causas de RT primária, não trivial, em mulheres jovens são: CC (por exemplo, a anomalia de Ebstein que, de acordo com a sua complexidade, pode mudar o prognóstico da doente), doença valvular reumática e a EI. A RT geralmente é bem tolerada durante a gravidez. Contudo nas CC, com ou sem correção cirúrgica, nas quais a válvula tricúspide é a única válvula auriculoventricular, esta torna-se insuficiente e associa-se a dilatação e disfunção ventricular, o que aumenta o risco da gravidez²⁹.

Próteses valvulares

Aquando da substituição de uma válvula nativa por PV numa mulher que poderá vir a engravidar, o risco benefício de colocação de uma PV biológica (PVB), risco de

deterioração da estrutura e menor durabilidade, com 90% de reintervenção para substituição da prótese aos 15 anos³⁰, mas sem necessidade de anticoagulação, *versus* PVM, maior durabilidade e melhor perfil hemodinâmico mas maior risco de tromboembolismo e consequente necessidade de AC *ad eternum*, deve ser ponderado. A gravidez geralmente é bem tolerada em portadoras de PVB, estando o risco cardiovascular materno dependente da função valvular e ventricular (comparável ao da doença valvular nativa). O controlo da gravidez é semelhante ao praticado na doença da válvula nativa. No caso das PVM, está acrescido o risco de trombose valvular, complicações hemorrágicas e complicações para o feto.

Um estudo retrospectivo, publicado em 2015, de 84 grávidas com doença valvular (23 das quais com PV), demonstrou que a gravidez em mulheres portadoras de PV associou-se a elevada morbidade materna e fetal³¹. Também em 2015 a ESC, publicou os *outcomes* da gravidez em mulheres portadoras de PV – ROPAC (*Registry Of Pregnancy And Cardiac disease*)³². Neste registo foram incluídas 212 doentes com PVM, 134 com PVB e 2620 sem próteses. A mortalidade materna foi de 1,5% no grupo com PV e 0,2% nas mulheres sem PV ($p = 0,025$). A trombose de prótese ocorreu em 10 mulheres com PVM, tendo sido também mais frequente neste grupo as complicações hemorrágicas (23% *versus* 5% em mulheres com PB e sem próteses, $p < 0,001$). A sobrevivência livre de eventos foi de 78% nas grávidas sem PV, 79% nas com PB e de apenas 58% nas grávidas com PVM ($p = 0,001$). Também o *outcome* dos fetos de mães com PVM foi pior, com uma incidência significativamente maior de aborto espontâneo, morte e menor peso ao nascimento. Neste sentido, muitos especialistas preferem a substituição da válvula nativa por PVB em mulheres que desejam engravidar, não só pelos menores riscos a que estas se associam, mas também por inúmeros estudos terem já demonstrado que a gravidez não influencia a degeneração das PB³³, e pelo facto de estas permitirem o tratamento percutâneo *valve in valve*, que se adivinha como o futuro em doentes de risco intermediário e alto.

Anticoagulação

A gravidez é um estado pró-trombótico, não só pela estase venosa a que esta se associa, mas também pela hipercoagulabilidade resultante dos níveis crescentes de fatores trombogénicos ao longo da gravidez³⁴. Contudo as complicações maternas e fetais associadas aos vários regimes de AC, a ausência de estudos randomizados e de recomendações consensuais têm dificultado o seu manejo durante a gravidez²².

A varfarina, um antagonista da vitamina K, atravessa a placenta, e o seu uso nas primeiras 6 a 12 semanas de gravidez associa-se a complicações fetais, tais como embriopatia (1 a 30%) e aborto (15 a 56%)²², e durante toda a gravidez a maior incidência de aborto e de hemorragia intracraniana no feto³¹, cuja incidência é variável consoante os estudos^{35,36}. Contudo, quando mantida durante toda a gravidez, oferece a melhor proteção tromboembólica em mulheres portadoras de PVM. Estudos realizados por um grupo de investigadores, ainda que com número muito reduzido de doentes, mostraram que o risco de toxicidade fetal

é inferior quando a AC terapêutica é atingida com doses diárias de varfarina ≤ 5 mg/dia versus doses superiores^{37,38}. Com base nestes achados, a ESC e ACC/AHA apoiam a toma de varfarina em doses diárias < 5 mg/dia (ou femprocumona < 3 mg/dia ou acenocumarol < 2 mg/dia) durante toda a gravidez, considerando-a uma terapêutica segura (ESC – classe IIa nível C, AHA/ACC – classe IIa nível B)^{14,39}. Quando a dose necessária para atingir o INR-alvo for superior às acima mencionadas, é recomendada a substituição por heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF) contínua durante o primeiro trimestre, a fase crítica da organogênese. Contudo esta abordagem é discutível, isto porque outros trabalhos demonstraram que a varfarina mesmo em doses baixas associa-se a mortalidade fetal⁴⁰.

A AHA/ACC recomenda a utilização de aspirina diária (75-100 mg/dia) em associação com a varfarina durante o 2.º e 3.º trimestres³⁹.

A HNF não atravessa a placenta, não tendo assim efeitos diretos sobre o feto. A sua administração subcutânea não é efetiva, não sendo portanto recomendada pelo risco de complicações tromboembólicas⁴¹, contudo a HNF intravenosa é a forma mais adequada de AC no pré e pós-parto devido ao seu rápido início de ação e rápida eliminação.

A HBPM à semelhança da HNF não atravessa a placenta, mas apresenta melhor perfil de segurança (maior biodisponibilidade e tempo de semi-vida, menos hemorragia, e menor risco de indução de trombocitopenia)⁴¹. A sua eficácia durante a gravidez é discutível. Alguns estudos demonstraram eficácia semelhante à varfarina em mulheres portadoras de PM se administrada na dose correta, que consiste em administração bidiária, com base no peso corporal materno e avaliação dos níveis de anti-Xa 4-6 horas após administração, com valor-alvo de 0,8-1,2 U/mL³⁶. Contudo, um estudo com 15 grávidas com administração de dose plena de HBPM (1 mg/kg \pm 20% subcutânea, bidiária) mostrou que nem em 50% dos casos foi atingido níveis terapêuticos de fator anti-Xa e com grande variação dos níveis deste entre administrações⁴².

A suspensão da varfarina deve ocorrer pelo menos uma semana antes do parto, em ambiente hospitalar, devendo ser realizado *switch* para HBPM ou HNF. No caso de a varfarina ser substituída por HBPM, esta deve ser suspensa 36 horas antes do parto e iniciada HNF. Por sua vez, a HNF só deverá ser suspensa 4-6 horas do parto e reiniciada 6 a 8 horas após, se asseguradas condições de hemostase. A reintrodução da varfarina varia entre centros mas deverá ser reiniciada 48 horas após o parto.

A utilização dos novos ACO tem sido crescente em mulheres não grávidas. Recentemente, a FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou o rivaroxabano como classe C na gravidez, mas até ao momento não há relato na literatura da sua utilização⁴³.

Cardiopatia congénita complexa

As CC correspondem a 80% da patologia cardíaca em mulheres grávidas no mundo ocidental⁴⁴. Algumas subcategorias de CC, tais como a circulação de Fontan, ventrículo direito sistémico e CC cianóticas não corrigidas associam-se a elevado risco materno e fetal. Nas doentes com circulação de Fontan, 10% das gravidezes associam-se a complicações

maternas, a mais frequente das quais as arritmias, podendo também ocorrer complicações tromboembólicas e agravamento da IC^{45,46}. É consensual que doentes com Fontan com compromisso da função ventricular, regurgitação aurículo-ventricular grave e enteropatia devem ser desaconselhadas a engravidar¹⁴. As mulheres com ventrículo direito sistémico (pós-cirurgia de Mustard ou Senning ou transposição dos grandes vasos congenitamente corrigida) acarretam risco de complicações cardíacas semelhantes, entre 10-30%, devendo ser avaliadas antes da gravidez. A gravidez deve ser desencorajada na presença de disfunção ventricular direita ou RT graves¹⁴. Nas CC cianóticas não corrigidas sem HTP, a gravidez associa-se a 32% de complicações (mais frequentemente IC). O *outcome* fetal está diretamente relacionado com a saturação de oxigénio da mãe em repouso (saturação $\leq 85\%$ associa-se a sobrevivência fetal de apenas 12%)⁴⁷.

Hipertensão pulmonar

A HTP associa-se a mortalidade materna elevada, mas os avanços no desenvolvimento de terapêuticas vasodilatadoras pulmonares específicas (TVPE) apontam para uma melhor expectativa de prognóstico⁴⁸. De todos os grupos de HTP, o que se associa a melhor prognóstico é a HAP idiopática sob terapêutica específica (9% de mortalidade)⁴⁹. Dentro deste grupo, as mulheres com HAP vasorreativa estáveis sob terapêutica com bloqueadores dos canais de cálcio têm relativamente bom prognóstico durante a gravidez⁵⁰.

Apesar da melhoria no prognóstico observado nas últimas décadas em mulheres com HTP, esta patologia mantém-se associada a elevada mortalidade, sendo considerada pela OMS como risco IV. Não dispondo até à data de critérios para identificação das mulheres com menor risco durante a gravidez, esta é desaconselhada a todas as mulheres com diagnóstico estabelecido de HTP¹⁴. Quando a mulher decide dar continuidade à gravidez, deve ser encaminhada para um centro especializado em HTP e seguida por uma equipa multidisciplinar. A TVPE em uso antes da gravidez deve ser continuada, à exceção dos antagonistas dos recetores da endotelina (bosentan, macicentan e ambrisentan), que são teratogénicos, devendo ser substituídos por sildenafil e ou derivados das prostaciclinas.

Miocardiopatia periparto

O grupo de trabalho da MPP da ESC propôs, em 2010, uma definição simplificada desta entidade, como uma miocardiopatia idiopática frequentemente manifestada por IC secundária a disfunção sistólica (Fej $< 45\%$) que ocorre no final da gravidez ou nos primeiros meses pós-parto, após exclusão de outras causas de IC.⁵¹ Uma vez que não dispomos, até ao momento, de nenhum exame de diagnóstico específico para a MPP, esta permanece sempre como diagnóstico de exclusão devendo ser diferenciada de doença cardíaca prévia descompensada pelas alterações hemodinâmicas subjacentes à gravidez. Os dados epidemiológicos referentes a esta entidade são escassos, sendo maioritariamente referentes à Nigéria, África do Sul, Haiti, onde a incidência é maior, e Estados Unidos da América, onde a incidência tem vindo a aumentar⁵². Em 2017, K Sliwa et al. publicaram os dados recolhidos entre 2012 e 2016 no

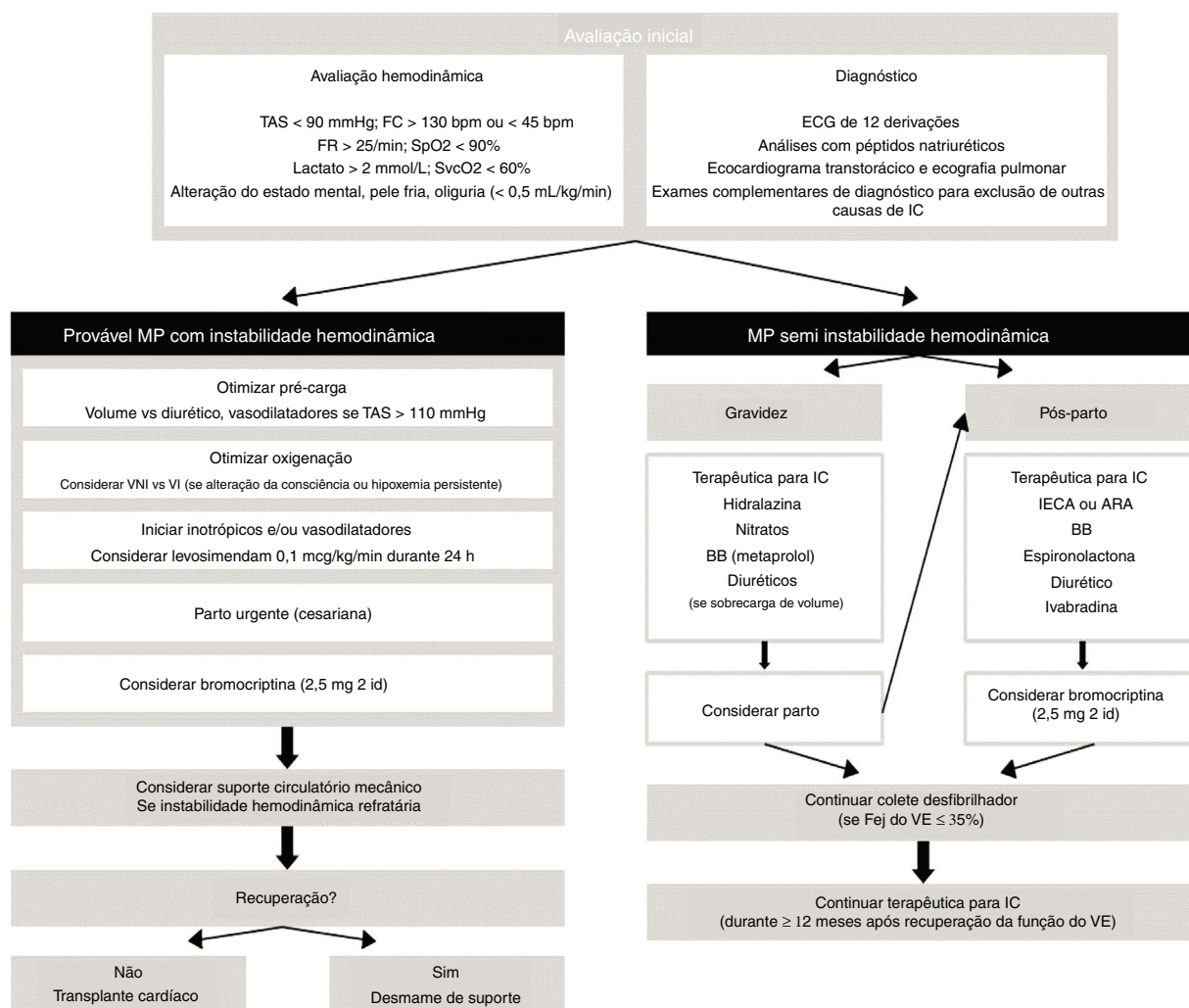


Figura 1 Algoritmo de abordagem inicial de doentes com MP (miocardiopatia periparto). ARA: antagonista do receptor da angiotensina; BB: beta-bloqueadores; ECG: eletrocardiograma; FC: frequência cardíaca; Fej: fração de ejeção; FR: frequência respiratória; IC: insuficiência cardíaca; IECA: inibidor da enzima conversora da angiotensina; SpO₂: saturação periférica de oxigênio; SvcO₂: saturação central de oxigênio; TAS: tensão arterial sistólica; VE: ventrículo esquerdo; VI: ventilação invasiva; VNI: ventilação não invasiva. Adaptado de Bauersachs et al.¹².

*EURObservational Research Programme*⁵³, onde demonstraram que a MPP ocorre em mulheres de todo o mundo, com diferentes origens étnicas e condições socioeconômicas, mas com formas de apresentação e evolução muito semelhantes. Os fatores de risco que têm sido apontados são a descendência afroamericana, idade materna avançada, gravidezes multifetais e distúrbios hipertensivos durante a gravidez⁵². Apesar da etiologia permanecer desconhecida, várias hipóteses têm sido colocadas, como baixos níveis de selênio, reativação de infecções virais latentes, ativação de citocinas pelo *stress*, inflamação, reação autoimune, resposta patológica ao *stress* hemodinâmico e desequilíbrio do *stress* oxidativo⁵⁴. Recentemente foi descrito um novo e potencial fator causal, a clivagem da prolactina num fragmento ativo, prolactina 16-kDa, mediada pelo *stress* oxidativo⁵⁵. O efeito antiangiogênico do fragmento 16-kDa da prolactina e do sFlt1 (*soluble fms-like tyrosine kinase-1*), cujos níveis estão também elevados nesta patologia, pode alterar o equilíbrio da angiogênese, promovendo a lesão

vascular e consequente IC⁵⁴. A elevada incidência de MPP em africanos e a história familiar positiva em 16% dos casos tem sugerido uma eventual causa genética⁵⁶, mas as mutações documentadas até ao momento estão associadas a formas familiares de miocardiopatia. A maioria das doentes admitidas com MPP apresenta sintomas e sinais típicos de IC. O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras entidades como miocardite, miocardiopatia pré-existente, doença cardíaca valvular ou congênita. No caso de apresentação sob a forma de choque cardiogênico deve excluir-se de imediato enfarte agudo do miocárdio e tromboembolismo pulmonar (TEP)¹². O ECG deve ser realizado a todas as doentes com suspeita de MPP, ainda que não exista nenhum padrão eletrocardiográfico específico, mas pelo seu elevado VPN. Geralmente os níveis de NT pro-BNP estão elevados, podendo ser utilizado na exclusão de dispneia de causa não cardíaca, contudo não é útil na diferenciação da MPP de outras miocardiopatias. O ECO TT deve ser realizado o mais precocemente possível em todos os casos de suspeita de MPP,

para exclusão de outra doença cardíaca, complicações (por exemplo, trombo apical) e obter informações prognósticas. Apesar de o prognóstico ser mais favorável na MPP do que em outras miocardiopatias, esta associa-se a mortalidade (< 5-50%) e morbidade (EAP, choque cardiogénico, arritmias e eventos tromboembólicos) não desprezáveis¹². O risco de morte associa-se a idade materna avançada, multiparidade, grave compromisso da função sistólica global, descendência afroamericana e atraso no diagnóstico⁴. A percentagem de doentes que recupera a função ventricular esquerda (FE \geq 50%) varia consoante os estudos (35-70%), contudo, na grande maioria esta ocorre nos primeiros seis meses após parto⁵². De acordo com os dados mais recentes, a descendência afroamericana e quanto menor a FE e maior o volume telediastólico do VE, aquando do diagnóstico, associam-se a menor probabilidade de recuperação⁵⁸. No que respeita a gravidezes subsequentes, as mulheres com disfunção ventricular esquerda persistente têm maior risco (\approx 50%) de deterioração clínica do que as que recuperaram por completo a função ventricular, contudo, nestas últimas não é garantida a ausência de recorrência numa outra gravidez (cerca de 20% agrava a função cardíaca, que persiste no pós-parto em 20 a 50%)⁵⁹. Do ponto de vista terapêutico, a abordagem da MPP é semelhante à de outras causas de IC aguda, com atenção na prevenção dos efeitos secundários no feto. Na [figura 1](#) apresenta-se a proposta de um algoritmo de tratamento, de acordo com a estabilidade hemodinâmica da doente. Em doentes com instabilidade hemodinâmica é fundamental uma abordagem rápida e sistematizada, de forma a dar suporte e evitar lesões de órgão-alvo. Esta é uma das poucas situações em que se indica a cesariana de emergência para tratar a mãe, com o intuito de se iniciar bromocriptina⁶⁰. No que respeita ao suporte inotrópico, neste grupo de doentes, a utilização de levosimendan tem sido apontada como preferencial por não aumentar o consumo miocárdico de oxigénio, devendo ser evitada a utilização de catecolaminas. Contudo, na ausência de levosimendan, a dobutamina é o inotrópico de escolha e como agente vasopressor deve ser usada a noradrenalina¹². Durante a gravidez os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), os bloqueadores dos recetores da angiotensina e os inibidores da renina estão contraindicados pela toxicidade fetal que lhes é inerente. Em alternativa, para a redução da pré e pós-carga, podem ser utilizados, respetivamente, os nitratos e a hidralazina. Após o parto, os IECA podem ser reiniciados, com preferência no captopril e enalapril durante o período de aleitamento. Os beta-bloqueadores, apesar de aumentarem o risco de restrição do crescimento intra-uterino podem ser usados em doentes hemodinamicamente estáveis, de preferência os β_1 seletivos (por exemplo, metoprolol succinato). Os antagonistas dos recetores dos mineralocorticoides devem ser evitados na gravidez e aleitamento¹⁴. A bromocriptina, em associação à terapêutica da IC, deve ser considerada atendendo aos resultados promissores na recuperação da função sistólica do VE e melhoria clínica⁶¹. Num registo retrospectivo alemão de MPP, o tratamento com beta-bloqueadores, IECA e bromocriptina (2,5 mg duas vezes ao dia durante duas semanas seguido de 2,5 mg uma vez dia por seis semanas) associou-se a resultados favoráveis⁶². Deve ser iniciada AC com heparina em doentes com MPP sob bromocriptina e/ou com Fej \leq 35% (durante a gravidez e pelo menos nas

oito semanas pós-parto)^{63,64}. A terapêutica *anti-remodelling* ventricular deve ser continuada pelo menos 12 meses após a recuperação das dimensões e função do ventrículo esquerdo. Apesar de a principal causa de morte ser por IC, um quarto das mortes ocorre por arritmia ventricular, mais frequentemente nos primeiros seis meses⁶⁵. A utilização de coletes desfibriladores nos primeiros seis meses após diagnóstico de MPP tem sido proposta em mulheres com grave compromisso da função ventricular, como ponte até recuperação da função ou implantação de cardioversor desfibrilhador⁶⁶.

Considerações finais

A associação entre cardiopatia e gravidez é muito frequente. A gravidez impõe várias adaptações que nem sempre são toleradas pelas doentes com doença cardíaca prévia. Assim, a avaliação e o seguimento de mulheres com doença cardíaca conhecida ou suspeita que pretendem engravidar deve começar antes da gravidez de forma que se possa estratificar o risco individual e programar de forma antecipada os cuidados a ter. O desenvolvimento de patologia cardiovascular na grávida é também uma situação que deve ser excluída na fase de seguimento da gravidez e, quando detetada, implicar o envolvimento imediato da equipa cardiológica. É prática cada vez mais comum, e recomendada, haver equipas dedicadas a este tipo de patologias, traduzindo-se em melhores resultados clínicos.

Bibliografia

1. Weiss BM, von Segesser LK, Alon E, et al. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984-1996. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1643-53.
2. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Prospective multicenter of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation.* 2001;104:515-21.
3. Ávila WS, Rossi EG, Ramires JAF, et al. Pregnancy in patients with heart disease: Experience with 1,000 cases. *Clin Cardiol.* 2003;26:135-42.
4. Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA.* 2000;283:1183-8.
5. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol.* 2010;116:1302-9.
6. Clutton-Brock T., Cooper G., Drife J., et al. CEMACH Saving Mothers' Lives: Reviewing Maternal Deaths to Make Motherhood safer—2003-2005: The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: Centre for Maternal and Child Enquiries. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkq009>.
7. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular Physiology of Pregnancy. *Circulation.* 2014;130:1003-8.
8. Elkayam U, Gleicher N. Hemodynamics and cardiac function during normal pregnancy and the puerperium. *Cardiac Problems in Pregnancy.* 3rd edition New York, NY: Wiley-Liss; 1998. p. 3-20.
9. Jepson JH. Endocrine control of maternal and fetal erythropoiesis. *Can Med Assoc J.* 1968;98:844-7.
10. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, et al. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens.* 2014;32:849-56.

11. Jones CM, Greiss FC. The effect of labor on maternal and fetal circulating catecholamines. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144:149–53.
12. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, et al., Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:1096–105.
13. Tanous D, Siu SC, Mason J, et al. B-Type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1247–53.
14. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J.* 2011;32:3147–97.
15. Robson SC, Hunter S, Moore M, et al. Haemodynamic changes during the puerperium: a Doppler and M-mode echocardiographic study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987;94:1028–39.
16. Campos O, Andrade JL, Bocanegra J, et al. Physiologic multivalvular regurgitation during pregnancy: a longitudinal Doppler echocardiographic study. *Int J. Cardiol.* 1993;40:265–72.
17. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, et al. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188:1447–74.
18. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation.* 2001;104:515–21.
19. Habib G., Lancellotti P, Antunes MJ, et al., 2015 ESC. Guidelines for the management of infective endocarditis. *European Heart J.* 2015;36:3075–123.
20. Bonow RO. ACC/AHA 2008 Guideline Update on Valvular Heart Disease: Focused Update on Infective Endocarditis: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:676–85.
21. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias – SBC 2011 /I Diretriz Interamericana de Valvopatias – SIAC 2011. *Arq Bras Cardiol.* 2011;97 5 supl. 1:1–67.
22. Elkayam U, Goland S, Pieper PG, et al. High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy Part I. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:396–410.
23. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, et al. Early and intermediate-term outcomes of pregnancy with congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2003;91:1386–9.
24. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, et al. Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol.* 2003;91:1382–5.
25. Avila WS, Grinberg M, Decourt L, et al. Evolução clínica de portadoras de estenose mitral no ciclo gravídico-puerperal. *Arq Bras Cardiol.* 1992;58:359–64.
26. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, et al. Early and intermediate-term outcomes of pregnancy with congenital aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 2003;91:1386–9.
27. Oylumlu M, Aykent K, Soydinc HE, et al. Pulmonary balloon valvuloplasty during pregnancy. *Case Rep Cardiol.* 2012;2012:353168.
28. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. Non-cardiac complications during pregnancy in women with isolated congenital pulmonary valvar stenosis. *Heart.* 2006;92:1838–43.
29. Drenthen W, Pieper PG, Ploeg M, et al. Risk of complications during pregnancy after Senning or Mustard (atrial) repair of complete transposition of the great arteries. *Eur Heart J.* 2005;26:2588–95.
30. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:403–10.
31. Monteiro AV, Rebelo J, Patricio L, et al. Ten Years' Experience of Pregnancy Outcomes in Women with Cardiac Valvulopathies: Are Valve Prostheses Worst? *The Journal of Heart Valve Disease.* 2015;24:368–75.
32. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, et al. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation.* 2015;132:132–42.
33. Avila WS, Rossi EG, Grinberg M, et al. Influence of pregnancy after bioprosthetic valve replacement in young women: A prospective five-years study. *J Heart Valve Dis.* 2002;11:864–9.
34. Goland S, Elkayam U. Anticoagulation in pregnancy. *Cardiol Clin.* 2012;30:395–405.
35. Elkayam U, Singh H, Irani A, et al. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2004;9:107–15.
36. Elkayam U, Goland S. The search for a safe and effective anticoagulation regimen in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1116–8.
37. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al. Dose dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1637–41.
38. Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol.* 2002;99:35–40.
39. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2438–88.
40. Basu S, Aggarwal P, Kakani N, et al. Low-dose maternal warfarin intake resulting in fetal warfarin syndrome: In search for a safe anticoagulant regimen during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2016;106:142–7.
41. Xu Z, Fan J, Luo X, et al. Anticoagulation regimens during pregnancy in patients with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2016;32, e1-1248.e9.
42. Friedrich E1, Hameed AB. Fluctuations in anti-factor Xa levels with therapeutic enoxaparin anticoagulation in pregnancy. *J Perinatol.* 2010;30:253–7.
43. Canobbio MN, Warnes CA, Aboulhosn J, et al. Management of Pregnancy in Patients With Complex Congenital Heart Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135:e50–87.
44. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, et al. 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;34:657–65.
45. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. Pregnancy and delivery in women after Fontan palliation. *Heart.* 2006;92:1290–4.
46. Gouton M, Nizard J, Patel M, et al. Maternal and fetal outcomes of pregnancy with Fontan circulation: a multicentric observational study. *Int J Cardiol.* 2015;187:84–9.
47. Kowalik E, Klisiewicz A, Biernacka EK, et al. Pregnancy and long-term cardiovascular outcomes in women with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;125:154–7.
48. Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J.* 2009;30:256–65.
49. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS. Guidelines for the diagnosis treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37:67–119.

50. Jaïs X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J*. 2012;40:881–5.
51. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al., Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:767–78.
52. Elkayam U, Goland S, Pieper PG, et al. High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy Part II. *J Am Coll Cardiol*. 2016;502–16.
53. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, et al., 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;19:1131–41.
54. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K. Pathophysiology and epidemiology of peripartum cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:364–70.
55. Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest*. 2013;123:2143–54.
56. Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet*. 2006;368:687–93.
57. Goland S, Bitar F, Modi K, et al. Evaluation of the clinical relevance of baseline left ventricular ejection fraction as a predictor of recovery or persistence of severe dysfunction in women in the United States with peripartum cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2011;17:426–30.
58. Elkayam U. Risk of subsequent pregnancy in women with a history of peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:1629–36.
59. Avila WS, Carvalho MEC, Tschaen CK, et al. Gravidez em portadoras de cardiomiopatia periparto. Estudo prospectivo e comparativo. *Arq Bras Cardiol*. 2002;79:484–8.
60. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation*. 2010;121:1465–73.
61. Haghikia A, Podewski E, Libhaber E. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol*. 2013;108:366.
62. Fett JD. Caution in the use of bromocriptine in peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2083.
63. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakat M. Peripartum cardiomyopathy. *Cardiol Clin*. 2012;30:435–40.
64. Duncker D, Haghikia A, König T, et al. Risk for ventricular fibrillation in peripartum cardiomyopathy with severely reduced left ventricular function: value of the wearable cardioverter/defibrillator. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1331–6.
65. Duncker D, Haghikia A, König T, et al. Risk for ventricular fibrillation in peripartum cardiomyopathy with severely reduced left ventricular function—value of the wearable cardioverter/defibrillator. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1331–6.