

3

Artigo de
Revisão

A cardiopata engravidou! E agora ?

Alfredo M. Sebastião

Responsável pelo Setor de Cardiopatia e Gestação

HSE - Hospital dos Servidores do Estado - Rio de Janeiro - Ministério da Saúde

*"Jeune fille, pas de mariage! Femme, pas de grossesse! Mère, pas d'allaitement!"**(" Menina, não case! Mulher, não engravide! Mãe, não amamente! ")*

Em conferência proferida no *Hôpital de la Charité*, em Paris, no ano de 1891, Michel Peter atestava o temor com que, à época, era encarada a gestação na cardiopata.

Michel Peter ficaria surpreso se soubesse que, no século XXI, decorridos mais de 110 anos de sua afirmação, apesar de todo o avanço dos métodos de diagnóstico e tratamento, a preocupação com a gestação ainda faz com que o cardiologista transmita às pacientes a mesma insegurança que ele transmitia. Ainda hoje é habitual que as cardiopatas sejam informadas por seus médicos de que a sua gestação merecerá complexo tratamento, implicará sério risco à sua vida e que, ao submeter-se ao aborto terapêutico, tais riscos seriam evitados. Se a gestação estiver em estágio avançado, recebem a advertência de que só a operação cesariana permitirá que sobrevivam ao parto e, ainda assim, se a cirurgia for realizada muito precocemente. E mais, de que é necessário realizar a esterilização definitiva para que jamais se coloquem, no futuro, diante de nova ameaça à sua vida. São informações que mergulham a mulher numa atmosfera de incerteza e de intranquilidade. Se quiser ser mãe, atendendo ao instinto feminino mais profundo, estará ameaçando a sua existência. Na realidade, tais temores e advertências, em geral, atestam a falta de hábito do profissional no trato da cardiopatia na gestação. A esmagadora maioria das portadoras de doenças cardiológicas, agudas ou crônicas, quando adequadamente tratadas, têm gestações sem intercorrências e podem chegar ao parto normal. A experiência demonstra que estas pacientes podem

ter a mesma expectativa de sucesso que teriam, caso não fossem cardiopatas. O elenco de patologias que merece as restrições e as preocupações supracitadas é, felizmente, bastante pequeno.

As gestações de alto risco precisam ser conduzidas por um grupo multidisciplinar, de modo que tanto a conduta investigatória quanto a terapêutica sejam pautadas nas decisões colegiadas. O obstetra deverá contar com o auxílio, além de médicos de outras especialidades, de profissionais de outras áreas, tais como nutricionistas, psicólogos e assistentes sociais. A interrupção gestacional precoce, na maior parte dos casos, advém de estrita orientação obstétrica, sendo incomum que ocorra por indicação cardiológica. Estará reservada às cardiopatas em classe funcional IV ou aos raros casos em que, mesmo com o tratamento adequado, não se obteve a melhoria dos sintomas ou a redução da classe funcional.

O tratamento de um ser que abriga outro, em seu interior, confere características peculiares à atitude médica. O organismo da mãe necessita, as vezes, de drogas com potenciais efeitos prejudiciais ao filho que está sendo gerado. A conduta terapêutica exige dupla preocupação pois, além do conhecimento da ação do medicamento no organismo materno, deve haver plena informação sobre sua influência no bem-estar e na evolução do feto. Os métodos diagnósticos e terapêuticos, que se utilizam de radiações ionizantes, só serão empregados após criterioso escrutínio sobre sua indispensabilidade.

Qualquer substância química que tenha a capacidade de ultrapassar a barreira placentária, obrigatoriamente, invadirá o conceito e nele exercerá sua ação. Devido à imaturidade hepática as drogas metabolizadas pelo fígado terão inativação morosa. A preocupação com os medicamentos essenciais ao tratamento materno continua durante a lactação, uma vez que muitas drogas são excretadas no leite em forma ativa e em altas concentrações.

I - Alterações Fisiológicas

Assim que ocorre a concepção, o organismo materno dá início às notáveis transformações que permitirão a formação de um ser completo a partir da célula-ovo. Tantas e tão enérgicas modificações só poderão ocorrer se mecanismos adaptativos¹ forem ativados e mantidos ao longo de todo o ciclo gravídico-puerperal. As mudanças cardiovasculares^{2,3} mais importantes são fruto da ação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e das prostaglandinas, alterando a volemia, a pressão intravascular, as funções renal e cardíaca e os mecanismos de coagulação.

Toda gestação saudável deverá cursar com uma tríade⁸ constituída de queda na **resistência arterial periférica** (RVP) traduzindo-se por cifras de pressão arterial menores que as pré-gestacionais, **hipervolemia** (HV) secundária à grande expansão do volume plasmático e **hipercoagulabilidade** (HC) por aumento dos fatores de coagulação e diminuição da anticoagulação e da fibrinólise. O desequilíbrio na harmonia entre esses três componentes pode comprometer a evolução da gravidez (Figura 1).

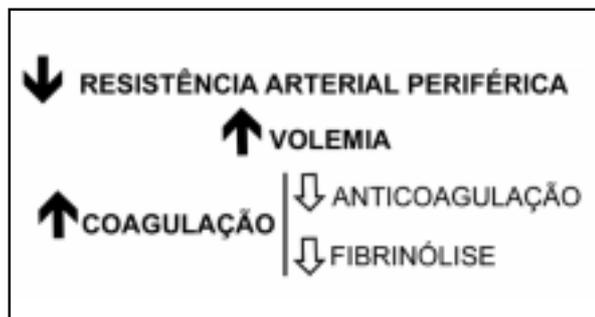


Figura 1

1. Sistema Renina - Angiotensina - Aldosterona

Das alterações fisiológicas impostas ao sistema circulatório, durante todo o período gravídico-puerperal, as mudanças no eixo renina-

angiotensina-aldosterona⁴ são das mais significativas (Figura 2).

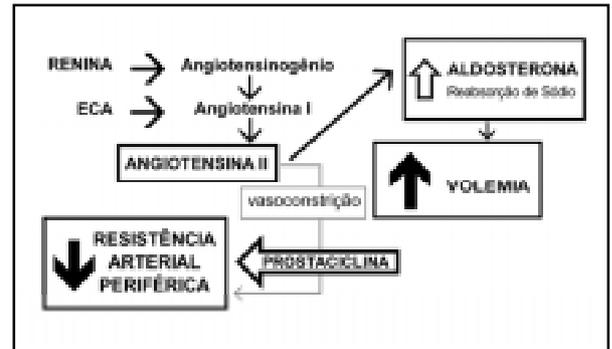


Figura 2

A renina é uma enzima sem propriedades vasoativas que, ao clivar o angiotensinogênio, origina um peptídeo com dez aminoácidos, a angiotensina I (A I). No leito capilar, a A I é clivada por uma peptidase existente nas células endoteliais, a enzima conversora da angiotensina (ECA). Ao perder dois aminoácidos, a A I transforma-se na angiotensina II (A II), que tem marcada atividade vasoconstritora e meia-vida breve, pois está sendo, continuamente, inativada por angiotensinases. O nível plasmático da A II depende de três fatores: da concentração da renina e de seu substrato, o angiotensinogênio, da atividade da ECA e da ação das angiotensinases tissulares e plasmáticas.

A produção da renina, a partir da arteríola aferente do glomérulo, é controlada, dentre outros fatores, pelo tônus da própria arteríola aferente, variável em função da pressão de perfusão, detectada por barorreceptores parietais. Também modulam a produção da renina a quantidade de sódio liberada pela mácula densa, a atividade da inervação simpática renal e a síntese das prostaglandinas renais.

Ao atuar sobre o aparelho justaglomerular da supra-renal, a A II estimula a produção de aldosterona.¹⁰ Esta, ao aumentar a reabsorção de sódio, leva ao incremento volêmico, tão necessário à evolução sadia da gravidez. Curiosamente, a despeito da alta atividade de renina e das elevadas taxas de A II, há enérgica queda na RVP, vasodilatação arteriolar renal, expansão do volume plasmático e aumento na filtração de sódio no túbulo distal. É interessante lembrar que, fora da gestação, essas circunstâncias levariam à queda da produção renínica.

A potente ação vasoconstritora da A II é antagonizada pelas prostaglandinas,¹³

particularmente pela prostaciclina (PGI_2), que, ao promover a queda da RVP, garante a manutenção de níveis ótimos de perfusão sistêmica e, principalmente, do território uterino e renal.

2. Síntese das Prostaglandinas

As prostaglandinas são ácidos graxos com 20 átomos de carbono, cujo precursor é o ácido araquidônico. Foram descobertas em 1932, simultaneamente, na Inglaterra por Goldblat e na Suécia por von Euler. Sob a ação da cicloxigenase microsossomial origina a PGH_2 , composto intermediário instável que é transformado, por via enzimática, numa série de prostanóides ativos. No endotélio vascular, a PGH_2 é convertida em prostaciclina (PGI_2), substância vasodilatadora e que reduz a adesividade plaquetária. O ácido araquidônico, nas plaquetas e no endotélio, dá origem ao tromboxane A_2 (TXA_2), que induz vasoconstrição e adesão plaquetária. Rins, útero e placenta, a partir da PGH_2 , produzem a PGE_2 , vasoativa, e o tromboxane A_2 . Acredita-se que a PGI_2 , mais do que a PGE_2 , seja a responsável pelo controle da resistência vascular. Esta parece depender do balanço entre a capacidade constritora da A II e da norepinefrina, contrabalançadas pela ação dilatadora vascular da PGI_2 .¹⁵ Tudo se passa como se o organismo da grávida sadia tivesse uma insensibilidade à ação vasoconstritora da angiotensina. Enquanto as taxas de PGI_2 forem adequadas, apesar das altas cifras de A II, a gestante manterá a queda da sua RVP (Figura 3).

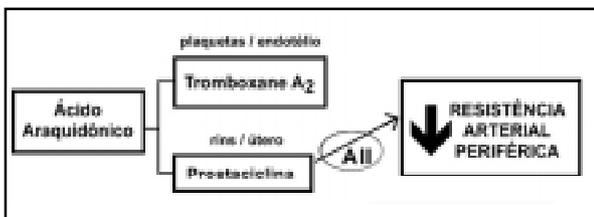


Figura 3

O incremento à síntese de prostaglandinas é intenso. A PGI_2 aumenta 5 vezes durante a gestação. O comportamento da atividade prostaglandínica, durante a gravidez, é semelhante ao dos portadores da síndrome de Bartter¹⁴ (desordem caracterizada por insensibilidade à angiotensina, que cursa com hipotensão arterial, alta atividade de renina e de angiotensina, associadas à elevada excreção urinária de PGE_2 e de 6-ceto-PGF, metabólito da PGI_2). Os portadores dessa síndrome, ao usarem inibidores das prostaglandinas, voltam a ter sensibilidade à angiotensina e experimentam queda na produção

de renina. Assim, o uso de indometacina pode determinar resposta hipertensiva, em gestantes normotensas, devido à perda da insensibilidade à angiotensina.

O TXA_2 e a PGI_2 têm efeitos opostos e devem manter-se em equilíbrio. A inibição do tromboxane, por baixas doses de aspirina,⁴⁷ favorece a atividade da prostaciclina e tem sido usada em gestantes hipertensas como terapia adjuvante. O uso da aspirina, na tentativa de reduzir a progressão para a pré-eclâmpsia, mostrou-se ineficiente.⁴⁸

A partir da metade do 2º trimestre, pode-se comprovar, de forma indireta, a existência de antagonismo entre a PGI_2 e a A II. As cifras tensionais, medidas com a paciente em decúbito lateral esquerdo (DLE), deverão ser pouco inferiores às obtidas logo após assumir o decúbito dorsal (DD), não devendo ultrapassar 20mmHg.⁷⁴ A compressão da veia cava inferior pelo útero grávido, ao reduzir o retorno venoso, induz imediato aumento na produção de A II. Simultaneamente ocorrerá aumento na produção de PGI_2 tomando discreta a elevação tensional. Quando há queda na atividade da PGI_2 , como na pré-eclâmpsia ou, ainda, quando do emprego de antiinflamatórios não hormonais em gestantes normotensas, o aumento das cifras tensionais, medidas em DD, comparado com as cifras obtidas em DLE, mostram significativa elevação, de modo geral, superior a 20mmHg.

3. Volemia

A queda na RVP causa acentuado aumento na capacidade do leito vascular, que é preenchido pela proporcional elevação do volume plasmático. Tais variações são induzidas por alterações hormonais peculiares à prenhez. Os estrogênios determinam elevação nos níveis de renina, angiotensinogênio, A II e aldosterona plasmática. Cifras de aldosterona 10 vezes maiores que as pré-gestacionais, originarão retenção salina semanal de 20 a 30mEq. Estima-se uma retenção cumulativa entre 500 e 900mEq até o final da gravidez.¹⁰

A volemia começa a elevar-se nas primeiras semanas e atinge valores próximos ao máximo no final do 2º trimestre. A partir daí, o acréscimo é menos veloz e o maior volume é atingido em torno da 32ª semana.³ Nesse momento o sistema cardiovascular estará manuseando volume plasmático 50% superior ao que antecedia a concepção (Figura 4).

A hipervolemia gera anemia e edema periférico. A anemia por diluição, fisiológica da gestação, resulta do aumento do volume plasmático que, ao crescer

45 a 55%, sobrepuja os 20 a 30% de elevação na produção eritrocitária. Nunca é demais lembrar que a gravidez normal cursa com elevação na leucometria, mas a contagem plaquetária não se altera.

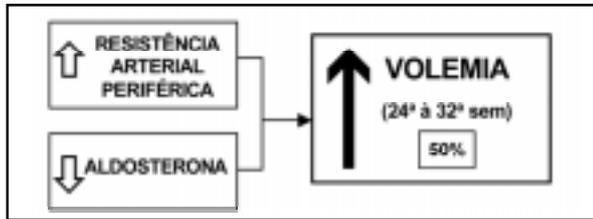


Figura 4

O edema periférico está presente em até 80% das prenhez normais, particularmente no 3º trimestre e, quando isolado, não está vinculado a aumento da morbidade ou mortalidade materno-fetal.⁹ Para seu estabelecimento concorrem, além do incremento volêmico, a redução da pressão coloidosmótica plasmática, o aumento na permeabilidade vascular e a compressão da veia cava inferior pelo útero grávido.

4. Pressão Intravascular

Nas primeiras semanas, já há redução na pressão arterial média (PAM). A cifra diastólica cai proporcionalmente mais que a sistólica, aumentando a pressão arterial diferencial. Vários fatores patrocinam tais alterações: além dos efeitos do peptídeo natriurético atrial e do óxido nítrico endotelial,¹⁹ o antagonismo da ação vasoconstritora da A II pela PGI₂, o intenso relaxamento da musculatura lisa da parede arterial, mediado pela progesterona (cujos níveis, medidos em termos de pregnandiol, estão cerca de 28 vezes mais altos) e a circulação decídua-placentária que, ao funcionar como verdadeira fístula artério-venosa, contribui para a redução da resistência periférica (Figura 5). Nas proximidades da 28ª semana, as cifras tensionais começam a exibir discreta e contínua elevação, só atingindo os níveis habituais, anteriores à concepção, nas vizinhanças da 40ª semana. Devido ao envelhecimento da placenta, as gestações que ultrapassam o termo podem apresentar cifras mais elevadas que as pré-gestacionais.

A pressão arterial pulmonar não experimenta grandes mudanças. Já a pressão venosa (PV) sofre influência do aumento volêmico e eleva-se ainda mais nos membros inferiores. A compressão da veia cava inferior pelo útero grávido, acrescido da sobrecarga imposta pela drenagem das veias uterinas, acentuam essa tendência. O repouso em

decúbito lateral esquerdo, ao desconprimir a veia cava inferior, favorece o retorno venoso e contribui para a redução do edema.

Qual seria a taxa normal da pressão arterial na gestante? Não há consenso. O *American Obstetrical Committee* (AOC) estabelece 130 X 80mmHg como limite máximo normal para a pressão arterial durante a gravidez. Elevações de 30mmHg na sistólica e 15mmHg na diastólica serão consideradas anormais e exigirão tratamento.⁹ Para a Organização Mundial de Saúde (OMS) 140 X 80mmHg é a cifra máxima admitida como normal, sem distinção entre gestantes e não gestantes. Vários autores tem estudado o assunto e Mac Gillivay, Rose e Rowe encontraram, no primeiro exame pré-natal de primigestas, pressão arterial de 103 X 56mmHg, em média, na posição sentada e 113 X 57mmHg em posição supina.⁴ Após a 28ª semana encontraram, respectivamente, 109 X 69 e 116 X 71mmHg. Friedman e Neff, avaliando 24.000 gestantes, demonstraram que, quando a PA excedeu 125 X 75mmHg, antes da 32ª semana e 125 X 85mmHg após, houve significativo aumento na mortalidade perinatal.⁵ Page e Christianson, em estudo cooperativo abrangendo 15.000 gestantes, concluíram que PAM superiores a 90mmHg, no 2º trimestre, elevou o risco de crescimento intra-uterino retardado, progressão para a toxemia e natimortalidade.⁶ Oney e Kaufhausen comprovaram que 34% das pacientes com PA M superior a 90mmHg, no 2º trimestre, evoluíram para a toxemia. Quando a PAM era inferior a essa cifra apenas 2% cursaram com pré-eclâmpsia.⁷

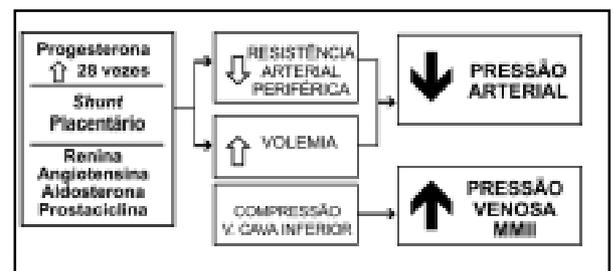


Figura 5

Se considerarmos que a PA de 120 X 80mmHg equivale a uma PAM de 93mmHg, com base nos estudos citados, concluiremos que as cifras tensionais normais da gestação deverão permanecer, obrigatoriamente, abaixo desse limite. Danos materno-fetais, dependentes de desordens hipertensivas, podem surgir antes que sejam atingidas as cifras-limite estabelecidas pelo AOC ou pela OMS.

5. Função Renal

Cinco a sete semanas após o início da última menstruação, as modificações na função renal já se iniciam. A taxa de filtração glomerular eleva-se ao longo do período gestacional e chega a ultrapassar em 50% os níveis iniciais. A fração de filtração tende a cair nas primeiras semanas, para crescer, paulatinamente, e atingir o ápice cerca de quatro semanas antes do parto. O aumento do fluxo plasmático renal, que acompanha o crescimento da taxa de filtração, tem início precoce e chega ao seu ponto máximo nas cercanias da 36ª semana, quando situa-se 80% acima das cifras iniciais. O aumento do fluxo é produto da interação entre a hipervolemia, a elevação do rendimento cardíaco e a queda da RVP.A última, sobretudo, na vasculatura renal e uterina (Figura 6).

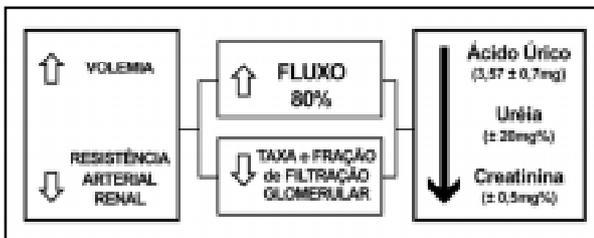


Figura 6

O aumento da função renal influencia sobremaneira as taxas plasmáticas do ácido úrico, da uréia e da creatinina e as situa cerca de 50% abaixo dos valores extra-gestacionais. Assim, durante toda a gestação, a uricemia fica em $3,57 \pm 0,7\text{mg\%}$, a uréia em $\pm 20\text{mg\%}$ e a creatinina em $\pm 0,5\text{mg\%}$. Tais mudanças refletem, apenas, a aceleração do *clearance* dessas substâncias, conseqüente ao aumento fisiológico da volêmica e da função renal.¹¹

A dosagem do ácido úrico é um dos mais valiosos e precoces marcadores bioquímicos da contração volêmica patológica na gestação. A hiperuricemia pode refletir a presença de queda do volume plasmático, num estágio em que ainda não houve redução funcional renal capaz de comprometer as taxas da uréia e da creatinina. O aumento dessas taxas ocorre, via de regra, cerca de duas semanas após a elevação da uricemia, pois são menos influenciadas pelas variações da volêmica e mais pela integridade da função renal. Sempre que a filtração cai à metade, a uréia e a creatinina dobram suas taxas. Assim, uréia de 40mg\% e creatinina de 1mg\% traduzem comprometimento próximo a 50% na função dos rins.^{12,17} As variações metabólicas do urato ainda são pouco claras, mas ele pode ser

utilizado, inclusive, como indicador diferencial entre hipertensão arterial crônica, hipertensão arterial específica da gestação ou da associação de pré-eclâmpsia a uma ou a outra. Serve, ainda, como balizador da gravidade do comprometimento orgânico pela doença hipertensiva. Os diuréticos, por afetarem o metabolismo do urato, elevam suas taxas e inviabilizam a utilização do exame como marcador bioquímico.

O extraordinário incremento da função renal faz com que, na prática médica diária, as drogas de eliminação renal precisem ser utilizadas mais amiúde ou em doses maiores.

6. Função Cardíaca

Para mobilizar a hipervolemia gestacional, o coração da gestante é instado a aumentar o rendimento e, já na quinta semana, é notada a sua elevação. A frequência cardíaca sofre aumento gradativo (10 a 20bpm) e atinge valores máximos entre a 28ª e a 32ª semana. A desproporção entre o aumento do débito e o da frequência demonstra que o maior rendimento é obtido pela gradativa elevação do volume sistólico. Há notável crescimento entre a 20ª e a 24ª semana e elevação menos acentuada até a 32ª, quando o patamar de $\pm 50\%$ acima dos níveis iniciais é atingido. A partir daí costuma manter-se estável até o termo (Figura 7).

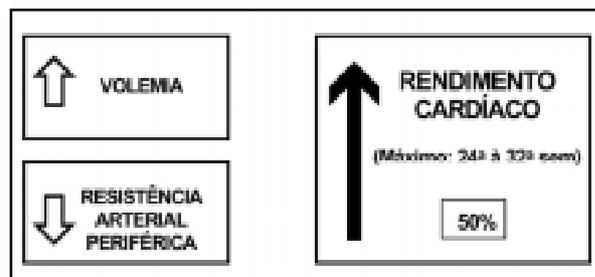


Figura 7

São várias as manifestações clínicas das alterações da função cardíaca. O aumento da frequência e da contratilidade fazem com que a 1ª bulha seja hiperfônica. A maior velocidade de enchimento ventricular pode ocasionar uma 3ª bulha e o hiperfluxo fisiológico exterioriza-se por um sopro meso-sistólico na via de saída do ventrículo direito. A aceleração do fluxo nos ramos supra-aórticos pode determinar a presença de um sopro meso-sistólico na região supra-clavicular. A hipervascularização dos seios, no final do 3º trimestre e durante a lactação, às vezes origina os chamados sopros mamários.^{2,3} Os sinais

auscultatórios típicos de certas cardiopatias podem modificar-se durante a prenhez. Os sopros das estenoses valvulares mitrais, aórticas e pulmonares tornam-se mais exuberantes em virtude do aumento no rendimento e da frequência cardíaca. A interação entre a queda da RVP, o aumento do número de batimentos e do volume dos ventrículos reduz a intensidade dos sopros das regurgitações mitro-aórticas e dos prolapso mitrais com refluxo.¹⁹

O eletrocardiograma costuma apresentar sinais de horizontalização do coração e alterações inespecíficas na repolarização ventricular. Extrassistolia supraventricular e, eventualmente, ventricular, isolada e tardia, não são encontros incomuns em corações normais. A posição horizontal do coração e o discreto aumento volumétrico ventricular fazem com que aumente o índice cárdio-torácico no raio X. Ao ecocardiograma, a única alteração, eventualmente encontrada, é o aumento no diâmetro telediastólico do ventrículo esquerdo.

O trabalho de parto exige esforço cardíaco adicional. O volume-minuto que, já estava aumentado em 10%, cresce mais durante a dilatação máxima do colo uterino, no período expulsivo, chegando a ±25% acima do nível apresentado entre as contrações. As modificações circulatórias, associadas às contrações do parto, resultam da compressão dos vasos pela musculatura uterina, o que transfere para a circulação sistêmica grande parte do volume sanguíneo neles contido. Com isto, há incremento de cerca de 30% no volume sistólico. As variações no decúbito, durante o parto, têm marcada influência sobre a dinâmica circulatória. O decúbito lateral esquerdo, ao descomprimir a veia cava inferior, aumenta o retorno venoso, promovendo a manutenção de maior débito cardíaco médio. O decúbito dorsal eleva a PA por dois mecanismos: estímulo à produção de A II, pela queda no retorno venoso e aumento na RVP, ambos originados na compressão da veia cava, da aorta e das artérias ilíacas pelo útero grávido.

A associação da ansiedade e da dor, no momento do parto, interferem sobremaneira na sobrecarga cardiocirculatória. Adequada sedação e criteriosa escolha do método anestésico podem influir significativamente no resultado final. A anestesia caudal e a epidural, assim como a geral, por induzirem menores variações hemodinâmicas, são preferíveis à raquiana.

7. Hemostasia

A hipercoagulabilidade, que caracteriza a gestação normal, resulta do aumento de fatores pró coagulantes e da diminuição da anticoagulação e da fibrinólise.¹⁶ Observa-se, nos 3 trimestres, elevação do fibrinogênio e do fator VIII, redução da proteína S, resistência adquirida à ação da proteína C ativada, aumento dos inibidores da ativação do fibrinogênio (PAI 1 e PAI 2), além de ativação plaquetária. A placenta, por sua vez, produz TFPI 2 (*tissue factor pathway inhibitor*) que, modulando a ativação dos fatores IX e X, garante a patência de sua vasculatura.



Figura 8

O estado hipercoagulável tem importantes repercussões práticas. A vasodilatação e a estase nos membros inferiores, causada por compressão da veia cava pelo útero, agrava varizes pré-existentes e predispõe às trombozes venosas. Considerando-se que o risco de tromboembolismo venoso é seis vezes maior na gestação, deve-se avaliar criteriosamente a necessidade de anticoagular pacientes com grave doença varicosa de membros inferiores. Em situações onde a indicação de anticoagulação é indiscutível, como nas doentes com próteses valvulares mecânicas, trombose venosa profunda ou trombo intracardíaco, a prática tem demonstrado que as doses de heparina ou cumarínico, necessárias para atingir as mesmas taxas de TAP/INR ou PTTa, são maiores que as utilizadas fora da gestação. No 3º trimestre e no puerpério imediato, essas doses costumam ser maiores ainda.

8. Proteinúria

Embora inexistam estudos definitivos sobre os níveis normais de excreção protéica de 24 horas o comitê de terminologia do *American College of Obstetricians and Gynecologists* recomenda que sejam consideradas anormais concentrações maiores que 300mg em coleção de urina de 24 horas, ou mais de 1g / litro em amostra ao acaso.

A concentração de proteína dependerá do volume de urina eliminado, da concentração de uma dada amostra, da postura e da intensidade de exercício que antecederam a micção. A determinação da proteinúria é mais fidedigna quando é feita através de método quantitativo. Os métodos qualitativos que empregam fitas reagentes, por serem pouco precisos, deverão ser evitados. Urinas muito diluídas, com densidade inferior a 1010, podem dar resultado falso negativo. Amostras muito concentradas, muito alcalinas ou, ainda, que contenham compostos amoniacais ou secreção vaginal poderão ocasionar falsos positivos.⁷⁴

II- Cardiopatia e Gestação

A - Generalidades

1. Etiologia

A seqüela da febreremática é responsável por 80% das cardiopatias encontradas nas gestantes internadas no HSE. Apenas 6% possuem patologias congênicas. As demais etiologias estão distribuídas entre coronariopatias (2%), patologias de origem infecciosa (4%) e outras cardiopatias (8%) (Figura 11). Os países do primeiro mundo vivem realidades epidemiológicas e necessidades terapêuticas contrastantes com as nossas. Neles, as gestantes com cardiopatias congênicas perfazem 75 a 85%,^{21, 22} sendo incomum a ocorrência das seqüelas valvulares da febreremática ou de outras causas infecciosas.

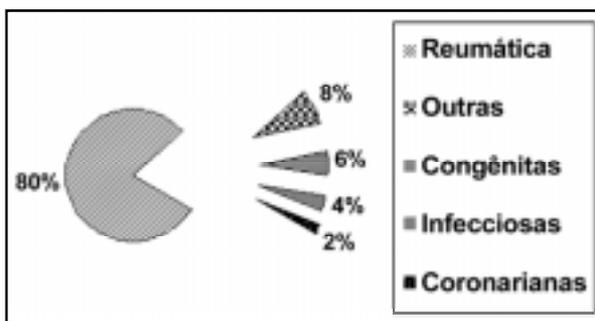


Figura 11

O alto grau de desinformação popular e a inexistência de efetivo planejamento de natalidade fazem com que, no país em que vivemos, a gestação, em geral, seja fortuita. A cada dia cresce o número de adolescentes grávidas, assim como cresce a procura do hospital por mulheres que já engravidaram, o que inviabiliza a aplicação de qualquer política de aconselhamento. A regra é que

elas, já grávidas, procurem o tratamento em meio ao 1º ou já no 2º trimestre. Desta forma, gestantes que usam drogas com potenciais riscos ao conceito, iniciam o tratamento pré-natal quando a embriogênese já foi concluída e a fase em que elas deveriam ser suspensas foi ultrapassada. É freqüente que a cardiopatia seja diagnosticada, apenas, no momento da descompensação, quando a grande sobrecarga volêmica, no início do 3º trimestre, ao acentuar a sintomatologia cardiológica, aponta a necessidade do tratamento.

2. Profilaxia da endocardite infecciosa

Os preceitos que norteiam a profilaxia da endocardite infecciosa nas grávidas são idênticos aos utilizados em cardiopatas não grávidas e que devam submeter-se a procedimentos capazes de gerar bacteremia.⁴⁹ Serão consideradas pacientes de alto risco para endocardite as portadoras de endocardite prévia, valvopatias reumáticas, defeitos residuais pós-correção cirúrgica de lesões intracardiacas, próteses valvares, sejam mecânicas ou biológicas, *patches* intracardiacos, cardiopatias congênicas cianóticas, ducto arterioso patente, comunicação inter-ventricular, coarctação aórtica, e valvopatias congênicas mitrais ou aórticas. As pacientes que possuem miocardiopatia hipertrófica ou prolapso valvar mitral com refluxo serão consideradas de risco moderado. Menor risco terão as pacientes com defeitos do septo interatrial e as com prolapso mitral sem refluxo.

O *American Heart Association* não considera necessário realizar profilaxia em partos transvaginais não complicados nem nas operações cesarianas, exceto nos partos prolongados, nas cesárias de pacientes com próteses valvulares ou em pacientes que tenham tido antecedentes de endocardite bacteriana. Contudo, é habitual o uso de medicação profilática em todas as pacientes com lesões cardíacas susceptíveis de desenvolverem endocardite infecciosa, qualquer que seja o tipo de parto a que sejam submetidas.

As drogas empregadas são: ampicilina, 2g IV/IM e gentamicina, 1,5mg/kg, IV/IM, 30 minutos antes do procedimento. Seis horas após a primeira dose será usada 1g de ampicilina, IV/IM ou amoxicilina, 1g, VO. Nas pacientes com alergia à penicilina, a ampicilina será substituída por vancomicina, 1g IV, uma hora antes do procedimento. Não há necessidade de repetir a dose.

3. Profilaxia da febre reumática

Todas as gestantes com antecedentes de febre reumática, independentemente de sua idade, deverão receber penicilina benzatina na dose de 1.200.000 U, via I.M. Como a função renal, bastante acelerada, leva à eliminação mais rápida da droga, preconiza-se o intervalo de 2 semanas entre as tomadas, durante todo o período gestacional. Alérgicas à penicilina devem usar o estearato de eritromicina na dose de 250mg de 12/12 horas. O estolato de eritromicina, pelo seu potencial de hepatotoxicidade, não deve ser prescrito.⁵³

B - Cardiopatias congênicas

A incidência de cardiopatias congênicas, na população em geral, é de 4 a 5 por mil nascidos. A correção dos defeitos congênitos, quer pela cirurgia,³¹ quer por procedimentos hemodinâmicos intervencionistas, faz com que sejam obtidos bons resultados neonatais. Cardiopatias corrigidas, que não apresentem ou que tenham baixos níveis de hipertensão pulmonar, propiciam gestações de fácil controle cardiológico. A correção da patologia, durante a gestação, só é justificada nos casos em que a deterioração do quadro clínico materno não possa ser evitada com o emprego de medicamentos.²³ O cateterismo terapêutico, sempre que for possível, por implicar menores riscos materno-fetais, será preferível à opção cirúrgica.^{25, 26}

Se, por um lado, uma boa situação hemodinâmica enseja a expectativa de gestação com pouco risco cardiovascular, por outro lado não podemos esquecer da possibilidade de transmissão genética das anomalias congênicas.^{28, 30, 32, 33} O risco de herança dos defeitos varia de acordo com o seu tipo e com qual dos pais é o portador (Figura 12).

Figura 12

Defeito	Pai afetado	Mãe afetada
Estenose aórtica	3 %	13 a 18%
Defeitos do septo interatrial	1,5%	4 a 4,5%
Canal A-V	1 %	14 %
Coarctação aórtica	2 %	4 %
Ducto arterioso patente	2,5%	3,5 a 4%
Estenose pulmonar	2 %	4 a 6,5%
Tetralogia de Fallot	1,5%	2,5%
Defeitos no septo interventricular	2 %	6 a 10%

Nora²⁹ mostrou que, das malformações cardíacas congênicas existente na mãe, a estenose aórtica tem as maiores chances de transmissão à prole e que as comunicações interventriculares ocupam o segundo lugar.

1. Cardiopatias cianogênicas

A evolução clínica dependerá do tipo e da classe funcional da cardiopatia congênita existente. As cianogênicas são menos toleradas e, destas, as de pior prognóstico são as que, na idade adulta, evoluem para a insuficiência cardíaca. Felizmente sua incidência, na idade fértil, é rara.

A **síndrome de Eisenmenger**, cuja característica é a hipertensão pulmonar intratável, tem grande risco de mortalidade materna, o que autoriza a proposição do aborto terapêutico. Também não estimulam a manutenção da gravidez a alta incidência de tromboembolismo e o pobre resultado gestacional. Há consenso sobre a necessidade de suprimir a gestação, assim que ela for confirmada.^{35, 39}

A **anomalia de Ebstein** que ocasione pouca insaturação periférica não confere maiores dificuldades à evolução gestacional. Pacientes que cursam com severa hipoxemia e intensa cianose, além das que apresentam paroxismos arritmicos, associados à síndrome de Wolf-Parkinson-White, provavelmente precisarão interromper a gestação.^{34, 35}

A **tetralogia de Fallot** é a cardiopatia cianogênica mais comum em adultos. Os resultados materno-fetais, nas pacientes que se submeteram à correção cirúrgica, costumam ser muito bons. Nessas, a única preocupação medicamentosa é a profilaxia da endocardite bacteriana no parto. Nas doentes que não sofreram correção, devemos ficar atentos aos efeitos da policitemia e, sobretudo, à insaturação periférica. Pacientes estáveis podem beneficiar-se com o parto baixo, sob analgesia peri-dural contínua e fórceps de alívio. A anestesia raquiiana será evitada pela possibilidade de piorar a hipoxemia. O parto cesáreo, se necessário, deverá ser realizado sob anestesia geral e com rigoroso controle da pressão arterial e da volemia. É bom lembrar que, nas cardiopatias congênicas cianogênicas com policitemia, o hematócrito ideal está em torno de 55%.^{31, 32, 33}

No decorrer da gestação, do trabalho de parto e no puerpério imediato, as variações da volemia e da resistência arterial periférica fazem com que as mudanças da pré e da pós-carga interfiram na intensidade e, até, no sentido dos curtos-circuitos intracardíacos. A queda da resistência acentua a passagem de sangue do ventrículo direito para o

esquerdo, fato que causa dois problemas: além de reduzir o fluxo aos pulmões, aumenta a oferta de sangue não oxigenado à circulação arterial. Isto piora a hipoxemia, acentua a insaturação periférica e compromete o resultado da gestação. As cifras de hematócrito, de hemoglobina e da saturação arterial de oxigênio são importantes indicadores da evolução e da vitalidade materno-fetal. A hipoxemia, como forma de beneficiar a mãe, induz à policitemia e, na tentativa de melhor oxigenar o feto, aumenta as dimensões da placenta. Em cianóticas, a razão de peso feto-placentário fica em 4,4:1, contrastando com os habituais 6:1 encontrados em mulheres normais. A poliglobulia, na presença da hipercoagulabilidade própria da prenhez, aumenta a incidência de tromboembolismo materno e determina retardo no crescimento intra-uterino, com aumento na incidência, tanto de abortamento, como de natimortos. Doentes com cifras de hemoglobina entre 15 e 18g% e com hematócrito entre 50 e 60% tem taxas de mortalidade fetal da ordem de 50%. Os que nascem tem baixo peso. Saturações arteriais de 80%, ou menos, além colocarem em risco o feto, aumentam as taxas de mortalidade materna.^{32, 33}

Nas cardiopatias com *shunt* D-E, a oferta de fluxo depende da resistência arterial periférica e da intensidade da resistência ao esvaziamento ventricular direito. Reduções da resistência sistêmica, ao diminuir a pressão intraventricular esquerda, podem reduzir a saturação arterial sistêmica por inversão no sentido ou por aumento do *shunt* D-E. Portanto, quedas abruptas da pressão arterial, tais como as decorrentes de hipovolemias ou de anestésias raquianas, deverão ser evitadas. O tratamento consiste na reposição volêmica e no uso de vasoconstritores.

Os riscos, tanto maternos quanto fetais, guardam estreita relação com a classe funcional da cardiopatia. Se for utilizada a classificação do *New York Heart Association*, constata-se que as intercorrências cardiovasculares são infreqüentes nas classes I e II. As que estão na classe III, para suportarem a sobrecarga gestacional e chegarem ao termo, necessitarão enérgico tratamento medicamentoso, além de muito repouso. Nesse grupo é comum a ocorrência de abortamento, prematuridade e recém-natos de baixo peso. As pacientes em classe IV, portadoras de patologias congênitas ou adquiridas, isoladas ou associadas à cardiopatias adquiridas, devem ser aconselhadas a não engravidarem. A mortalidade materna ronda os 50% e a diferença entre sobreviverem à gestação ou não pode estar na realização do aborto terapêutico.

2. Cardiopatias acianogênicas

As portadoras de patologias cardíacas congênitas não geradoras de cianose cursam, geralmente, com poucas complicações durante a gestação, desde que não haja grave empecilho ao esvaziamento ventricular. Nas chamadas **cardiopatias de barreira**, há obstáculo físico que reduz o fluxo anterógrado e aumenta a pressão no território retrógrado. Como a barreira é mecânica, o uso de drogas não beneficia a paciente. Os exemplos mais comuns são as coarctações da aorta e as estenoses valvulares aórticas e pulmonares.

Na **coarctação da aorta**, as mais temíveis complicações são a rotura ou a dissecação. Não obstante sejam incomuns, quando ocorrem são de extrema gravidade e péssimo prognóstico e o prognóstico depende da presteza e da precocidade, tanto no diagnóstico quanto no tratamento. A hipertensão arterial é manifestação freqüente, sendo menos comuns a insuficiência cardíaca, os acidentes vasculares encefálicos, as endocardites e as endarterites. Não é habitual que se precise corrigir a lesão durante a gravidez, mas, se isto for necessário, pode-se proceder ao cateterismo terapêutico.^{38, 40}

A **estenose aórtica**, de localização valvar, sub ou supra-avalar, está entre as seis cardiopatias congênitas de maior incidência.²⁹ Em qualquer dos tipos, as obstruções graves podem levar à insuficiência ventricular esquerda, à angina, à síncope e, até, à morte súbita.³⁵ A endocardite infecciosa não é rara. Quando há obstáculo ao esvaziamento do ventrículo esquerdo, o aumento volêmico obriga ao aumento da freqüência cardíaca para manter o fluxo sistêmico adequado. As estenoses leves e moderadas convivem bem com os agravos gestacionais, mas as graves poderão necessitar abordagem cirúrgica ou valvoplástica.²⁵ A literatura tem demonstrado elevada morbimortalidade nessas pacientes e há concordância em que elas não devam engravidar sem a prévia correção da valvopatia. Certos autores, por considerarem inaceitável uma taxa de mortalidade que ultrapassa os 15%, sugerem o aborto terapêutico.^{21, 22}

A **estenose pulmonar**, enquanto o gradiente entre o ventrículo direito e o tronco da artéria pulmonar se mantiver inferior a 50mmHg, não costuma causar maiores problemas. Quando ultrapassa esses níveis, o gradativo aumento do gradiente leva ao crescimento do ventrículo direito, simultâneo e proporcional ao aumento volêmico, culminando com a insuficiência cardíaca direita.^{30, 31} As estenoses

pulmonares graves podem ser corrigidas por valvoplastia percutânea com balão, sob proteção abdominal e pélvica com chumbo. Os resultados clínicos maternos, obtidos com o cateterismo intervencionista, têm sido animadores e, com exposição à radiação reduzida a um tempo mínimo, não há aparente dano fetal.

Na síndrome de Marfan, com aorta de diâmetro inferior a 4cm e sem alterações nas valvas aórtica e mitral, a gestação é bem suportada pela mãe e os resultados neonatais são normais. Rotura ou dissecação aórticas são descritas em pacientes com diâmetros maiores. Se houver regurgitação valvar aórtica e/ou mitral importantes pode ocorrer insuficiência cardíaca. O tratamento visará impedir elevações da pressão arterial e obter o controle da eventual insuficiência ventricular esquerda.³⁷

A comunicação interatrial, do tipo *ostium secundum*, é a cardiopatia congênita mais comum em gestantes. As corrigidas e as não corrigidas, que ainda estejam com pressão pulmonar normal, não têm qualquer interferência no curso da gestação. As dos tipos *sinus venosus* e *ostium primum*, habitualmente associadas, respectivamente, à drenagem anômala parcial das veias pulmonares e alterações da valva mitral, necessitam medicação nos casos que cursarem com insuficiência cardíaca ou arritmias significativas.^{19, 30} A hipertensão pulmonar, secundária à comunicação interatrial, é incomum na idade reprodutiva. Geralmente estabelece-se no fim da terceira ou durante a quarta década de vida e, nos raros casos de gestações nessa idade, espera-se, além da maior ocorrência de embolias paradoxais, crescimento nas taxas de morbidade e de mortalidade fetal.³² Se houver hipertensão pulmonar, com importante *shunt* D-E, deverá ser considerado o abortamento terapêutico.

A **comunicação interventricular**, submetida à sobrecarga circulatória própria da gravidez, gerará problemas, na dependência de sua magnitude e da repercussão na resistência vascular pulmonar. Os pequenos defeitos do septo interventricular e as comunicações previamente corrigidas são compatíveis com evolução normal. Pacientes com grandes comunicações e com importantes hipertensões pulmonares têm maior morbimortalidade. Os defeitos residuais nas correções cirúrgicas, assim como a associação da cardiopatia congênita com valvopatias reumáticas, têm maior chances de redundar em descompensação cardíaca.^{31, 33}

A **persistência do canal arterial** com pressão pulmonar normal não causa preocupação e,

habitualmente, não necessita de tratamento. A hipertensão pulmonar, com *shunt* D-E, pode levar à insuficiência cardíaca por descompensação de ambos os ventrículos, situação de difícil controle e com alto risco materno-fetal.^{19, 32}

Atresia tricúspide, ventrículo único, transposição dos grandes vasos e outras cardiopatias complexas têm baixa incidência na população adulta. Provavelmente, os mesmos ajustes hemodinâmicos que permitiram chegar à idade procriativa, sem correção cirúrgica, façam com que as gestações destas pacientes possam chegar ao termo. Sempre que a medicação cardiológica mantiver as pacientes em classe funcional I ou II e, eventualmente III, a escolha do tipo e do momento do parto são da exclusiva responsabilidade do obstetra. Pacientes em classe funcional IV, para não correrem maiores riscos, devem ter a gestação interrompida. Neste grupo, o risco fetal bastante pronunciado e o aborto espontâneo, a prematuridade, o crescimento intra-uterino retardado e as malformações congênitas, cardíacas ou não, são muito comuns.

C - Cardiopatias adquiridas

As cardiopatias pré-existentes, sejam elas quais forem, continuarão presentes na mulher que engravidou, ressalvada a miocardiopatia periparto que, como o nome indica, relaciona-se ao estado gestacional. Se a maioria já tem conhecimento de sua condição cardiológica, não é raro que o diagnóstico seja estabelecido, apenas, quando as demandas cardiovasculares, próprias da gravidez, sobrecarregarem o coração. O surgimento do cansaço e da dispnéia, do edema pulmonar agudo ou da precordialgia de esforço, nas cercanias do fim do 2º trimestre, fazem com que o cardiologista seja consultado e a valvopatia reumática, ou a miocardiopatia ou, ainda, a doença coronária sejam detectadas. Muitas pacientes, que haviam abandonado o tratamento cardiológico, iniciado há anos, necessitam voltar ao uso dos diuréticos, do digital, dos sais de potássio e da penicilina benzatina. Deve-se dar especial atenção às usuárias da amiodarona, da espirolactona ou dos inibidores, tanto da ECA como dos receptores AT₁ da A II. Todas elas serão suspensas à primeira suspeita de gravidez. A profilaxia da recrudescência da febrerumática será realizada em todas as portadoras de suas seqüelas e a profilaxia da endocardite infecciosa obedecerá aos preceitos já referidos. O tipo e o momento do parto são da responsabilidade do obstetra, exceto nos raros casos em que a deterioração clínica obrigue o cardiologista a determinar a interrupção da gestação.

1. Estenose mitral

Das gestantes cardiopatas, internadas no HSE, 80% possuem doença valvular reumática (Figura 11) e destas, 96% têm comprometimento da valva mitral (Figura 13). A lesão estenótica da valva mitral, cumulativamente, é encontrada em 82% das pacientes com seqüela de febre reumática e constitui-se na patologia mais freqüente em nossa instituição.

As lesões de menor ocorrência são a insuficiência e a estenose valvular aórtica, puras, assim como a estenose mitro-aórtica, totalizando, cada uma, 1%. A dupla lesão aórtica incide em 2% e a soma de lesão estenótica mitral com regurgitação na valva aórtica ocorre 4% das vezes. A insuficiência mitral isolada, assim como a associação entre estenose mitral e dupla lesão aórtica têm índices semelhantes, 14% cada uma. A maior incidência (39%) é a da dupla lesão mitral e, em segundo lugar, da estenose mitral pura, encontrada em 24% das pacientes.

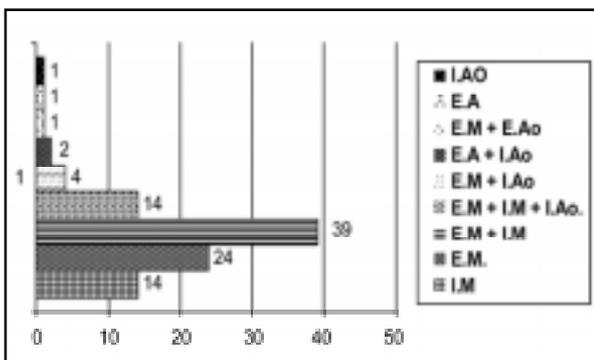


Figura 13

A evolução clínica dependerá, mais do que tudo, da área efetiva da valva mitral. Doentes com áreas iguais ou superiores a 1,4cm² costumam ser pouco sintomáticas e têm pouca necessidade medicamentosa. A redução da freqüência cardíaca com digital e da volemia com furosemida, além de adequada suplementação de potássio, garantem o bom controle clínico. Aquelas com áreas entre 1,2 e 1,4cm² exigirão doses maiores de diuréticos e, eventualmente, o uso de b-bloqueadores.²⁴ É habitual o uso do atenolol que, por ser b-bloqueador α_1 -seletivo, não interfere na dinâmica uterina. As pacientes com áreas compreendidas entre 1 e 1,2 cm² são orientadas a reduzir sua atividade física e a usarem, além do digital, do furosemide e do cloreto de potássio, atenolol na dose necessária para manter a freqüência cardíaca abaixo de 70bpm. Gestantes com mitrales cujas áreas são inferiores a 1cm² se, apesar do repouso e da medicação, mantiverem-se sintomáticas, podem necessitar de valvoplastia percutânea por balão.²⁶

A fibrilação atrial é a arritmia de maior incidência nas portadoras de estenose mitral grave. Diante do estado hipercoagulável da gestação e da estase venosa nos membros inferiores, a fibrilação, pela predisposição à tromboembolia, é ameaça real e justifica o emprego de medicação anticoagulante.

Sempre que for possível, a via de parto será a transvaginal, de preferência sob analgesia peridural contínua e fórcepe de alívio. Quando o obstetra optar pela interrupção cirúrgica, a anestesia preferencial será, também, a peridural. A vigilância clínica deverá ser mantida por algumas horas após o término do parto, pois, após a expulsão do feto, a redução do volume uterino devolve cerca de 500ml de sangue à circulação sistêmica. Pacientes com estenoses graves, inadequadamente compensadas, poderão entrar em insuficiência cardíaca aguda nessa fase.

2. Insuficiência mitral

A etiologia reumática é a preponderante. Em segundo lugar vêm as insuficiências devidas ao prolapso valvular e, em terceiro, as ocasionadas por endocardite infecciosa. As lesões regurgitantes, mesmo de grande intensidade, são bem toleradas pela gestante e é raro ocorrer insuficiência cardíaca secundária a elas. A compensação é obtida com digitálicos e diuréticos. Pacientes com grandes dilatações do átrio esquerdo podem iniciar a gestação já em fibrilação atrial crônica, circunstância em que a anticoagulação deverá ser considerada.¹⁹ As fibrilações agudas devem ser prontamente cardiovertidas, por meios químicos ou elétricos. O parto merecerá as mesmas considerações feitas com relação à estenose mitral.

3. Valvopatias aórticas

A regurgitação da valva aórtica, associada à dupla lesão mitral, de etiologia reumática, é comum. As lesões estenóticas ou regurgitantes isoladas, pelo contrário, têm na origem congênita sua causa mais freqüente.³² Regurgitação em valva bicúspide ou insuficiência valvular secundária à endocardite infecciosa são menos freqüentes.

Pacientes com regurgitação aórtica permanecem assintomáticas durante muitos anos. Os sintomas só surgem quando há disfunção miocárdica e, em geral, já terá sido ultrapassada a idade fértil. A insuficiência aórtica permite que o período gestacional seja bem tolerado, pois o ventrículo esquerdo encontra formas de adaptar-se ao aumento volêmico. A queda da resistência vascular periférica e o aumento no número de batimentos cardíacos, fisiológicos na gestação, reduzem a intensidade da regurgitação,

favorecendo a hemodinâmica das pacientes. Desse modo, a gestação chega ao termo e, desde que a dinâmica uterina o permita, ao parto normal.

4. Síndromes coronarianas

A coronariopatia crônica é incomum na idade fértil. Para isso contribui a baixa idade média das pacientes e a ação protetora exercida pelos estrógenos. O infarto de miocárdio, durante a prenhez, é muito raro e acomete 1:10.000 gestações. Das múltiplas etiologias, a aterosclerótica é a menos freqüente. Outras causas têm maior expressividade na gênese da doença coronariana, tais como as lesões congênitas, a exemplo da coronária de origem anômala e da estenose aórtica, as lesões inflamatórias secundárias à doença de Kawasaki, as colagenoses e as trombofilias. A cardiomiopatia hipertrófica, a anemia falciforme e os fenômenos vasoespásticos induzidos por drogas ilícitas, bem como a dissecação coronariana espontânea e as lesões associadas ao carcinoma metastático e à AIDS podem levar às síndromes coronarianas agudas e ao infarto de miocárdio.

No tratamento das síndromes coronarianas, a gestação impõe algumas limitações ao livre emprego das últimas aquisições do arsenal terapêutico cardiológico. A coronariografia e a angioplastia, assim como o implante de próteses intra-coronarianas, podem ser realizadas. O risco fetal é reduzido pela adequada proteção abdômino-pélvica. O uso dos trombolíticos⁶³ e dos antiplaquetários mais recentes (abciximab, tirofiban, clopidogrel e ticlopidina) será condicionado ao cotejo entre o risco fetal versus benefício materno. Geralmente tende-se a privilegiar as necessidades da mãe e, quando for imprescindível, deve-se proceder à cirurgia de revascularização miocárdica.

O tratamento das síndromes coronarianas crônicas, antecedidas ou não por infarto de miocárdio, obedece aos mesmos preceitos que norteiam o tratamento fora da gravidez. Os nitritos e as baixas doses de aspirina podem ser usados, bem como os betabloqueadores β_1 seletivos e os benzodiazepínicos. O diltiazem, fibratos e inibidores da hmg-CoA redutase devem ser evitados.^{46, 53, 54, 70, 71}

5. Miocardiopatia hipertrófica

É patologia pouco encontrada no ciclo gestatório, tanto na sua modalidade concêntrica quanto na assimétrica. Não obstante a existência de esporádicos relatos de morte súbita, secundária à fibrilação ventricular, estas pacientes costumam adaptar-se bem à hipervolemia fisiológica e à queda

da resistência vascular sistêmica. A sintomatologia é proporcional à obstrução da ejeção do ventrículo esquerdo e à ocorrência de arritmias. Ambos são controlados com bloqueadores β -adrenérgicos. Pode haver concomitância da miocardiopatia hipertrófica com graus variados de regurgitação mitral que, quando severa, vai exigir o uso de diuréticos.⁵⁴ Os bloqueadores de canais de cálcio, por seu potencial efeito negativo sobre o feto, são menos usados. Os digitais e os b-miméticos estão contra-indicados pois, estimulando a contratilidade miocárdica, aumentam o obstáculo à ejeção ventricular.¹⁹ Se for necessário proceder à tocolise, indica-se o sulfato de magnésio.

6. Miocardiopatia periparto

Relacionam-se a essa entidade clínica as insuficiências cardíacas surgidas no terceiro trimestre ou até o sexto mês pós-parto, na ausência de qualquer outra causa de disfunção e/ou dilatação de câmaras cardíacas. Biópsias miocárdicas, realizadas até uma semana após o início dos sintomas, mostraram sinais de miocardite na maioria dos casos.⁴¹ O mapeamento miocárdico com gálio-67, embora pouco específico, ajuda no dimensionamento da reação inflamatória e complementa os encontros da biópsia. A etiologia é desconhecida. Especula-se se a causa seria infecção viral, deflagrando mecanismos auto-imunes, mas há quem responsabilize os defeitos nutricionais ou a exagerada ingestão de sódio⁴² e a excessiva volemia no pós-parto. Embora a insuficiência ventricular esquerda, em alguns casos, anteceda o termo, a maioria delas inicia-se alguns dias ou até semanas após o parto. Um *follow-up* de cinco anos demonstrou mortalidade próxima a 50% nas pacientes que, no sexto mês após o parto, ainda mantinham cardiomegalia e disfunção ventricular significativas. Em contraste, as pacientes cuja área cardíaca e a fração de ejeção voltaram ao normal, nesse período de tempo, evoluíram bem, a longo prazo.

O tratamento não difere do que é normalmente empregado em insuficiências cardíacas de outras origens,^{43, 44} mas convém lembrar que os inibidores da ECA não devem ser usados antes do parto. Se, apesar do tratamento convencional, a paciente persistir em insuficiência cardíaca, há indicação para o emprego de prednisona e azatioprina.

7. Próteses valvulares

O esquema anticoagulante ideal ainda está por ser estabelecido. Os grupos que dedicam-se ao tratamento da cardiopatia na gestação costumam eleger o método que ofereça melhores resultados em seu meio. O tratamento é sempre um desafio à

obtenção do equilíbrio entre o excesso, que favorece o sangramento, e a falta, que pode levar ao tromboembolismo.

A ausência da necessidade de anticoagulação permanente motiva a preferência, nas mulheres em idade fértil, pelo implante de próteses valvulares biológicas. Usuárias desse tipo de válvula são anticoaguladas, apenas, quando há associação com fibrilação atrial, grande átrio esquerdo, antecedentes tromboembólicos ou trombos intracardíacos. É bem verdade que a calcificação e a degeneração do tecido orgânico das próteses, sobretudo num período de alta mobilização de cálcio, como ocorre na adolescência e na gravidez, fazem com que sua vida útil seja reduzida. Mas a tranquilidade de não precisar usar anticoagulantes durante a prenhez justifica plenamente seu implante.

Nas pacientes com válvulas cardíacas mecânicas, graves embolias pulmonares, trombos intracardíacos, tromboes arteriais e nas tromboes venosas profundas não podemos prescindir do uso dos anticoagulantes. Se há consenso sobre sua necessidade, inexistente concordância sobre qual é a melhor tática terapêutica. Há riscos no uso, tanto na anticoagulação oral com os cumarínicos, quanto na parenteral, com a heparina não fracionada (HNF), via subcutânea. Os primeiros podem motivar a síndrome warfarínica (*condrodíplasia punctata*, hipoplasia nasal e das extremidades, malformações cardíacas, micro ou anencefalia, retardo mental, atrofia ótica, cegueira e morte fetal).⁵⁰ A HNF, por ser uma proteína e não ultrapassar a barreira placentária, não penetra o organismo fetal. Entretanto, há pequena probabilidade de ocasionar descolamento prematuro de placenta, obrigando à cesárea de urgência além de haver chances de desencadear, na mãe, anafilaxia, plaquetopenia, alopecia e osteoporose. A anticoagulação oral confere alguns riscos ao feto, mas oferece melhores resultados maternos. Apesar da HNF não aumentar o risco fetal, aumenta a morbidade e as chances de mortalidade materna. A literatura mostra que o óbito materno, originado em trombose de próteses valvulares intra-cardíacas, é significativamente maior no grupo que usou HNF, via SC, do que no grupo que utilizou anticoagulação oral.^{50, 51} A heparinização plena, com HNF intravenosa, durante todo o período gestatório, é inexecutável. A heparinização plena ou a profilática podem ser realizadas, também, com as heparinas de baixo peso molecular (HBPM).⁵²

O estado hipercoagulável faz com que aumente a incidência de complicações tromboembólicas

durante a gestação, particularmente, na segunda metade do 3º trimestre e no período puerperal imediato. As próteses de gerações mais antigas, tipo gaiola/bola (Starr-Edwards) ou disco (Björk-Shiley), por serem mais emboligênicas, necessitarão alvos de TAP/INR ou PTTa maiores que os buscados nas pacientes com válvulas de linhagens mais recentes, tipo duplo folheto, de perfil baixo e fluxo direcionável (St. Jude, Carbomedics, etc).⁵⁰

Nos países desenvolvidos, as grávidas com válvulas cardíacas artificiais, em sua maioria, usam biopróteses. Já no HSE, em contraste, 67% das gestantes com válvulas prostéticas utilizam próteses mecânicas. Nessas pacientes e naquelas com tromboes venosas profundas foram usados, sistematicamente, anticoagulantes orais, totalizando mais de 200 gestações. Os resultados mostram que 80% das gravidezes, em portadoras de próteses mecânicas, resultaram em recém-natos saudáveis. Destes, 40% nasceram de parto normal e 71% dos nascidos ultrapassaram a 37ª semana de gestação. A síndrome warfarínica foi diagnosticada em apenas 5% dos nascidos.

As pacientes têm sido tratadas da seguinte forma: os anticoagulantes orais são suspensos à primeira suspeita de concepção, desde que não se tenha ultrapassado o fim do 1º trimestre. São substituídos por HNF, via SC, até o término da 12ª semana. Retornam na 13ª e são mantidos até a 36ª ou 37ª semana quando, com a proximidade do parto, reinstitui-se a HNF.

No controle dos cumarínicos os alvos de TAP/INR diferem, em se tratando de próteses de disco ou de duplo folheto, sendo de 3 a 3,5 para as primeiras e 2,5 a 3 para as últimas. As pacientes que, além de usarem próteses mecânicas, forem portadoras de trombofilias precisarão manter um TAP/INR entre 3 e 4.

Quando se emprega a HNF, busca-se atingir um PTTa 2 vezes maior que o padrão. Durante os 2 primeiros trimestres e, até a metade do terceiro, a dose usual é de 10.000U, via SC, de 12/12 horas. Nas proximidades do termo, as alterações fisiológicas da hemostasia obrigam ao aumento das doses para que os alvos terapêuticos sejam mantidos. É hábito usar 30.000U e, mais raramente, 40.000U ao dia, divididas em 3 ou 4 tomadas. A HNF é suspensa 12 horas antes do parto e volta a ser usada 12 horas após o mesmo. Os cumarínicos são reintroduzidos no segundo dia pós-parto e, ao ser atingido o alvo de INR buscado, a heparina é suspensa.

A heparinização plena é utilizada muito raramente.

Está reservada, no HSE, aos casos em que a instabilidade hemodinâmica e o sofrimento fetal tornam incerto o momento ideal de interrupção da gestação. Em pequeno número de casos foram empregadas as heparinas de baixo peso molecular (HBPM). Dois aspectos tornam seu uso problemático: o alto preço do medicamento e a dificuldade em inibir a sua ação em tempo hábil, quando da necessidade urgente de interromper a gestação. Se a HNF tem inibição previsível, mediante o uso de protamina, o mesmo não se pode dizer das HBPM. Operações cesarianas realizadas 24 horas após a interrupção da droga, têm apresentado complicações hemorrágicas. As tentativas de interromper sua ação não têm sido satisfatórias pois, oito horas após o uso de sulfato de protamina, ainda há risco de sangramento trans e pós-operatório.

Pacientes sob anticoagulação oral podem amamentar normalmente. Como a cumarina é pouco excretada no leite, sua concentração é desprezível e não oferece risco ao lactente.

D - Contraindicações à gestação

Poucas cardiopatias costumam ser incompatíveis com a gravidez. Excetuam-se aquelas em que a sobrecarga hemodinâmica eleva o risco de mortalidade materna. As situações mais comuns relacionam-se à presença de:

- 1 **hipertensão pulmonar** primária ou secundária, graves, e **síndrome de Eisenmenger**. As portadoras apresentam alta mortalidade.³² A incidência situa-se entre 25 e 50% o que torna consensual a indicação de aborto terapêutico. O inalação de óxido nítrico, durante o trabalho de parto, tem mostrado alguma vantagem.³⁹
- 2 **cardiopatias em classe funcional IV** (NYHA) determinam gestações conturbadas pela dificuldade de suportar a sobrecarga hemodinâmica do fim do 2º trimestre. A mortalidade é semelhante à observada no grupo anterior e, também, há consenso sobre a necessidade de não permitir a evolução da gestação.
- 3 **graves estenoses pulmonares ou aórticas** com disfunção ventricular e as **coarctações aórticas severas**, sobretudo as acompanhadas de hipertensão arterial intratável. O uso de drogas não melhora a sintomatologia e pode ser necessário reduzir o obstáculo mecânico através de procedimentos hemodinâmicos intervencionistas.

4 **síndrome de Marfan** com aorta de diâmetro maior que 40mm, presença de próteses na aorta, dissecação prévia ou aneurismas aórticos preexistentes. A possibilidade de rotura ou dissecação aórtica no decorrer da gravidez contra-indicam a concepção. As gestações que chegaram a bom termo, no HSE, têm sido conduzidas com rigoroso controle da pressão arterial e restrição das atividades físicas.

5 **miocardiopatias primárias e periparto**, cujas dimensões cavitárias e frações de ejeção estejam muito comprometidas, costumam evoluir mal na gestação. A gradativa piora da função miocárdica aumenta a necessidade de medicação. Lembramos que os inibidores da ECA não podem ser prescritos. Após o parto, muitas pacientes mantêm-se em classe funcional superior à pré-concepcional, o que contribui para o aumento da mortalidade, a médio prazo.

6 **cardiopatias congênitas cianogênicas graves** não corrigidas,^{30,31} além do risco de transmissão genética não ser desprezível,^{28,29} costumam ter complicações durante a prenhez. Sugere-se que suas portadoras não engravidem e, se o fizerem, que não deixem a gestação evoluir.

III - Drogas na gestação

O ideal é que a gravidez transcorra sem que a futura mãe use medicamentos, especialmente durante o primeiro trimestre, período em que ocorre a embriogênese. Entretanto, as cardiopatias mais sérias não nos oferecem a opção de suprimi-los, sem agregar risco à vida materno-fetal. Na gestação, em função da hipotonia gastrointestinal, a absorção das drogas está alterada. Ademais, as mudanças hemodinâmicas decorrentes do elevado volume plasmático, do alto rendimento cardíaco e da aceleração na função renal fazem com que as doses dos medicamentos, ou o intervalo entre as tomadas, tenham que ser modificados. A entrada dos fármacos no organismo fetal, além de estar condicionada ao metabolismo placentário próprio e à transferência placentária, depende de características peculiares a cada droga. O peso molecular, a capacidade de ionização, o percentual de ligação protéica e sua hidro ou lipossolubilidade, fazem com que tenham maior ou menor capacidade de penetração no organismo fetal ou de serem excretadas pelo leite materno.

O *Federal Drug Administration* americano estabeleceu uma classificação que separa os medicamentos em

vários grupos, dependendo dos riscos impostos ao feto (Figura 9).

Figura 9

A	SEM RISCOS EM FETOS HUMANOS - uso liberado
B	SEM RISCO EM ANIMAIS - não há estudos no ser humano
C	COM RISCO EM FETOS ANIMAIS - não há estudos em humanos
D	HÁ RISCO EM FETOS HUMANOS - avaliar risco e benefício
X	ALTO RISCO EM FETOS HUMANOS - não usar

Grande parte do arsenal terapêutico cardiológico é classificado como capaz de causar malefícios ao feto. Alguns fármacos estão listados abaixo. Cabe ao médico manter o delicado equilíbrio entre o benefício almejado e o risco implícito na sua utilização. Adicione-se a essa dificuldade o fato de que, praticamente, inexistente bula de medicamento que indique seu uso em gestantes, notadamente no 1º trimestre. Isto faz com que seja costumeiro o questionamento sobre potenciais danos fetais atribuíveis à medicação (Figura 10).

Figura 10

CLASSE DROGA	
A	metildopa - prazosina - heparina
B	metoprolol - lidocaína - exainida disopiramida - procainamida - propafenona
C	mexiletina - quinidina - verapamil - digoxina - dipiridamol - propranolol - diltiazem - nitratos - furosemida - protamina - estreptoquinase - r-tpa
D	umarínicos - espironolactona - clortalidona hidroclorotiazida - nitroprusiato de sódio
X	amiodarona - inibidores da ECA inibidores dos receptores AT ₁ da A II

A **metildopa**, não obstante a existência de esporádicos relatos de redução do perímetro cefálico e alteração no teste de Combs, tem sido a droga

internacionalmente mais usada no controle da pressão arterial da gestante e da nutriz. Acompanhamento dos primeiros 7,5 anos de vida, realizado em filhos de pacientes que receberam a droga durante o período gravídico-puerperal, não mostraram diferenças no grau de inteligência ou no crescimento ponderal.⁵⁵ Sua ação central faz com que doses mais elevadas (2g ou mais) retardem ou impeçam a reação do feto ao estímulo sonoro durante a cardiocardiografia. A interpretação do exame pode ser prejudicada pela dúvida sobre se esta resposta é motivada pela redução na vitalidade fetal ou se é mera sedação, causada pela droga. A **clonidina**, também de ação central, é menos empregada. Tem potência antihipertensiva equivalente à da metildopa, mas a hipertensão arterial de rebote, que advém de sua suspensão, faz com que seja pouco utilizada. A **rilménidina** é uma droga recente, também de ação central, sem referências que sugiram seu uso em grávidas.

A **prazosina** é um bloqueador dos receptores α -adrenérgicos, com ação vasodilatadora potente. É utilizada em hipertensões de controle mais difícil, geralmente associada a outras drogas.⁵⁶

A prática diária, não raro, obriga ao emprego de fármacos pertencentes às classes B e C. **Lidocaína**, **mexiletina**, **procainamida**, **disopiramida**, **propafenona** e **quinidina** não mostram efeito teratogênico. Doses altas de quinidina podem aumentar a contratilidade uterina e induzir ao abortamento.⁵³ A **lidocaína**, junto ao trabalho de parto, pode levar à depressão respiratória neonatal.⁵⁷

Os **betabloqueadores**, segundo a *American Academy of Pediatrics*, são compatíveis com a lactação.⁵³ Os não seletivos, como o **propranolol**, dada a sua ação nos receptores β_2 , têm capacidade de acentuar a contratilidade uterina e deflagrar o parto prematuro. Como são bastante lipossolúveis, tem muita facilidade em ultrapassar a barreira feto-placentária. Bradicardia e hiperglicemia fetais, além de desconforto respiratório neo-natal têm sido relacionadas a ele.⁵⁸

Os **bloqueadores seletivos** dos receptores β_1 , **metoprolol** e **atenolol**, reduzem tanto a proteinúria quanto a pressão arterial e vêm sendo usados na doença hipertensiva específica da gestação e na pré-eclâmpsia. Em geral, são prescritos em associação com a **hidralazina**, para obter efeito sinérgico na redução dos níveis tensionais sem interferir na frequência cardíaca. O atenolol, por ser muito hidrossolúvel, pouco ultrapassa as barreiras placentária e hemato-encefálica, tendo, pelo mesmo motivo, baixíssima excreção pelo leite materno. A

boa vitalidade fetal e neonatal vem demonstrando a segurança de seu uso.⁵⁹ Associado a diuréticos, digital e potássio, reduz a frequência cardíaca de grávidas com graves estenoses mitrais e, ao impedir que a paciente apresente taquicardia, permite que o parto normal aconteça sem intercorrências cardiológicas..

O **pindolol**, β -bloqueador não seletivo com ação simpaticomimética intrínseca, é bem tolerado. Tem sido usado com sucesso, como droga única, no tratamento da hipertensão arterial na gestação.⁵⁸

O **labetalol**, β e β -bloqueador na proporção de 1:5, não está disponível no Brasil, de cujo mercado foi retirado há mais de uma década. Tem excelente perfil de uso na gestação. Praticamente não interfere no número de batimentos cardíacos, uma vez que o efeito do β -bloqueio é compensado pela ação simultânea nos receptores β -adrenérgicos.⁶⁰ O **carvedilol**, igualmente bloqueador β e β , não está liberado para o uso em gestantes.

Os **bloqueadores de canais de cálcio** são utilizados com algumas ressalvas.⁵³ O **verapamil**, via oral, é eficiente antiarrítmico e antihipertensivo. Sua utilização intravenosa pode levar ao bloqueio A-V e/ou à hipotensão arterial materna. A hipoperfusão feto-placentária, subsequente, aumenta a possibilidade de morte intra-uterina. Esses efeitos são reduzidos se forem empregados sob cuidadosa monitorização eletrocardiográfica e rigoroso controle da ação na pressão arterial.

O **diltiazem** é responsabilizado por malformações ósseas ocorridas em fetos animais. Bloqueadores de cálcio de gerações mais recentes, tais como a **amlodipina**, a **nitrendipina** e, ultimamente, a **lacidipina**, atuam de forma eficaz na hipertensão arterial.⁶¹ Não são drogas de primeira escolha, mas, em associação com outros antihipertensivos ou vasodilatadores, têm seu lugar no tratamento de hipertensões mais resistentes à medicação convencional. A **nifedipina**, pela necessidade de várias tomadas diárias, é menos usada a cada dia. Seu emprego em urgências hipertensivas, por via sublingual, está proscrito. A pouca previsibilidade de sua ação pode levar à hipotensão arterial e à insuficiência circulatória útero-placentária, com dano fetal.

Os **nitratos** orais vêm sendo ministrados às coronariopatas sem que tenham sido constatados prejuízos fetais ou neonatais.⁵³ As doses orais são idênticas às utilizadas fora da gravidez e há poucos relatos sobre o seu uso intravenoso.

A **protamina**, apesar do risco de anafilaxia, é usada quando há urgência em inibir a ação anticoagulante da **heparina** não fracionada.⁶² Mostra-se menos eficiente na inativação da ação das heparinas de baixo peso molecular.

Os **trombolíticos** são relativamente contra-indicados durante a gravidez e serão reservados à presença de graves situações trombóticas, tais como embolias pulmonares maciças e trombos intracardíacos, inclusive os trombos em próteses valvulares.^{45, 51} As chances de complicações hemorrágicas, descolamento placentário e partos prematuros, além de morte fetal e materna.⁶³

Os **inibidores plaquetários** mais recentes, que atuam sobre o ADP, tais como a **ticlopidina** e o **clopidogrel** e os bloqueadores da glicoproteína IIb IIIa, como o **abciximab** e o **tirofiban**, ainda não foram testados de formas sistemática em gestantes. Convém restringir o uso até que fique demonstrada sua inocuidade. A **aspirina**, em doses baixas, inibe a ciclo-oxigenase e, por conseguinte, o tromboxane. É mais utilizada como adjuvante no tratamento das síndromes coronarianas e hipertensivas da gravidez.⁴⁸

Os **digitálicos** são seguros para o binômio materno-fetal.⁶⁴ A **digoxina**, devido à maior eliminação renal, será usada em doses mais generosas (0,25mg/dia) que as empregadas fora da gravidez. No tratamento transplacentário das arritmias e das hidropisias fetais, as doses são ainda maiores (0,5mg/dia). A **digitoxina** (0,1mg/dia) é pouco utilizada hoje em dia. Quando é pretendida ação digitálica mais precoce usa-se o **lanatosídeo C** (0,4 a 0,8mg/dia).

Diuréticos de alça, como a **furosemida**, podem ser usados no tratamento da insuficiência cardíaca com razoável segurança.⁶⁵ Reduzem o volume plasmático e acentuam a perda de potássio, sódio e cloro. Com adequada suplementação de potássio e vigilância sobre as taxas dos dois últimos, devem ser usados nas doses necessárias à estabilização hemodinâmica.

Os **tiazídicos** serão evitados, pois interferem negativamente na perfusão placentária. No 3º trimestre, podem provocar retardo no crescimento intra-uterino além de trombocitopenia e icterícia neonatal.⁶⁶ Estão liberados no período de lactação, em virtude das baixas concentrações no leite.⁶⁷

A **espirolactona** não deve ser usada uma vez que, ao causar efeitos anti-androgênicos, através de inibição competitiva nos receptores da testosterona, dihidrotestosterona e androstenodiona, ocasiona, eventualmente, malformações na genitália dos fetos

do sexo masculino.⁶⁸ Não há referência a danos nos femininos. Embora seus metabólitos sejam detectados no leite materno, o *Committee on Drugs of the American Academy of Pediatrics*, liberou o uso da espirolactona em nutrizes.⁶⁷

O **nitroprussiato de sódio** deve ser evitado, pois a imaturidade hepática do feto provoca acúmulo de cianeto em seu organismo e coloca em risco a sua sobrevivência.

Teme-se usar **cumarínicos** pelos potenciais riscos fetais,²⁰ mas a prática mostra que esse receio vem sendo superestimado. A literatura internacional, assim como a experiência no HSE em mais de 200 casos de anticoagulação oral na gestação, demonstram que a síndrome warfarínica incide em 4 a 9% dos filhos de pacientes que a utilizaram. Sua substituição por heparina aumenta o risco de trombose em próteses valvulares intracardíacas. A mortalidade materna, estimada entre 1 e 4%, é mais comum nas pacientes que usaram heparina do que nas que fizeram uso de anticoagulante oral. Por ser insignificante a excreção da cumarina pelo leite materno, não há preocupação com o seu emprego durante a lactação.⁵⁰

Tanto os **inibidores da ECA** quanto os **inibidores dos receptores AT₁ da A II** deverão ser interrompidos à primeira suspeita de concepção. Quando utilizados no 2º e no 3º trimestres podem levar à insuficiência renal fetal e à hipotensão arterial neonatal. Recém-nascidos de mães que continuaram usando tais drogas, no curso do 1º, ou até o início do 2º trimestre, não mostraram malefícios atribuíveis a elas.²⁷ Seu emprego durante o período de lactação não parece causar danos.⁶⁹

Os **inibidores da HmgCoA redutase** e os **fibratos**, quando usados em animais, mostraram efeitos deletérios. A lovastatina causou malformações esqueléticas e a simvastatina interferiu na síntese testicular de testosterona.^{46, 54, 70, 71}

A **amiodarona**, apresenta 75mg de iodo em cada comprimido de 200mg. É um análogo estrutural do hormônio tireoideiano e, ao ligar-se a seus receptores, pode provocar hipotireoidismo, bócio, hipotonia, retardo mental, bradicardia e aumento do intervalo QT no feto.⁷² Como tem meia vida muito longa, nele permanece circulando semanas após a interrupção do uso pela mãe. A concentração plasmática da amiodarona, assim como a de seu metabólito, a desetilamiodarona, no neonato, é 10 a 25% da materna. As características referidas fazem com que seja contra-indicado seu uso, tanto na gravidez quanto durante a lactação pois, é muito

excretado pelo leite, onde atinge 25% das taxas encontradas no plasma da nutriz.⁷³

Referências bibliográficas

- 1 Hytten F, Leitch I. The physiology of human pregnancy (2nd edition). Oxford Blackwell Scientific Publication 1971.
- 2 Clapp F III, Capeless E. Cardiovascular function before, during and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol* 1997; 80:1469-1473.
- 3 Poppas A, Shroff G, Korkarz E, et al. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. *Circulation* 1997; 95:2407-2415.
- 4 Mac Gillivray I, Rose G, Rowe B. Blood pressure survey in pregnancy. *Clin Sci* 1969; 37:395.
- 5 Friedman A, Neff K. Pregnancy hipertension. A sistematic evaluation of clinical diagnostic criteria. Littleton, Mass. PSG Publishing Co. 1977.
- 6 Page W, Christianson R. The impact of mean arterial pressure in the middle trimester upon the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125:740.
- 7 Oney T, Kaulhausen H. The value of mean arterial blood pressure in the second trimester (map-2 value) as a predictor of pregnancy induced hipertension and pre-eclampsia. *Clin Exp Hipertens* 1983; 2:211.
- 8 Duvecot J, Peeters H. Renal hemodynamics and volume hemostasis in pregnancy. *Obstet Gynecol Survey* 1994; 49:830-839.
- 9 Thomson A, Hytten F, Billewicz W. The epidemiology of edema during pregnancy. *J Obstet Gynaec Brit Comm.* 1967; 74:1.
- 10 Davidson J, Dunlop W. Changes in renal hemodynamics and tubular function induced by pregnancy. *Semin Nephrol* 1984; 4:198.
- 11 Dunlop W, Davison J. The effect of normal pregnancy upon the renal handling of uric acid. *Br J Obstet Gynaec* 1977; 84:13.
- 12 Davey D, Mac Gillivray. The classification of hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:892.
- 13 Henrich W. Role of prostaglandins in renin secretion. *Kidney Inst* 1981; 19:882.
- 14 Gill J. Bartter 's syndrome. *Ann Rev Med* 1980; 31:405.
- 15 Everett R, et al. Effect of prostaglandin synthetase inhibition pressor response to angiotensin II in human pregnancy. *J Clin Endoc Metab* 1978; 46:1007.
- 16 Howie P, et al. Use of coagulation tests to predict the clinical progress of pre-eclampsia. *Lancet* 1976; 2:323.
- 17 Sibai B, Abdella T, Anderson G. Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. *Obst and Gynecol* 1983; 5:571.
- 18 Hammed B, Wani R, Karaalp S, et al. Valvular disease in pregnancy: Effect on maternal and fetal outcome. *Circulation* 1999; 100:1-148.

19. Elkaiman U. Pregnancy and cardiovascular disease. Braunwald E, editor. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine (6th edition). W.B. Saunders Company, 2001; 2172-2186.
20. Lee TH. Management of valvular disease in pregnancy. Guidelines. Braunwald E, editor. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine (6th edition). W.B Saunders Company, 2001; 2190-2191.
21. Siu S, Semer M, Harrison D, et al. Risk and predictor for pregnancy-related complications in women with heart disease. *Circulation* 1997; 96:2789-2794.
22. Siu S, Semer M, Alvarez A, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001; 104:515-521.
23. Avila WS, Grinsberg M, Décourt LV, et al. Clinical course of women with mitral valve stenosis during pregnancy and puerperium. *Arq Bras Cardiol* 1992; 58:359.
24. Al Kasab M, Sabag T, Al Zaibag M, et al. β -Adrenergic receptor blockade in the management of pregnant women with mitral stenosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:37.
25. Banning P, Pearson F, Hall C. Role of balloon dilatation of the aortic valve in pregnant patients with severe aortic stenosis. *Br Heart J* 1993; 70:544.
26. Luang B, Cormier B, Elias J, et al. Usefulness of percutaneous balloon commissurotomy for mitral stenosis during pregnancy. *Am J Cardiol* 1994; 73:398.
27. Shotan A, Widerhorn J, Hurst A, Elkaiman U. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy. Experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med* 1994; 96:451.
28. Swan L, Hillis S, Cameron A. Family planning requirements of adults with congenital heart disease. *Heart* 1997; 78:9-11.
29. Nora J, et al. Maternal transmission of congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1987; 59:463.
30. Oakley C. Pregnancy and congenital heart disease. *Heart* 1997; 78:12-14.
31. Whittermore R, Hobbins J, Engle M, et al. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1982; 50:641-651.
32. Whittermore R, Wells A, Castellsague X. A second-generation study of 427 probands with congenital heart defects and their 837 children. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1459-1457.
33. Zuber M, Gautschi N, Oechslin O, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital shunt lesions. *Heart* 1999; 81:271-275.
34. Connolly H. et al. Ebstein's anomaly: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1194-1198.
35. Presbitero P, Somerville J, Stone S, et al. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation* 1994; 89:2673-2676.
36. Lao T, Semer M, et al. Congenital aortic stenosis and pregnancy- Areappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:540.
37. Rossiter P, Repke T, Mirales J, et al. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan's syndrome. *Ann J Obstet Gynecol* 1995; 173:1599-1606.
38. Saidi S, Bezold I, Altman A. Outcome of pregnancy following intervention for coarctation of the aorta. *Am J Cardiol* 1998; 82:786-788.
39. Lust M, Boots J, Dooris M, et al. Management of labor in Eisenmenger syndrome with inhaled nitric oxide. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:419-423.
40. Branko M, Otto H. Preoperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery: Congenital heart disease and heart disease in pregnancy deserve better guidelines. *Circulation* 1997; 95:530-531.
41. Midei M, De Ment S, Feldman A, et al. Peripartum myocarditis and cardiomyopathy. *Circulation* 1990; 81:922-928.
42. Lee W and Cotton D. Peripartum cardiomyopathy: current concepts and clinical management. *Cl Obstet Gynecol* 1989; 31(1):54-67.
43. Elkaiman U, Tumalla P, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001; 344:1567-1571.
44. Tummala P, Rao S, Akter W, et al. Peripartum cardiomyopathy: clinical profile of 100 patients diagnosed in the United States. *Circulation* 1999; 100 (18):1-579.
45. Ginsberg S, Hirsch J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1998; 114:524-531.
46. Brizzi P, Tonalo G, et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:430-434.
47. Wallenburg H, et al. Low dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin sensitive primigravidae. *Lancet* 1986; 1:1.
48. Caritis S, Sibai B, Houth J, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development, network of maternal-fetal medicine unit. *N Engl J Med* 1998; 338:701-705. Hammeed B, Tummala P, et al.
49. DeJani S, Taubert A, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997; 277:1794-1801.
50. Chan S, et al. Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Int Med* 2000; 160:191-196.
51. Ginsberg J, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001; 119:122S-131S.
52. Aguilar O, Kleiman N. Low-molecular-weight heparins. *J Invas Cardiol* 2001; 13 (Supp A): 3A-7A.

53. Coustan D, Mockizuki T. Handbook for prescribing medications during pregnancy. (3rd edition) Lippincott Williams & Wilkins 1988.
54. Maqueda G, Romero A, Recasens D, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la gestante con cardiopatía. Rev Esp Cardiol 2000; 53:1474-1495.
55. Cockburn J. 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.
56. Rubin P, Butters L, Low R, et al. Clinical pharmacological studies with prazosin during pregnancy complicated by hypertension. Br J Clin Pharmacol 1983; 16:543.
57. Banzai M, Sato S, Tezuka N, et al. Placental transfer of lidocaine hydrochloride after prolonged continuous maternal intravenous administration. Can J Anaesth 1995; 42:338.
58. Frishman W, and Chessner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. Am Heart J 1988; 115:147.
59. Rubin P, et al. Obstetric aspects of the use in pregnancy-associated hypertension of the β -adrenoceptor antagonist atenolol. Am J Obstet Gynecol 1984; 150:389.
60. Morgan M, Slavin S, Dormer K, et al. Effects of labetalol on uterine blood flow and cardiovascular hemodynamics in the hypertensive gravid baboon. Am J Obstet Gynecol 1993; 168:1574.
61. Magee L, Schick B, Donnerfeld A, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. Am J Obstet Gynecol 1996; 174:823.
62. Weiss M, Nihan D, Peng Z, et al. Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. N Eng J Med 1989; 320:886.
63. Turrentine M, et al. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1995; 44:545.
64. Rogers M, et al. Serum digoxin concentrations in the human fetus, neonate and infant. N Eng J Med 1972; 287:1010.
65. Aranda J, et al. Pharmacokinetic disposition and protein-binding of furosemide in newborn infants. J Pediatrics 1978; 93:507.
66. Beermann B, et al. Placental transfer of hydrochlorothiazide. Gynecol Obstet Invest 1980; 11:45.
67. Committee on Drugs of the American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 1994; 93:137.
68. Groves T, Corenblun B. Spironolactone therapy during human pregnancy. Am J. Obstet Gynecol 1995; 172:1655.
69. Shortan A, et al. Risks of angiotensin-converting-enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms and recommendations for use. Am J Med 1994; 96:451.
70. Ghidini A, Sichener S, Willner J. Congenital abnormalities in baby born to mother using lovastatin. Lancet 1992; 339:1416.
71. Masters A, et al. In vitro myotoxicity of the 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors, pravastatin, lovastatin and simvastatin, using neonatal rat skeletal myocytes. Toxicol Appl Pharmacol 1995; 74:131-163.
72. Matsunura K, Born D, Kunii S, et al. Thyroid function in newborns from mothers treated with amiodarone. Thyroid 1992; 2:279.
73. Magee A, Downar E, Semmer M, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to amiodarone in Canada. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1307.
74. Burrow G & Ferris T. Medical complications during pregnancy (3rd edition) W B Saunders Co 1988.