

O PRESENTE E O FUTURO

REVISÃO DO ESTADO DA ARTE DO JACC

Uso de medicamentos para doenças cardiovasculares durante a gravidez



Revisão do Estado da Arte do JACC

Dan G. Halpern, MD,^a Catherine R. Weinberg, MD,^a Rebecca Pinnelas, MD,^a Shilpi Mehta-Lee, MD,^b Katherine E. Economy, MD,^c Anne Marie Valente, MD^d

RESUMO

A quantidade de doenças cardiovasculares que trazem complicações à gravidez está aumentando a prevalência secundária à idade materna avançada, aos fatores de riscos cardiovasculares e ao tratamento bem-sucedido das condições de doença cardíaca congênita. As alterações fisiológicas da gravidez podem alterar as propriedades do medicamento, afetando a mãe e o feto. A familiaridade com os atributos fisiológicos e farmacológicos é fundamental para o manejo com sucesso de gestantes com doença cardíaca. Esta revisão resume os dados publicados, as diretrizes disponíveis e as recomendações do uso de medicamentos cardiovasculares durante a gravidez. O atendimento a gestantes com doença cardiovascular requer uma abordagem de equipe multidisciplinar com membros da cardiologia, medicina fetal materna, anestesia e enfermagem. (J Am Coll Cardiol 2019;73:457-76) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.

A doença cardiovascular (DCV) é a causa mais comum de mortalidade materna indireta durante a gravidez, afetando de 1% a 2% das gestações e representando 15,5% das mortes maternas nos Estados Unidos (1, 2). O aumento na idade da primeira gravidez, o aumento do número de mulheres com fatores de risco cardiovasculares, como obesidade, hipertensão e diabetes, além de uma população crescente de mulheres em idade reprodutiva com cardiopatias congênitas, levaram a um aumento da DCV na gravidez (3, 4). De acordo com o registro ROPAC (Registro de gravidez e doença cardíaca), até um terço das mulheres com DCV usam medicamentos cardíacos durante a gravidez, uso esse que foi associado

ao aumento do risco fetal, como a restrição do crescimento fetal intrauterino (RCIU) (5). Os betabloqueadores foram os medicamentos mais utilizados para DCV, seguidos dos antiagregantes plaquetários e diuréticos (5). A terapia farmacológica para DCV durante a gravidez é um desafio devido ao fato de a farmacocinética de um medicamento poder mudar durante a gestação. A maioria dos dados sobre a segurança do uso de medicamentos durante a gravidez depende de estudos observacionais e da opinião de especialistas. O objetivo desta revisão do estado da arte é fornecer uma atualização sobre as evidências atuais e recomendações para o uso de medicamentos na gravidez em mulheres com DCV.



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe do JACC, Dr. Valentin Fuster, em [JACC.org](https://www.jacc.org)

^aAdult Congenital Heart Disease Program, Cardiology Division, NYU Langone Health, New York, New York, EUA; ^bDivision of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics & Gynecology, New York University Langone Health, New York, New York, EUA; ^cPregnancy and Cardiovascular Disease Program, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Maternal Fetal Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA; e ^dBoston Adult Congenital Heart Disease Program, Boston Children's Hospital and Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, EUA. Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS DA GRAVIDEZ

Durante a gestação, ocorrem alterações fisiológicas complexas e dinâmicas (Figura 1). Essas adaptações continuam conforme o feto cresce e se desenvolve, atingindo o pico no momento do trabalho de parto e no parto em si, continuando durante o período pós-parto. Mulheres saudáveis podem se adaptar sem ter consequências significativas; já em relação a mulheres com condições cardíacas subjacentes, essas alterações podem revelar uma condição previamente desconhecida ou exacerbar a hemodinâmica anormal existente. No início da gravidez, há um aumento na massa de eritrócitos. O estrogênio ativa os sistemas renina-angiotensina-aldosterona, aumentando o volume plasmático (até 40% do valor pré-gestacional) e promovendo a retenção de sódio e água 6, 7. O aumento desproporcional de volume leva à hemodiluição e resulta na anemia fisiológica da gravidez. Para acomodar o aumento de volume, ocorre a vasodilatação e o remodelamento vascular com uma redução da resistência vascular sistêmica e pulmonar. No segundo trimestre, a resistência vascular sistêmica cai de 30% a 50% dos valores pré-gestacionais, seguida de um ligeiro aumento no final do terceiro trimestre. A relaxina, a prostaciclina e, possivelmente, o óxido nítrico também contribuem para uma queda na pressão arterial, começando em 6 a 8 semanas. Inicialmente, o débito cardíaco aumenta como resultado de um aumento no volume de bombeamento. Em um momento posterior na gestação, a frequência cardíaca aumenta de 10 a 20 batimentos/min, atingindo um máximo no terceiro trimestre. O efeito líquido dessas alterações fisiológicas é o aumento do débito cardíaco de 30% a 50% acima do nível pré-gestacional em uma gestação única e de até ~15% a mais para gestações de gêmeos (8).

No momento do trabalho de parto e no parto em si, a frequência cardíaca e as catecolaminas circulantes aumentam, e há de 300 a 500 mL de sangue liberado na circulação com cada contração uterina. Imediatamente após o parto, a autotransfusão com a circulação uteroplacentária e o aumento do retorno venoso devido à descompressão da veia cava inferior elevam ainda mais a pressão venosa central. O débito cardíaco aumenta em até 50% a 80% após o parto em comparação aos valores pré-trabalho de parto (8). Essas mudanças começam a ser solucionadas dentro das primeiras 48 horas. A maioria das alterações é solucionada dentro das primeiras 2 semanas; porém, pode levar até 6 meses para se obter um retorno completo à linha de base (9). Durante o trabalho de parto e no período inicial pós-parto, as pacientes estão mais vulneráveis a complicações cardiovasculares devido a essas profundas alterações hemodinâmicas.

FARMACOCINÉTICA DURANTE A GRAVIDEZ

A farmacocinética na gravidez é alterada devido a alterações fisiológicas que ocorrem durante toda a gestação e no período pós-parto. Todos os fatos a seguir podem afetar a distribuição e depuração do medicamento: esvaziamento gástrico e motilidade tardias, aumento do volume plasmático e acúmulo de gordura, aumento do volume de distribuição (Vd), diminuição de albumina e de proteínas de ligação ao plasma, aumento da ventilação por minuto e aumento da depuração hepática e renal (10) (Figura 1). A soma dessas alterações geralmente resulta em um efeito farmacológico reduzido do medicamento; no entanto, existem exceções. Poucos estudos abordaram diretamente as propriedades de medicamentos cardiovasculares na gravidez em comparação ao estado não gestacional.

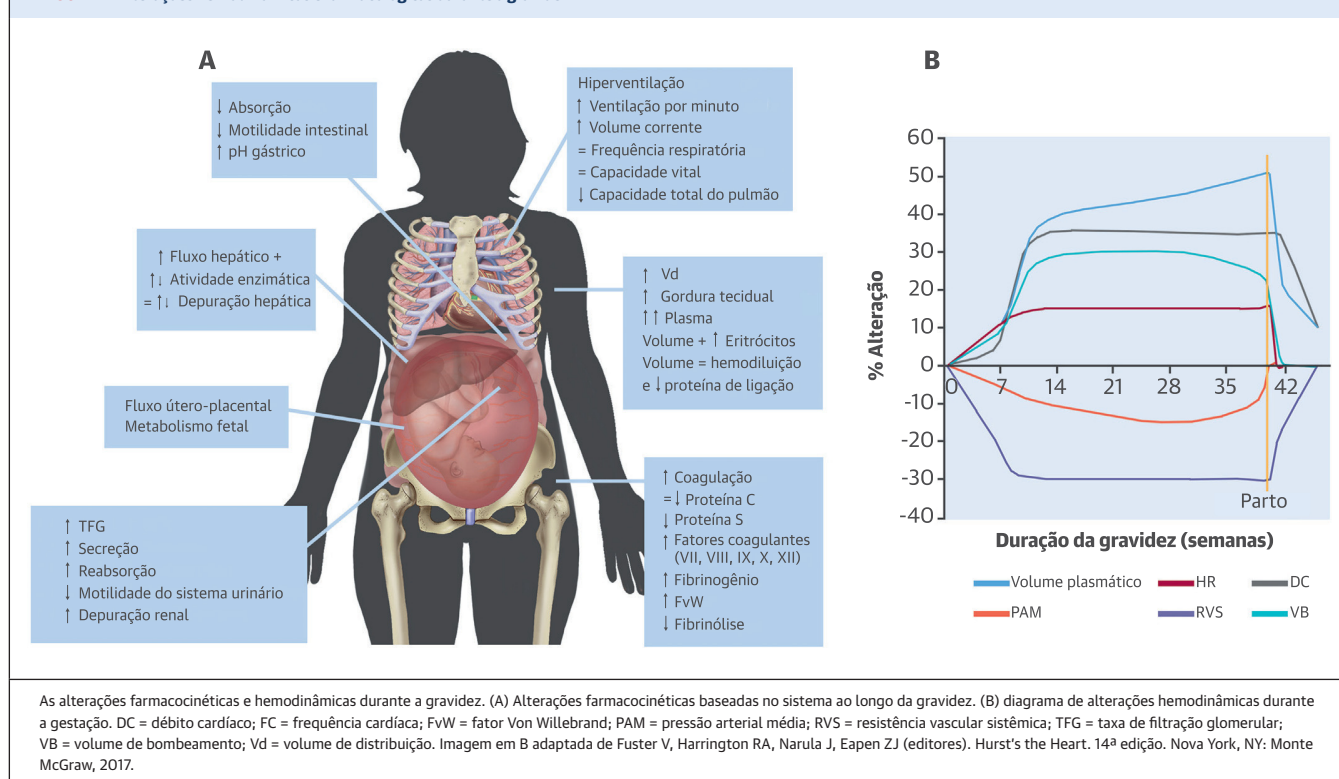
ABSORÇÃO. Durante a gravidez, os aumentos de progesterona retardam a motilidade no intestino delgado, além disso, náuseas e vômitos podem inibir a absorção de medicamentos (11, 12). O uso de antiácidos e suplementos de ferro pode diminuir ainda mais a biodisponibilidade de um medicamento devido à quelação no cenário de aumento do pH gástrico (13). Entretanto, essas alterações são principalmente teóricas, pois vários estudos sobre medicamentos cardíacos, incluindo sotalol e propranolol, não mostraram diferença na biodisponibilidade em comparação ao estado não gestacional (14-16).

VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO. O aumento de 50% no volume plasmático e na água corporal total aumenta o Vd de substâncias hidrofílicas e lipofílicas (17). Conforme o Vd aumenta durante a gravidez, as concentrações inicial e máxima de um medicamento podem diminuir, exigindo um aumento na dosagem. A meia-vida dos medicamentos é variável, dependendo do Vd e da depuração pelos diferentes sistemas de órgãos (ou seja, pulmões, rins e fígado) (16). O Vd também é afetado pela quantidade de medicamento ligada às proteínas plasmáticas (por exemplo, albumina). Portanto, a exposição líquida de um medicamento durante a gravidez depende da interação entre o Vd, o grau de ligação às proteínas séricas, a taxa de extração e a depuração.

DEPURAÇÃO HEPÁTICA E METABOLISMO. A taxa de extração (TE) hepática se refere à fração de medicamento removida da circulação pelo fígado. Medica-

ABREVIATURAS E ACRÔNIMOS

ACOG = American Congress of Obstetricians and Gynecologists
AMD = alfa-metil dopa
ARNI = inibidor do receptor de angiotensina-neprililina
AVK = antagonista da vitamina K
BCC = bloqueador de canal de cálcio
BRA = bloqueador dos receptores de angiotensina
CF = classe funcional
CPPM = cardiomiopatia periparto
DCV = doença cardiovascular
ECA = enzima conversora da angiotensina
ESC = European Society of Cardiology
FA = fibrilação atrial
FDA = Food and Drug Administration
HBPM = heparina de baixo peso molecular
HCTZ = hidroclorotiazida
HP = hipertensão pulmonar
MAA = medicamento antiarrítmico
QTc = intervalo QT corrigido para frequência cardíaca
RCIU = restrição do crescimento fetal intrauterino
RRGL = Regra de Rotulagem da Gravidez e Lactação
SMF = síndrome de Marfan
TE = taxa de extração
TSV = taquicardia supraventricular
TV = taquicardia ventricular
VAB = valva aórtica bicúspide
VD = ventricular direito
Vd = volume de distribuição
WPW = Wolff-Parkinson-White

FIGURA 1 Alterações hemodinâmicas e farmacológicas durante a gravidez

mentos com alta TE, como propranolol, verapamil e nitroglicerina, são rapidamente absorvidos pelos hepatócitos, sendo que sua depuração depende da taxa de fluxo sanguíneo ao fígado. Na gravidez, a perfusão para o fígado se mantém estável ou aumenta, fazendo com que os medicamentos de alta TE sejam metabolizados mais rapidamente, o que, por sua vez, pode exigir um aumento na dosagem do medicamento (18). A depuração de medicamentos de baixa TE, como a varfarina, não depende do fluxo sanguíneo hepático, mas da atividade hepática intrínseca, assim como da fração não ligada do medicamento no plasma.

No fígado, as enzimas envolvidas no metabolismo de fase I (oxidação, redução, hidrólise) e fase II (conjugação) são alteradas durante a gravidez (18, 19). As razões para alterações na eliminação hepática estão intimamente relacionadas à atividade do estrogênio e da progesterona. A progesterona estimula a atividade da enzima microsomal hepática, enquanto os efeitos colestáticos do estrogênio podem interferir na depuração do medicamento, sendo que ambos inibem competitivamente a oxidase microsomal (12).

As enzimas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo de fase I são, na maioria das vezes, reguladas ascendentemente durante a gravidez, mas podem ter

efeitos variáveis. Os polimorfismos genéticos podem afetar o metabolismo além do efeito aumentado gerado pela gravidez. A nifedipina e o metoprolol são catalisados pelo CYP3A (20) e pelo CYP2D6 (21) respectivamente. Ambas as enzimas são induzidas na gravidez e, portanto, os níveis de medicamento são reduzidos em comparação ao estado não gestacional. O CYP2C9, juntamente com os níveis de atividade da vitamina K epóxido-redutase, afetam a dose de varfarina necessária durante a gravidez. O labetalol é um exemplo de um medicamento que, devido à conjugação glicuronídica com regulação ascendente de fase II, tem uma meia-vida mais curta durante a gravidez (22).

DEPURAÇÃO RENAL. O fluxo plasmático renal efetivo aumenta em até 50% a 85% na gravidez (23). A taxa de filtração glomerular aumenta em 45% a 50% até o final do primeiro trimestre (24) e continua a aumentar a termo com uma possível tendência de queda nas últimas semanas. A função tubular é variável com diminuição da absorção de ácido úrico e glicose e aumento na excreção de proteína urinária e pequenas quantidades de albumina (25). Embora seja possível que as funções tubulares aumentem para corresponder ao fluxo sanguíneo renal, esse ajuste pode não ser adequado em um cenário de hipertensão e pré-eclâmpsia (26, 27). Em um

grupo de gestantes tratadas para hipertensão com o uso de atenolol, a depuração aumentou 38% no segundo trimestre e 36% no terceiro trimestre, com um aumento na depuração da creatinina (28). Uma limitação do estudo foi o predomínio de mulheres obesas, nas quais se espera maior depuração de creatinina (29).

CLASSIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS NA GRAVIDEZ

Na década de 1960, o efeito teratogênico da talidomida na gravidez resultou em maior preocupação do público com o uso de medicamentos na gravidez (30-32). Em 1966, a Food and Drug Administration (FDA), agência que controla alimentos e medicamentos nos EUA, publicou uma exigência a estudos com animais e, em 1979, eles introduziram um conjunto de cinco categorias de alfabéticas (ABCDX) destinadas a designar a segurança de um medicamento para uso durante a gravidez (33). Esse sistema foi adotado rapidamente e foi usado para orientar médicos e pacientes quanto à segurança de medicamento durante a gravidez por mais de 35 anos, até que o FDA substituiu essas categorias por um sistema de rotulagem narrativa em 2015 (Tabela 1). Os medicamentos da categoria A eram seguros de usar em geral, e a categoria X era contraindicada, ou seja, eram categorias facilmente interpretáveis na medicina clínica. No entanto, os dados ambíguos de segurança e as interpretações errôneas quanto às categorias B, C e D fizeram com que elas não tivessem utilidade clínica (34). Em 2015, a FDA adotou a Regra de Rotulagem da Gravidez e Lactação (RRGL) para todas as novas aplicações de medicamentos e produtos biológicos após 30 de junho de 2015, quando determinaram que as categorias ABCDX eram confusas e não informavam com precisão ou consistência as diferenças graduais do risco fetal. A regra está sendo gradualmente introduzida em todos os medicamentos sob prescrição aprovados entre junho de 2001 e junho de 2015. Os novos resumos de risco da RRGL devem ser escritos no contexto dos dados epidemiológicos disponíveis que sugerem que defeitos congênitos graves ocorrem em 2% a 4% da população geral e que o aborto ocorre em 10% das gestações clinicamente reconhecidas (35, 36). Uma das mudanças no formato RRGL é incluir a gravidez, o trabalho de parto e o parto em si na mesma rotulagem, fornecendo categorias separadas para lactação e reprodução masculina e feminina. De acordo com as novas diretrizes da European Society of Cardiology (ESC), o ABCDX não é mais recomendado para a tomada de decisão (1).

TERATOGENICIDADE FETAL

O uso de medicamentos durante a gravidez requer uma abordagem cuidadosa, fazendo um equilíbrio entre o risco fetal e materno. Os dados referentes à

TABELA 1 Potenciais de gravidez, aleitamento e reprodutivo atuais da FDA: Rotulagem de medicamentos humanos sob prescrição e produtos biológicos

<p>Gravidez</p> <p>Esta subseção contém informações sobre gravidez, incluindo trabalho de parto e o parto em si. Os resumos narrativos dos riscos de um medicamento durante a gravidez e as discussões dos dados que corroboram esses resumos são necessários na rotulagem para fornecer informações mais significativas para os médicos, nas seguintes sub-rubricas:</p> <ul style="list-style-type: none">• Registro de exposição da gravidez: informar os profissionais de saúde sobre a disponibilidade de um registro de exposição da gravidez para um produto com informações de contato (por exemplo, um número de telefone gratuito, site 178) necessário para se inscrever ou obter informações sobre o registro.• Resumo de risco: caso haja informações disponíveis sobre defeitos congênitos e aborto espontâneo para a população de pacientes para quem o medicamento é rotulado, elas devem ser incluídas. Quando o uso de um medicamento é contraindicado durante a gravidez, essa informação deve ser a primeira a ser indicada.<ul style="list-style-type: none">• "Anormalidades estruturais" descreve dismorfologia, o que inclui malformações, variações, deformações e rupturas.• "Mortalidade embriofetal e/ou infantil" descreve a mortalidade por desenvolvimento, o que inclui aborto espontâneo, morte fetal e morte infantil (incluindo morte neonatal).• "Comprometimento funcional" descreve a toxicidade funcional, que inclui desfechos como surdez, endocrinopatia, efeitos no desenvolvimento neurológico e comprometimento da reprodução.• "Alterações de crescimento" descreve desfechos como restrição de crescimento, crescimento excessivo e maturações atrasadas e antecipadas.• Considerações clínicas<ul style="list-style-type: none">• Risco materno e/ou embrionário/fetal associado à doença;• Ajustes de dose durante a gravidez e no período pós-parto;• Reações maternas adversas;• Reações fetais/neonatais adversas;• Trabalho de parto ou parto em si• Dados<ul style="list-style-type: none">• Dados humanos• Dados de animais


































FDA = Food and Drug Administration dos EUA.

teratogenicidade dos medicamentos se baseiam, principalmente, em modelos animais, análises retrospectivas, conselhos consultivos ou relatos de casos, sendo, em geral, limitados e insuficientes. Apenas uma minoria de medicamentos já foi associada a malformação ou morte fetal significativas, porém, as implicações médico-legais são tão grandes que os fabricantes não se comprometerão prontamente com a segurança de seus medicamentos durante a gravidez (37). O período de administração do medicamento também é crítico para o desenvolvimento da teratogenicidade e, como a organogênese ocorre durante o primeiro trimestre, esse é o período mais vulnerável. No entanto, alguns medicamentos exercem efeitos sobre o feto em um momento mais tarde da gravidez, como os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA). Medicamentos com potencial teratogênico conhecido, como captopril ou bosentana, devem ser evitados, sendo substituídos por alternativas mais seguras, mas o uso de outros medicamentos durante a gravidez pode ser mais flexível.

ABORDAGEM GERAL DE MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES NA GRAVIDEZ E ALEITAMENTO MATERNO

Os princípios básicos do uso de medicamentos na gravidez e lactação são determinar os seguintes pontos sobre o medicamento: necessidade, urgência, período durante a gestação e efeito adverso sobre o feto. Como a maioria dos medicamentos é transferida para o

ILUSTRAÇÃO CENTRAL Medicamentos cardiovasculares na gravidez**Arritmias**





































Adenosina			
Metoprolol/propranolol			
Digoxina			
Lidocaína			
Verapamil			
Diltiazem			
Procainamida			
Sotalol			
Flecainida			
Propafenona			
Amiodarona #			

pode ser usada caso outras terapias falhem













Hipertensão

Labetalol			
Nifedipina			
Alfametildopa (oral)			
Hidralazina			
Nitroglicerina			
Nitroprussiato			
Dinitrato de isossorbida			
Amlodipina			
Furosemida			
Hidroclorotiazida			
Clonidina			









Insuficiência cardíaca

Metoprolol			
Carvedilol			
Furosemida			
Bumetanida			
Dopamina			
Dobutamina			
Noradrenalina			
Hidralazina			
Nitroglicerina			
Dinitrato de isossorbida			
Torseimida			
Metolazona			






















Hipertensão pulmonar

Iloprostá			
Epoprostenol			
Sildenafil			
Treprostínil			

**Anticoagulantes/Antiplaquetários/
Trombolíticos**









<i>Anticoagulantes</i>			
Varfarina			
Heparina não fracionada			
Enoxaparina			
Fondaparinux			
Argatrobana			
Bivalirudina			
<i>Antiplaquetários</i>			
Aspirina (dose baixa)			
Clopidogrel			
Prasugrel			
Ticagrelor			
<i>Trombolítico</i>			
Alteplase			
Estreptoquinase			

Contraindicados na gravidez

Atenolol			
Classe ECA-I ##			
Classe BRA			
Antagonistas da aldosterona			
Classe estatina			
ACODs			
ERAs (e.g. bosentan)			

captopril, benazepril e enalapril são considerados seguros durante a lactação.

*Designação variável de acordo com o medicamento específico.

			
Seguro na gravidez	Categoria da FDA	Seguro na lactação	Usado também para tratamento fetal
	Considerado seguro		
	Dados limitados/deve ser usado com precaução		
	Contraindicado		
	Dados conflitantes/desconhecido		

Halpern, D.G. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(4):457-76.

Antigas categorias ABCDX da Food and Drug Administration: A) nenhum risco ao feto demonstrado com base em estudos humanos bem controlados; B) nenhum risco ao feto demonstrado com base em estudos em animais; C) estudos em animais demonstraram efeitos fetais adversos; nenhum estudo em humanos; benefícios potenciais podem justificar o uso do medicamento; D) risco fetal humano demonstrado; benefícios potenciais podem justificar o uso do medicamento; e X) alto risco de anormalidades fetais humanas demonstrado, superando o benefício potencial; N) não classificado. ACODs = anticoagulantes orais diretos; ARE = antagonistas dos receptores da endotelina; BRA = bloqueador do receptor de angiotensina; ECA = enzima convertora de angiotensina; INA = inalado; IV = intravenosa; VO = por via oral.

leite, também é preciso analisar os efeitos nos recém-nascidos. Deve ser usada a menor dose efetiva. A mulher deve ser aconselhada sobre os riscos e benefícios do medicamento, além de receber dados atualizados, reconhecendo as limitações do medicamento. Bancos de dados e instruções dos fabricantes presentes na Internet e que contêm informações sobre prescrições são úteis para obter as informações mais atualizadas. Especialistas em medicina fetal materna devem ser consultados para auxiliar no manejo do medicamento durante a gravidez, além de um pediatra após o parto e durante a lactação. No caso de uma parada cardiorrespiratória, devem ser seguidos os protocolos padrão do suporte vital cardíaco avançado (SVCA), incluindo o uso de medicamentos e desfibrilação (38).

MEDICAMENTOS ESPECÍFICOS

A Ilustração Central e a Tabela 2 resumem alguns dos medicamentos para DCV mais comuns usados durante a gravidez, possíveis eventos adversos, a antiga categoria da FDA e a compatibilidade do medicamento com a amamentação.

MEDICAMENTOS ANTIARRÍTMICOS

As arritmias cardíacas maternas podem aumentar durante a gravidez, seja por de novo ou devido a alterações fisiológicas da gravidez. O aumento da dilatação das câmaras cardíacas e os efeitos da progesterona são considerados os mecanismos primários que promovem a arritmia (39). As arritmias mais comuns são contrações atriais e ventriculares prematuras e taquicardia supraventricular (TSV), enquanto a fibrilação atrial (FA) está aumentando em prevalência à idade e em pacientes com cardiopatia congênita. As arritmias ventriculares são muito mais raras (40). O aparecimento novo de arritmias em uma gestante com um coração estruturalmente normal deve levar à investigação de condições subjacentes, como doença da tireoide ou embolia pulmonar. As bradiarritmias são raras e podem estar relacionadas à compressão uterina, aumento do tônus vagal ou doença cardíaca estrutural, necessitando raramente de estimulação (41). Como os medicamentos antiarrítmicos (MAAs) são usados na gravidez para as condições materna e fetal, seus mecanismos e perfis de efeitos adversos devem ser toleráveis tanto para a mãe quanto para o feto. Os MAAs devem ser evitados, se possível, durante o primeiro trimestre, e o início de uso do medicamento deve ser tentado na dose mais baixa, com o envolvimento de um eletrofisiologista especializado no controle de arritmias na gravidez. Assim como ocorre com as pacientes não gestantes, a arritmia instável hemodinamicamente deve ser tratada

com cardioversão elétrica ou desfibrilação, que são geralmente seguras para o feto. O uso de desfibriladores cardioversores implantáveis não está associado a um aumento significativo nos desfechos fetais adversos ou complicações maternas (42).

ARRITMIAS ATRIAIS. Raramente as contrações prematuras atriais e ventriculares sintomáticas requerem tratamento, embora betabloqueadores possam ser utilizados. A TSV é a arritmia sustentada mais comum na gestação, com a taquicardia de reentrada no nó atrioventricular sendo o mecanismo mais comum em um coração estruturalmente normal (43). O tratamento da TSV inclui manobras vagais, seguidas por adenosina, betabloqueadores (preferencialmente um bloqueador seletivo beta 1, como metoprolol) e verapamil como terapia de terceira linha. A terapia supressiva para TSV na ausência de pré-excitação pode incluir betabloqueadores isolados ou em combinação com digoxina ou verapamil oral. Sotalol ou flecainida podem ser cogitados em mulheres sem anomalias cardíacas estruturais. Flecainida ou propafenona são recomendadas para a prevenção de TSV em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) (1). A amiodarona quase nunca é usada devido ao alto risco de complicações na tireoide e no desenvolvimento neurológico do feto (ver posteriormente no texto). A ablação por cateter com radiação de baixa dose é um raro último recurso do paciente significativamente sintomático.

FA ou *flutter* atrial é observado em mulheres com doença cardíaca estrutural (por exemplo, congênita, valvar, cardiomiopatia) com altas recorrências durante a gravidez. Para o controle da frequência, os betabloqueadores, o verapamil e a digoxina são terapias de primeira linha; e, para o controle do ritmo, podem ser cogitados o sotalol, a flecainida ou a propafenona. A FA no cenário de pré-excitação se manifesta como uma taquicardia de complexo amplo e é tratada com procainamida por via endovenosa. O verapamil e a digoxina podem promover a condução por vias acessórias e devem ser evitados em mulheres com pré-excitação. A anticoagulação deve ser cogitada em gestantes com FA/*flutter* atrial, especialmente com anomalias estruturais (por exemplo, estenose da valva mitral reumática); no entanto, a estratificação de risco durante a gravidez é controversa, e algumas fontes recomendam usar a mesma estratificação de risco que pacientes não gestantes (1).

A adenosina é um nucleosídeo com uma meia-vida de segundos que tem sido usada com segurança no tratamento da TSV materna, taquicardia atrial e taquicardia reentrante atrioventricular ortodrômica na WPW. Ela tem sido usada raramente para diferenciar entre TSV e TV. A adenosina geralmente é considerada segura na gravidez, embora tenha sido descrita bradicardia fetal

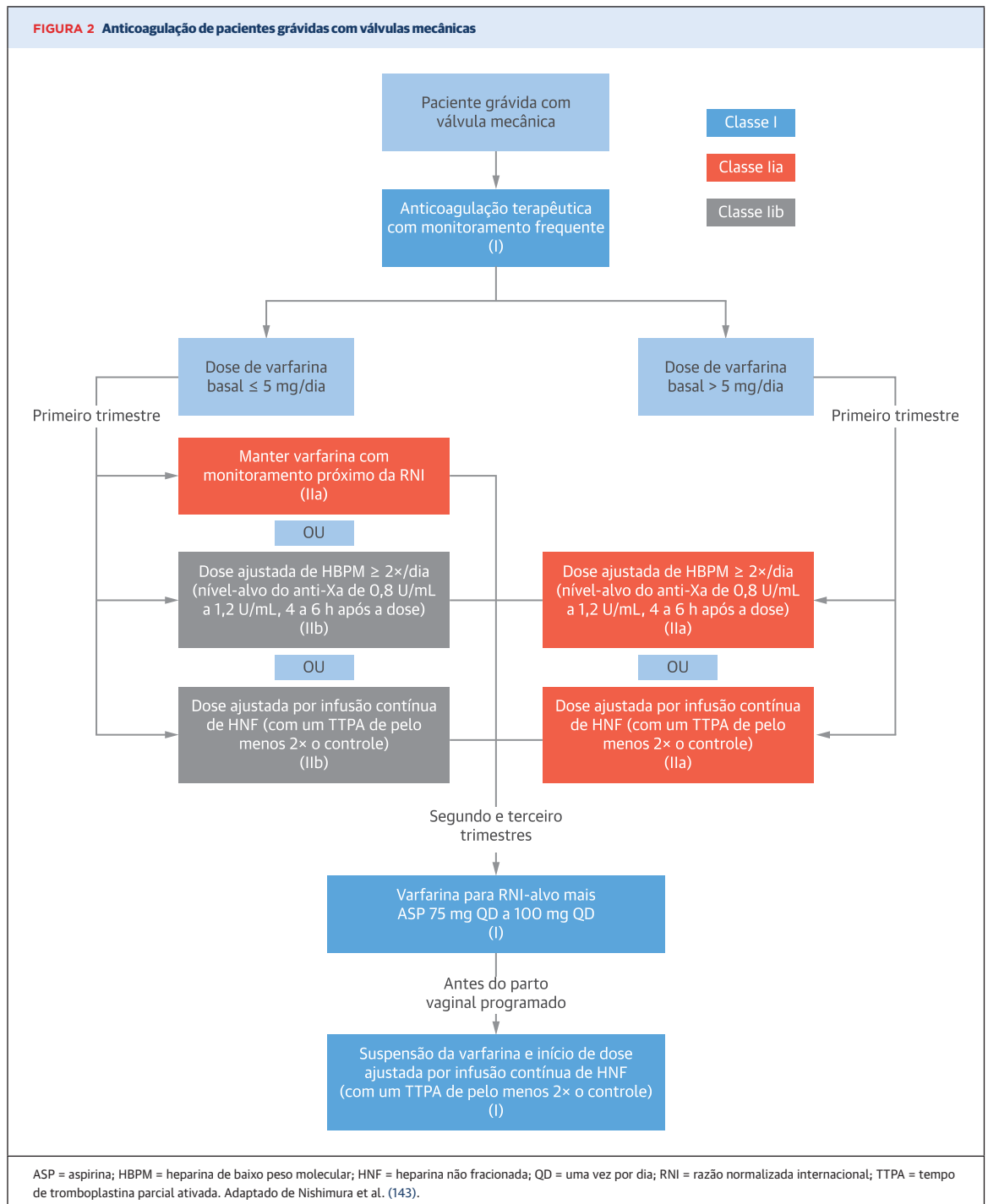
TABELA 2 Medicamentos usados na gravidez para DCV

Nome do medicamento	Antiga categoria da FDA*	Efeitos adversos e outros comentários	Transferência placentária	Transferência para leite materno
Adenosina	C	Dispneia, bradicardia. Substância endógena com meia-vida curta; pode exigir doses maiores na gravidez.	Não.	Desconhecida, endógeno ao leite materno.
Amiodarona	D	Bócio congênito, distúrbios da tireoide (hipotireoidismo), prolongamento do QT, anomalias do desenvolvimento neurológico e nascimento prematuro. Use somente após outros antiarrítmicos terem falhado, meia-vida prolongada, efeitos sobre o feto não relacionados à duração do uso ou da dose.	Sim.	Sim. Devido à meia-vida prolongada, o fabricante recomenda a interrupção da amamentação caso o uso de medicamentos seja necessário.
Inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina, inibidores do receptor da angiotensina-neprililina, inibidores diretos da renina	X	Oligodrâmnios, RCIU, diminuição da função renal fetal, hipoplasia pulmonar e malformações do esqueleto. Contraindicado na gravidez.	Sim.	Sim. Captopril, benazepril e enalapril podem ser cogitados no período pós-parto com um seguimento rigoroso do peso da criança no início. Os fabricantes não recomendam o uso de outros agentes durante a lactação.
Betabloqueadores Labetalol Atenolol Metoprolol Carvedilol	C (atenolol D)	Bradicardia, hipoglicemia, redução do peso ao nascer. Labetalol usado para HT (primeira linha), requer mudanças de dose com IG e peso magro. Atenolol associado a RCIU significativo.	Sim.	Sim. Labetalol - seguro (relato de bradicardia assintomática e fenômeno de Raynaud). Metoprolol - aceitável, sem efeitos adversos relatados em um pequeno estudo. Carvedilol - desconhecido.
Bloqueadores dos canais de cálcio Nifedipina Verapamil Diltiazem Amlodipina	C	Pré-maturidade, RCIU, bradicardia fetal em alguns BCC, suspeita de convulsões neonatais se usado no terceiro trimestre. Nifedipina usada como HT (primeira linha) e tocolíse (pode gerar hipotensão materna e hipoxemia fetal quando usada com magnésio). O verapamil, juntamente com os betabloqueadores, é o preferido para a TSV paroxística em comparação ao diltiazem. O diltiazem está associado a efeitos fetais adversos em estudos com animais. A amlodipina é provavelmente segura para a hipertensão.	Sim (não para diltiazem).	Sim. Exposição mínima. A nifedipina é considerada segura, mas há poucos dados sobre verapamil e diltiazem.
Resina de colestiramina/colestipol	C	Pode reduzir as vitaminas lipossolúveis.	Desconhecida.	Não. Pode ser usado durante a lactação, mas pode interferir nos níveis de vitamina materna.
Clonidina	C	Pode exigir o encurtamento dos intervalos de dosagem; pode ser usado em uma preparação transdérmica para pacientes sem tolerância a medicamentos orais.	Sim.	Sim.
Digoxina	C	Baixo peso ao nascer. Usada como primeira linha para TSV sintomática com a menor dose efetiva; os níveis séricos não são confiáveis durante a gravidez. Usada como MAA fetal.	Sim.	Sim. Exposição mínima.
Disopiramida	C	Contração uterina, descolamento prematuro da placenta, QT prolongado.	Sim.	Sim.
Agentes diuréticos Agentes diuréticos de alça (por exemplo, furosemida) Tiazidas (por exemplo, HCTZ, metolazona) Espironolactona/eplerenona	C (eplerenona B)	Oligodramnia, anomalias eletrolíticas fetais. A furosemida, comumente usada para edema e IC, pode estar associada ao aumento de peso ao nascer. Dados limitados sobre a torsemida e a bumetanida. HCTZ usada para hipertensão se usada antes da gravidez, não recomendada para propósitos diuréticos de rotina. Pode estar associada a icterícia fetal/neonatal, trombocitopenia e diátese e hiponatremia hemorrágica materna. A espironolactona tem efeito antiandrogênico (feminização) durante o primeiro trimestre. A eplerenona teve efeitos adversos em estudos de reprodução animal.	Sim.	Sim. Diuréticos podem suprimir a lactação. Tanto a furosemida como a HCTZ são aceitáveis, mas requerem seguimento do lactente. Dados limitados sobre outros diuréticos. A espironolactona e a eplerenona não são recomendadas para a lactação.
Dopamina	C	Os medicamentos de reanimação cardíaca são usados de modo semelhante ao estado não gestacional. Pode ter efeito vasoativo sobre o feto, estudos de reprodução animal mostraram efeitos adversos.	Desconhecida.	Desconhecida.
Dobutamina	B	Os medicamentos de reanimação cardíaca são usados de modo semelhante ao estado não gestacional. Não deve ser usada em testes de estresse durante a gravidez.	Desconhecida.	Desconhecida.
Antagonistas dos receptores da endotelina (bosentana, ambrisentana, macitentan)	X	Associados a defeitos congênitos, incluindo malformações mandibulares e cardiopatias.	Desconhecida.	Dados limitados.
Epinefrina	C	Os medicamentos de reanimação cardíaca são usados de modo semelhante ao estado não gestacional. Pode causar vasoconstrição uterina e hipóxia fetal. Também usada para anafilaxia e asma grave.	Sim.	Desconhecida.
Ezetimiba		Associada a efeito fetal adverso em estudos com animais. Não recomendado.	Desconhecida.	Desconhecida.
Fenofibrato	C	Dados limitados. Não recomendado.	Sim.	Desconhecida.
Flecainida	C	Distúrbios visuais maternos, nefrite intersticial aguda, colestase obstétrica, bradicardia fetal. Usado para AAD materna e fetal.	Sim.	Sim.
Fondaparinux	B	Usado em alergias à heparina e trombocitopenia induzida por heparina.	Sim.	Desconhecida.

TABELA 2 Continua

Nome do medicamento	Antiga categoria da FDA*	Efeitos adversos e outros comentários	Transferência placentária	Transferência para leite materno
Genfibrozila	C	Associada a efeito fetal adverso em estudos com animais. Não recomendado.	Sim.	Desconhecida.
Heparinas HNF HBPM—enoxaparina	C—HNF B—enoxaparina	Monitoramento metucioso necessário à anticoagulação em mulheres com válvulas mecânicas. Trombocitopenia induzida por heparina (heparina > HBPM), osteoporose.	Não.	Desconhecida.
Hidralazina	C	Síndrome semelhante ao lúpus, taquicardia reflexa, trombocitopenia fetal. Usado para HT e IC.	Sim.	Sim.
Ibutilida	—	Dados limitados.	Desconhecida.	Desconhecida.
Iloprostá	C	Dados limitados.	Desconhecida.	Desconhecida.
Dinitrato de isossorbida	B	Estudos de reprodução animal apresentaram efeitos adversos.	Desconhecida.	Desconhecida.
Ivabradina	—	Estudos de reprodução animal apresentaram efeitos adversos.	Sim (em ratos).	Desconhecida.
Levosimendana	—	Vasodilatador para o manejo da IC (especialmente no contexto da CPPM), não disponível nos Estados Unidos.	Desconhecida.	Desconhecida.
Lidocaína	B	Depressão do SNC, efeitos do tônus cardíaco e vascular. Dados limitados ao uso em arritmias ventriculares, mas podem ser levados em consideração.	Sim.	Sim.
Metildopa	B/C (injetável)	Usado para HT (primeira linha). 1% de toxicidade hepática.	Sim.	Sim.
Mexiletina	C	Usada para arritmia ventricular. Dados limitados, mas provavelmente seguros.	Sim.	Sim.
Milrinona	C	Os medicamentos de reanimação cardíaca são usados de modo semelhante ao estado não gestacional. Reabsorção aumentada durante a gravidez relatada.	Desconhecida.	Desconhecida.
Nitroglicerina	C	Usada para IC, HT e relaxamento uterino.	Desconhecida.	Desconhecida.
Nitroprussiato	C	Toxicidade do cianeto e do tiocianato no feto.	Sim.	Sim (metabólitos).
Noradrenalina	C	Os medicamentos de reanimação cardíaca são usados de modo semelhante ao estado não gestacional.	Sim.	Desconhecida.
PDE-5i (sildenafil, tadalafila)	B	Dados limitados.	Desconhecida.	Sim.
Inibidores da agregação plaquetária Aspirina Clopidogrel Prasugrel Ticagrelor	N - aspirina B - clopidogrel C - ticagrelor - prasugrel	A aspirina está associada à RCIU, ao sangramento fetal e à acidose neonatal. A alta dose de aspirina está associada ao fechamento prematuro da PCA. Outros antiplaquetários não foram bem estudados.	Sim (aspirina). Desconhecido - clopidogrel, ticagrelor, prasugrel.	Aspirina: transfere, mas pode ser segura em doses baixas (o fabricante não recomenda o uso). Clopidogrel: desconhecido. Prasugrel e ticagrelor: transferidos em estudos com ratos.
Procainamida	C	Síndrome semelhante ao lúpus, QT prolongado.	Sim.	Sim.
Propafenona	C	Dados limitados. Provavelmente seguro	Sim.	Sim.
Quinidina	C	Trombocitopenia fetal, QT prolongado.	Sim.	Sim.
Sotalol	B	Maior risco para TdP (QT prolongado), bradicardia fetal, hipoglicemia, redução de peso ao nascer. Cada vez mais usado para flutter atrial fetal.	Sim.	Sim.
Estatinas	X	Dados limitados, anomalias congênitas.	Sim.	Desconhecida.
Trombolíticos Alteplase Estreptoquinase	C	Contraindicação relativa na gravidez e no periparto. Não deve ser suspenso em um evento com risco à vida. Efeitos adversos em estudos em animais com alteplase. Aumento do risco de hemorragia (principalmente genital), perda fetal (6%), parto prematuro (6%).	Mínimo.	Desconhecida.
Treprostínil	B	Dados limitados, efeitos adversos demonstrados em estudos com animais.	Desconhecida.	Desconhecida.
Varfarina	X	Cruza a placenta; risco de embriopatia no primeiro trimestre (hipoplasia nasal e de membros, epífises pontilhadas); anomalias do SNC; e hemorragia durante a gravidez. O risco de embriopatia diminui com dose diária ≤ 5 mg. A indicação principal são as válvulas mecânicas.	Sim.	Transferência mínima, se houver. Monitor de contusões do lactente.

*Categorias: A) nenhum risco ao feto demonstrado com base em estudos humanos bem controlados; B) nenhum risco ao feto demonstrado com base em estudos em animais; C) estudos em animais demonstraram efeitos fetais adversos; nenhum estudo em humanos; benefícios potenciais podem justificar o uso do medicamento; D) risco fetal humano demonstrado; benefícios potenciais podem justificar o uso do medicamento; e X) alto risco de anomalias fetais humanas demonstrado, superando o benefício potencial; N) não classificado.
CMH = cardiomiopatia hipertrofica; FDA = Food and Drug Administration; HBPM = heparina de baixo peso molecular; HCTZ = hidroclorotiazida; HNF = heparina não fracionada; HT = hipertensão; IC = insuficiência cardíaca; IG = idade gestacional; MAA = medicamento antiarrítmico; PCA = persistência do canal arterial; PDE-5i = inibidor da fosfodiesterase 5; RCIU = restrição de crescimento intrauterino; SNC = sistema nervoso central; SVCA = suporte avançado de vida cardíaca; TdP = *torsades de pointes*; TSV = taquicardia supraventricular.



(44, 45). Os efeitos adversos incluem bradiarritmia, dispneia, dor torácica e rubor.

Os betabloqueadores são os medicamentos mais usados na gravidez e têm sido estudados de maneira mais extensa que outros MAAs devido ao seu papel no tratamento da hipertensão, doença valvar, insuficiência

cardíaca, arritmias atriais e ventriculares e síndrome do QT longo (1, 39). Vários estudos retrospectivos extensos abordaram a questão dos eventos e anomalias fetais adversos resultantes da exposição a betabloqueadores. Em um estudo retrospectivo com 379.238 gestações em que 1,3% dos pacientes foram expostos

a betabloqueadores, não houve aumento significativo de anomalias cardíacas congênitas após o ajuste para fatores maternos (46). Um registro europeu de anomalias congênitas descobriu que havia um risco aumentado de displasia renal multicêntrica neonatal com betabloqueadores em comparação a controles, mas eles não encontraram aumento de hipospádia, defeitos do tubo neural, cardiopatias ou fissuras orais (47), que tinham sido identificados em estudos anteriores (48, 49). Em comparação aos controles, neonatos expostos a betabloqueadores apresentaram significativamente mais bradicardia (razão de chance: 1,29; IC95%: 1,07 a 1,55) e hipoglicemia (razão de chance: 1,68; IC95%: 1,50-1,89), mesmo após ajuste multivariado em um banco de dados Medicaid com 2.292.116 gestações. Foi o labetalol, e não o metoprolol ou o atenolol, o mais associado a esses efeitos (50). Há também estudos mostrando que os lactentes eram pequenos para a idade gestacional se expostos a betabloqueadores (51, 52). Além disso, observou-se um aumento do risco de parto prematuro, com resultados semelhantes em todos os betabloqueadores estudados (51).

O atenolol é um medicamento hidrofílico com eliminação renal e é classificado com a categoria D da FDA. As diretrizes da ESC não recomendam seu uso para arritmia na gravidez (1) devido ao risco de restrição do crescimento fetal (53, 54). Há também um relato de caso vinculando a exposição ao atenolol no pré-natal à fibromatose retroperitoneal em um lactente (55).

Geralmente, o propranolol é considerado seguro na gravidez, no entanto, em um pequeno estudo de 12 gestações, metade dos neonatos apresentou retardo no crescimento intrauterino. Também houve casos isolados de hipoglicemia, policitemia e hiperbilirrubinemia (56).

O metoprolol é bem tolerado e usado para TSV materna e arritmias ventriculares. A depuração durante a gestação média e tardia é maior (57); no entanto, em um estudo com oito mulheres no terceiro trimestre, os autores descobriram que houve quatro vezes o efeito da frequência cardíaca e duas vezes o efeito da pressão arterial sistólica para uma determinada concentração plasmática durante a gravidez quando comparada ao pós-parto, sugerindo aumento da sensibilidade ao metoprolol durante a gravidez (58). O labetalol é discutido posteriormente neste texto.

BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO. Em 2011, um estudo de Davis et al. (59) encontrou um risco aumentado de convulsões neonatais em lactentes expostos a bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) em comparação a lactentes não expostos, principalmente no terceiro trimestre, com suspeita de relação à hipocalcemia. No entanto, estudos posteriores em larga escala não reproduziram esse achado (60, 61).

O verapamil pode ser usado para tratamento de curto e longo prazo da TSV materna e da TV fascicular (1, 62). O verapamil não foi associado a efeitos fetais adversos, mas tem sido associado à hipotensão materna (63, 64). O verapamil é submetido a um extenso metabolismo de primeira passagem, com apenas 22% dele atingindo a circulação inalterada em indivíduos normais (65, 66). Existe um único relato de caso de cardiomiopatia hipertrófica congênita ocorrendo com a exposição ao verapamil, a qual também foi demonstrada em ratos (67).

O diltiazem é usado tanto para arritmias maternas como para promover a tocolise no trabalho de parto de prematuros (68), podendo diminuir a proteinúria (69). Em estudos com animais, o diltiazem pode resultar em diminuição do peso fetal e anomalias no esqueleto (70). Os níveis de diltiazem no leite materno seguem de perto a concentração sérica materna e podem atingir aproximadamente o mesmo nível máximo do soro (65, 71). A nifedipina é discutida posteriormente neste texto.

A digoxina tem um longo histórico de uso bem tolerado para TSV materna e fetal. A farmacocinética é complexa, com a fisiologia da gravidez resultando em alterações na biodisponibilidade e depuração normais (72). Em um estudo com 10 gestantes que receberam metildigoxina, houve um aumento significativo na depuração de medicamentos em gestantes em comparação a não gestantes (183 mL/min vs. 140 mL/min; $p < 0,001$) (73). Em um grupo no qual a digoxina foi usada como substrato modelo para estudar a atividade de transporte da glicoproteína-P, 14 participantes grávidas com aproximadamente 30 semanas foram usadas como seus próprios controles no período pós-parto. Os autores descobriram que as mulheres no terceiro trimestre apresentavam aumento na fração não ligada de digoxina e aumento da depuração renal (61%) da digoxina em comparação ao período pós-parto (74). O efeito líquido comum desses dois processos opostos é o efeito de medicamento reduzido da digoxina durante a gravidez.

O ensaio para medir a digoxina pode ser comprometido em gestantes, as quais apresentam fragmentos circulantes semelhantes à digoxina que podem elevar os níveis falsamente (75). Níveis mais altos de digoxina em gestantes não devem, no entanto, excluir a toxicidade quando o nível estiver normal. Os médicos devem procurar sinais clínicos de toxicidade por digoxina em qualquer nível, como arritmia (76) e vômitos. Embora exista um relato de toxicidade por digoxina intrauterina após overdose materna, na verdade, o recém-nascido tolera bem doses mais altas de digoxina quando sua dose de exposição é ajustada para a área de superfície corporal (77).

A flecainida é usada principalmente na gravidez para TVS materna e fetal, TV sustentada idiopática

materna e manejo de TVS em longo prazo (1). A flecainida também tem sido usada em cardiomiopatia ventricular direita (VD) arritmogênica grave e em casos de TV polimórfica sustentada, ambos com bons desfechos neonatais (78, 79). A flecainida está sendo cada vez mais reconhecida como uma opção eficaz para o tratamento da TSV fetal (80, 81). A flecainida para TSV fetal foi descrita pela primeira vez em 1988 por Wren et al. (82), quando um feto hidrópico foi convertido com flecainida endovenosa após a digoxina ter falhado. Os casos iniciais subsequentes usaram flecainida oral após a falha da digoxina ou como terapia inicial (83). Vários estudos mostram desfechos fetais melhores com flecainida em comparação à digoxina ou em terapia combinada com digoxina para TSV fetal, especialmente em hidropsia com 3 dias como o tempo mediano para o ritmo sinusal normal e uma tendência à redução da mortalidade (84, 85). Os eventos adversos observados nos ensaios e relatos sobre flecainida incluem perturbação visual materna, prolongamento do intervalo QT materno corrigido para frequência cardíaca (QTc), intervalos QT neonatais prolongados e insuficiência cardíaca em níveis tóxicos, colestase da gravidez e diminuição da variabilidade da frequência cardíaca fetal.

Pouco se sabe sobre a segurança da propafenona em gestantes, além de isso não ter sido estudado durante a organogênese (86). A propafenona foi usada sem efeitos prejudiciais ao feto em casos de displasia arritmogênica do VD (87), WPW (88) e contrações ventriculares prematuras relacionadas à estrutura (89).

Arritmias ventriculares na gravidez. A TV ou a fibrilação que surge durante a gravidez sugere anomalias estruturais cardíacas subjacentes. O desenvolvimento de novas TV em um coração normal no final da gestação deve levar a uma investigação de cardiomiopatia periparto (CPPM). Pacientes instáveis devem ser submetidos a cardioversão elétrica. Mulheres hemodinamicamente estáveis podem ser tratadas com cardioversão elétrica ou com lidocaína ou betabloqueadores. As diretrizes da ESC também recomendam o uso de procainamida, flecainida e sotalol (1). A amiodarona deve ser usada caso todas as outras medidas falhem. Os betabloqueadores são o principal tratamento para a terapia supressiva de TV.

A lidocaína tem sido mais estudada como anestésico do que como agente antiarrítmico, e os dados farmacocinéticos disponíveis que são provenientes de estudos sobre seu uso como anestésico sugerem que o agente é seguro. De 60% a 70% da lidocaína são ligadas às proteínas, entrando rapidamente na circulação materna e atravessando a placenta mesmo após a administração epidural (65). Existem dois casos publicados de lidocaína sendo usados para arritmia ventricular durante o trabalho de parto e o parto em si, mesmo através do

cateter epidural (90, 91). A depressão do SNC pode ser um efeito adverso em doses elevadas.

A mexiletina é um oral lipossolúvel e tem dados limitados na gravidez, mas parece segura (92).

A quinidina, usada historicamente para o tratamento da malária, tem sido usada para tratar taquiarritmias atriais e ventriculares maternas desde o início do século XX. Ela também tem sido usada com o isoproterenol para tratar uma gestante com síndrome de Brugada e TV recorrente (93). Os efeitos adversos incluem o aumento do possível dano ao nervo craniano VIII do feto, contrações uterinas, trombocitopenia neonatal e prolongamento do intervalo QT (1).

A procainamida é mais comumente usada na era moderna do que a quinidina para o manejo em longo prazo da TSV ou para a conversão em curto prazo de TV monomórfica hemodinamicamente estável e ocasionalmente para TSV fetal (94). Está associada à síndrome materna semelhante ao lúpus e ao prolongamento do intervalo QT.

A amiodarona deve ser usada apenas para TVS materna como agente de última linha se outros agentes falharem (1). A amiodarona é um medicamento altamente lipofílico que se acumula no músculo liso esquelético e no tecido adiposo (95). Sua meia-vida dura de semanas a meses. Amiodarona, seu metabólito desetilamiodarona e iodo são todos capazes de transferência transplacentária. Deve haver grande cautela no uso da amiodarona, cujos efeitos adversos sobre o feto parecem não estar relacionados à duração ou à dose total do tratamento (96). Os efeitos colaterais mais preocupantes são a disfunção tireoidiana, especialmente o hipotireoidismo neonatal e as anomalias do neurodesenvolvimento. Não se sabe se os efeitos tóxicos vêm diretamente do medicamento em si ou da indução de disfunção tireoidiana. O tecido tireoidiano neonatal pode não ser capaz escapar do efeito Wolff-Chaikoff (em que o aumento de iodo suprime a produção do hormônio tireoidiano) tal qual o tecido adulto consegue, portanto, os fetos podem ser mais suscetíveis aos efeitos adversos da carga de iodo da amiodarona (97). Geralmente, o hipotireoidismo neonatal é transitório, com incidência relatada em 17% a 25% nas mães que receberam amiodarona (96, 97, 98, 99). O hipertireoidismo é menos comum, mas também é registrado no feto, e a tireotoxicose pode aparecer mais em países com deficiência de iodo (97).

Embora o hipotireoidismo neonatal seja frequentemente transitório e, geralmente, não resulte em bócio, ainda pode haver efeitos adversos duradouros no neurodesenvolvimento. Há casos com hipotireoidismo fetal, mas desfechos normais de neurodesenvolvimento (99, 100), tireoide normal com neurodesenvolvimento anormal (97, 101), além de casos com ocorrência de ambos (96). Os efeitos não estão ligados ao trimestre

quando administrados, e há vários casos de desfechos neonatais normais, mesmo quando a amiodarona foi iniciada antes da gravidez (102, 103). Outros efeitos adversos a serem observados incluem bradicardia e prolongamento do intervalo QT em lactentes.

O sotalol é um MAA com um dos maiores riscos de *torsades de pointes* devido ao prolongamento do intervalo QT. Seu uso na gravidez ocorre principalmente no manejo de arritmias fetais, recomendado principalmente para *flutter* atrial e TV (104). O QTc materno deve ser monitorado de perto quando o sotalol for usado.

MEDICAMENTOS USADOS PARA TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

HIPERTENSÃO. A hipertensão traz complicações a 5% a 10% das gestações e está associada a complicações obstétricas e fetais, bem como ao aumento do risco futuro de doença cardiovascular (1, 105). Os principais distúrbios hipertensivos da gravidez incluem hipertensão pré-existente ou crônica (hipertensão diagnosticada antes de 20 semanas de gestação), hipertensão gestacional (diagnosticada após 20 semanas de gestação), hipertensão pré-existente com hipertensão gestacional sobreposta com proteinúria e pré-eclâmpsia. A hipertensão durante a gravidez é definida como pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg em duas leituras separadas; a hipertensão grave é definida como $\geq 160/110$. As diretrizes variam em relação às metas de pressão arterial-alvo de cada grupo de tratamento. A ESC recomenda o tratamento medicamentoso em todas as gestantes com valores acima de 150/90 mmHg, além de $\geq 140/90$ nas mulheres com hipertensão gestacional, hipertensão pré-existente com hipertensão gestacional sobreposta ou hipertensão com dano ou sintomas do órgão subclínico. O American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomenda a terapia para hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia sem danos ao órgão-alvo para valores superiores a 160/105 mmHg. Para gestantes com hipertensão crônica em terapia, o ACOG recomenda um intervalo de meta de 120 a 160 mmHg para sistólica e 80 a 105 mmHg para diastólica com controle mais rigoroso em um cenário com dano ao órgão-alvo (106, 107). Infelizmente, o uso de agentes anti-hipertensivos na gravidez não demonstrou reduzir o risco de pré-eclâmpsia (108), nem um controle mais rigoroso (pressão diastólica < 85 mmHg) demonstrou reduzir complicações obstétricas ou fetais (109, 110). Importa ressaltar que a placenta não autorregula o fluxo sanguíneo e, portanto, a hipotensão materna aguda secundária ao tratamento anti-hipertensivo pode causar sofrimento fetal que

se manifesta inicialmente com desacelerações da frequência cardíaca fetal (111).

Os agentes anti-hipertensivos de primeira linha para hipertensão crônica e gestacional incluem labetalol, nifedipina e metildopa orais (1). A segunda linha pode incluir outros betabloqueadores (excluindo atenolol) e outros BCC (112). As terapias podem precisar de uma redução na dose no segundo trimestre devido a uma diminuição fisiológica de 5 a 10 mmHg nos valores médios da pressão arterial. Os inibidores da ECA, os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), os inibidores diretos da renina, o inibidor do receptor de angiotensina-nepirilina (ARNi), a espironolactona e a eplerenona são contraindicados na gravidez e são discutidos posteriormente neste texto. Mulheres com hipertensão crônica podem manter o uso de seus medicamentos antes da gravidez, a menos que sejam contraindicados. É preciso ter precaução com o uso em longo prazo de agentes diuréticos na gravidez devido a preocupações com a diminuição da perfusão placentária, especialmente no contexto de pré-eclâmpsia.

A terapia para emergências hipertensivas (> 160 a $180/110$ mmHg) inclui terapias endovenosas, como labetalol ou hidralazina e nifedipina orais ou alfametildopa (AMD) (1, 110). Nas diretrizes atualizadas da ESC, a hidralazina não é mais o medicamento de escolha devido ao seu perfil de efeitos adversos (ver posteriormente no texto). A nitroglicerina é recomendada para hipertensão com congestão pulmonar e pré-eclâmpsia. O nitroprussiato de sódio só deve ser usado em casos refratários de hipertensão devido ao potencial de toxicidade por cianeto.

O labetalol é um bloqueador não seletivo dos receptores beta-1 e beta-2 usado como primeira linha para a hipertensão aguda e crônica na gravidez. Pode ser necessário o ajuste da dose ao longo da gravidez devido ao aumento da depuração, levando a uma meia-vida mais curta (110). Em um estudo com 57 gestantes que receberam labetalol por via oral para hipertensão, aquelas na semana 12 tiveram 1,4 vezes a depuração de indivíduos em pós-parto e, na semana 40, tiveram 1,6 vezes a depuração de indivíduos em pós-parto (113). Os efeitos fetais documentados incluem hipoglicemia, bradicardia, hipotensão e depressão respiratória, bem como RCIU. No entanto, o labetalol é considerado seguro, sem perfil de malformações fetais, e tem dados de desfechos semelhantes aos da nifedipina e da AMD (106).

A nifedipina é outro medicamento seguro de primeira linha usado tanto para o controle da pressão arterial quanto para a tocólise (114). Podem ser necessários intervalos de dosagem mais curtos ou doses mais elevadas devido ao metabolismo hepático acelerado durante a gravidez por meio da CYP3A4. Não foi observado

nenhum aumento na teratogenicidade com a nifedipina. No entanto, no ensaio clínico APOSTEL III (Avaliação do resultado perinatal após tocólise específica no início do trabalho de parto), que comparou a nifedipina à atosibana — um inibidor da ocitocina usado para tocólise —, ambos os agentes exibiram eventos perinatais semelhantes como desfecho primário, mas a nifedipina apresentou um aumento não significativo na mortalidade neonatal (5% vs. 2%) (115). A hipotensão pode ser desenvolvida com o uso concomitante de magnésio. As preocupações com convulsões neonatais ou hemorragia pós-parto foram descartadas por grandes estudos de coorte (59, 60, 116).

A alfametildopa (AMD) é um agonista do receptor adrenérgico alfa-2 e que diminui a atividade simpática do cérebro. Ela é considerada um agente de primeira linha para a hipertensão na gravidez, embora raramente seja usada hoje em dia e, provavelmente, seja menos eficaz em comparação a betabloqueadores ou BCC. A AMD não requer nenhum ajuste de dose durante a gravidez. Nenhum efeito teratogênico óbvio foi observado em estudos com animais; no entanto, em um estudo que seguiu 92 pacientes por 7,5 anos após o parto, a circunferência da cabeça em crianças do sexo masculino foi menor (117). A hepatotoxicidade é um importante efeito adverso observado em 1% das pacientes grávidas administrando AMD. Ela está relacionada à dose e pode progredir para hepatite fulminante (118).

A hidralazina, um vasodilatador arterial, é usada para o tratamento de hipertensão de início agudo e grave, bem como insuficiência cardíaca durante a gravidez, e pode ser usada por via oral ou endovenosa (119). A hidralazina oral em pacientes com pré-eclâmpsia mostrou não ter efeito sobre a perfusão placentária (120). A hidralazina está associada a taquicardia reflexa, sintomas semelhantes aos do lúpus materno e trombocitopenia fetal. Comparada com o labetalol e a nifedipina, pode haver um aumento de complicações maternas e fetais, não sendo mais considerada uma terapia de primeira linha (1, 121).

A clonidina é um agonista alfa-2 que tem efeitos hipotensores semelhantes à AMD na gravidez (122). A farmacocinética mostra maior depuração não renal durante a gestação, o que pode exigir intervalos menores de dosagem (123). A interrupção abrupta do medicamento pode resultar em hipertensão rebote. A clonidina atravessa a placenta, e estudos em animais apresentaram efeitos adversos. Sua formulação como um adesivo transdérmico pode ser vantajosa para pacientes sem tolerância a medicamentos orais.

AGENTES DIURÉTICOS. As indicações para terapia diurética durante a gravidez incluem manejo da hipertensão, da hipervolemia ou da insuficiência cardíaca. As

principais preocupações quanto aos agentes diuréticos estão relacionadas à redução do volume plasmático, débito cardíaco e diminuição da perfusão útero-fetal.

A furosemida, o agente diurético mais usado na gravidez, tem sido associada a icterícia neonatal, trombocitopenia, pancreatite materna e hiponatremia. Porém, em uma grande metanálise, não houve diferença significativa nos efeitos adversos em comparação a pacientes grávidas que não usam diuréticos. A furosemida também estava associada a bebês com maior peso ao nascer (aumento médio de 104,7 g em comparação ao grupo não diurético), embora os autores tenham argumentado que a descoberta pode estar relacionada ao viés de referência e não ao efeito diabetogênico causado pelo medicamento (124).

A hidroclorotiazida (HCTZ) é, principalmente, continuada durante a gravidez em vez iniciada nela. Ela tem sido associada a menor peso ao nascer (125), icterícia neonatal, trombocitopenia e diátese hemorrágica. Não foi relatado nenhum efeito teratogênico (106).

INIBIDORES DA ECA, BRA, INIBIDORES DIRETOS DA RENINA, ARNI E ANTAGONISTAS DA ALDOSTERONA.

Os inibidores da ECA, os BRAs, os inibidores diretos da renina estão na categoria X, são contraindicados na gravidez e devem ser suspensos no período de pré-concepção. Foi demonstrado que esses medicamentos causam disgenesia renal, oligoidrâmnio como resultado de oligúria fetal, hipoplasia pulmonar e calvariana, RCIU e insuficiência renal anúrica neonatal, resultando em morte fetal, especialmente se usada no segundo e terceiro trimestres (126). Contudo, durante a lactação, o benazepril, o captopril e o enalapril podem ser cogitados com segurança. Não há dados sobre BRA e ARNi durante a lactação, portanto, eles não devem ser usados. Antagonistas da aldosterona, espironolactona e eplerenona, são contraindicados na gravidez devido aos seus efeitos antiandrogênicos no feto masculino no primeiro trimestre e devido a evidência de teratogênese em um modelo com ratos. Eles também são contraindicados durante a lactação.

CARDIOMIOPATIAS E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA.

As cardiomiopatias durante a gravidez podem ser herdadas (por exemplo, dilatações) ou adquiridas (por exemplo, CPPM, virais, induzidas por estresse ou tóxicas). A gravidez prediz um alto índice de complicações maternas e fetais e é contraindicada em mulheres com disfunção sistólica além do nível leve (fração de ejeção ventricular esquerda < 40%). Os inibidores da ECA, BRA, inibidores diretos da renina, antagonistas da aldosterona e ivabradina são contraindicados e devem ser suspensos antes da gravidez ou quando se descobre que a mulher esteja grávida (1, 127). Os bloqueadores beta-1 seletivos, como o succinato de metoprolol, são preferidos para evitar

a interferência no relaxamento uterino mediado por beta-2 e vasodilatação periférica. Não foi demonstrada a associação do carvedilol, um bloqueador alfa/beta-adrenérgico, à restrição de crescimento (128). Antes da gravidez, é aconselhável tentar um período experimental de vários meses sem os agentes contraindicados, observando atentamente os sintomas e com exames de imagem da função sistólica, para garantir que não haja deterioração clínica.

O manejo da insuficiência cardíaca aguda e do choque cardiogênico na gravidez se baseia nas diretrizes atuais para insuficiência cardíaca (1). O parto urgente é recomendado em casos graves e em choque cardiogênico. Diuréticos como a furosemida, a bumetanida e a HCTZ são usados para o edema pulmonar sintomático e, conforme mencionado anteriormente, mantêm o risco de diminuir a perfusão placentária e causar um desequilíbrio eletrolítico no feto. Para a redução da pós-carga, a hidralazina e os nitratos são usados no lugar dos inibidores da ECA e BRA. Após a estabilização inicial, os betabloqueadores devem ser iniciados, e a digoxina pode ser cogitada. O bloqueio neuro-hormonal pós-parto pode ser reiniciado (1).

Há escassez de dados e falta de diretrizes em relação ao uso de inotrópicos e vasopressores para pacientes grávidas críticas. A dopamina e a dobutamina têm sido usadas com segurança na gravidez para o suporte inotrópico (119). A levosimendana, um sensibilizador de cálcio, é recomendada no contexto da CPPM, uma vez que a dobutamina pode estar associada à progressão da insuficiência cardíaca nesses pacientes (129). Os vasopressores apresentam o risco de reduzir o fluxo sanguíneo uterino, embora não tenha sido demonstrado que a noradrenalina, comumente usada como agente vasoativo de primeira linha, tenha afetado o feto (130).

A bromocriptina aumenta a clivagem da prolactina em uma isoforma do subfragmento de prolactina de 16 kDa, promovendo a apoptose e a inflamação enquanto suprime a angiogênese. Foram demonstrados desfechos positivos com melhora da função ventricular em mulheres com CPPM; no entanto, são necessários ensaios clínicos randomizados controlados mais amplos para a validação (131). A anticoagulação deve ser administrada em pacientes com CPPM recebendo bromocriptina (1).

As receptoras de transplante cardíaco podem ser submetidas à gestação após um abrangente aconselhamento pré-gestacional e a estratificação do risco de rejeição, infecção, falência do enxerto e teratogenicidade da terapia imunossupressora. As complicações mais comuns encontradas durante a gravidez são hipertensão, doença tromboembólica e hiperemese. As alterações hemodinâmicas e volumétricas durante a gravidez também afetam os níveis dos medicamentos imunossupressores e exigem monitoramento próximo. Os corticosteroides

e inibidores de calcineurina (por exemplo, ciclosporina, tacrolimo) e azatioprina podem ser mantidos durante a gravidez, enquanto o micofenolato mofetil deve ser interrompido (132). A amamentação é contraindicada.

DOENÇA VALVAR CARDÍACA

O manejo específico da doença valvar durante a gravidez vai além do escopo deste artigo. As lesões estenóticas, como estenose mitral ou aórtica, são muito menos toleradas durante a gravidez quando comparadas a lesões regurgitantes. Deve ser dada atenção especial aos efeitos hemodinâmicos das lesões estenóticas no período inicial do pós-parto. A terapia médica consiste, principalmente, em terapia diurética para estados congestivos e, caso haja estenose mitral, o betabloqueio para permitir mais enchimento ventricular e anticoagulação no contexto de FA, trombo atrial esquerdo ou embolia prévia (1). Intervenções ou cirurgias baseadas em cateteres são necessárias na descompensação hemodinâmica grave. Válvulas protéticas mecânicas são discutidas posteriormente neste texto.

DOENÇA CARDÍACA ISQUÊMICA

A dissecação da artéria coronária é a causa mais comum de doença cardíaca isquêmica na gravidez (133). Outros mecanismos de isquemia incluem: espasmo, doença de Kawasaki prévia, doença aterosclerótica com aumento da idade materna e fatores de risco para DCV, além de toxinas como a cocaína. A ocorrência é mais comum no terceiro trimestre ou no pós-parto, e a maioria dos casos é de dissecação coronária, trombo ou evento embólico (134, 135). O tratamento inicial do infarto agudo do miocárdio na gestação é idêntico ao do estado não gestacional. A intervenção coronária percutânea é preferível à fibrinólise. A terapia de angina instável inclui terapias antiplaquetárias (ver posteriormente neste texto), betabloqueadores ou BCC, heparina ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) e nitratos. Bivalirudina e inibidores IIb/IIIa da glicoproteína não são recomendados devido à falta de dados (1).

ESTATINAS E OUTRAS TERAPIAS HIPOLIPEMIANTE DURANTE A GRAVIDEZ

Os dados sobre o uso de estatinas e inibidores da hidroximetilglutaril coenzima A redutase estão misturados. Embora, anteriormente, relatos de casos e revisões retrospectivas tenham sugerido um link para efeitos teratogênicos, não foi apresentado aumento significativo na taxa de defeitos congênitos graves em um estudo multicêntrico, observacional e prospectivo com gestantes expostas a estatinas no primeiro trimestre.

No entanto, o nascimento prematuro foi mais frequente (136). Em uma revisão sistemática mais recente, não houve relação clara entre o uso de estatina na gravidez e anomalias congênitas. Os autores concluíram que, provavelmente, as estatinas não são teratogênicas; no entanto, devido à limitação de dados e à qualidade das informações, as estatinas devem ser evitadas durante a gravidez (137). O uso de estatinas permanece contraindicado na gravidez e ele deve ser suspenso antes da concepção (138, 139).

Os sequestrantes de ácidos biliares (isto é, colestiramina e colestipol) inibem a absorção de lipídios no nível intestinal e são considerados mais seguros do que outros agentes hipolipemiantes, além de serem o tratamento de escolha para a hiperlipidemia. Contudo, eles também diminuem a absorção de vitaminas lipossolúveis, o que pode afetar o feto (140). Outros agentes hipolipemiantes com efeitos teratogênicos potenciais incluem gemfibrozil, fenofibrato e ezetimiba.

TERAPIA ANTIPLAQUETÁRIA E ANTICOAGULANTE

A gravidez está associada a um estado de hipercoagulabilidade devido ao aumento da produção de certos fatores de coagulação, à diminuição da atividade da proteína S e à inibição da fibrinólise (141). As complicações tromboticas são uma das principais causas de morbimortalidade materna (142). O risco de complicações tromboembólicas aumenta ao longo da gravidez, atinge o pico na primeira semana pós-parto e permanece elevado nas primeiras 6 semanas pós-parto. A terapia de anticoagulação durante a gravidez é indicada para a prevenção ou o tratamento de tromboembolismo venoso, trombofilia hereditária, síndrome do anticorpo antifosfolípide, RCIU e válvulas cardíacas mecânicas.

ANTICOAGULANTES. A varfarina é um antagonista da vitamina K (AVK) que atravessa a placenta. As recomendações das diretrizes da American Heart Association/American College of Cardiology para o uso de AVKs durante a gravidez foram revisadas em 2014, em reconhecimento à relação dose-dependente com o aumento dos desfechos adversos (143). As taxas de embriopatia, aborto espontâneo e natimortalidade ocorrem com maior frequência com doses diárias > 5 mg (144). Durante a gestação, mulheres com válvulas cardíacas mecânicas apresentam risco de complicações de trombose valvar e hemorrágicas, sendo que a anticoagulação deve ser meticulosamente monitorada. As diretrizes recomendam que as mulheres administrando > 5 mg de AVKs durante o primeiro trimestre devem ser transferidas para HBPM ou heparina não fracionada até o final da sexta semana de gestação para diminuir

o risco de embriopatia. As diretrizes da American Heart Association/American College of Cardiology contam com um algoritmo de gerenciamento anticoagulação de mulheres com válvulas cardíacas mecânicas durante a gravidez (Figura 2) (143). A síndrome da varfarina fetal ou “síndrome de Di Sala” afeta principalmente o feto no primeiro trimestre, uma vez que a varfarina atravessa a placenta. Ela está associada a distúrbios faciais, como hipoplasia nasal, anomalias do esqueleto (hipoplasia de membros e epífises pontilhadas), anormalidades do SNC (displasia da linha média ventral e dorsal) e cardiopatias (145-147). Os efeitos do segundo e terceiro trimestres incluem uma incidência de aproximadamente ~1% de anomalias do SNC e ocular, bem como hemorragia intracraniana (1). As mulheres administrando AVK durante a gestação devem trocar para HBPM ou heparina não fracionada na 36ª semana de gestação para reduzir o risco de hemorragia fetal no momento do parto vaginal e sangramento materno associado ao parto (148). As mulheres administrando HBPM não são candidatas à anestesia local dentro de 24 horas de sua última dose, portanto, um parto programado pode evitar complicações de sangramento de anticoagulantes injetáveis de ação prolongada. A reversão da AVK na mãe não garante a reversão do feto, de modo que, se uma paciente se apresentar em trabalho de parto enquanto estiver administrando um AVK, deve ser realizada uma cesariana para evitar a hemorragia intraventricular fetal durante a passagem pelo canal do parto.

A HBPM não atravessa a placenta, e os níveis máximos e mínimos de anti-Xa devem ser analisados meticulosamente durante a gravidez. Frequentemente, há maior risco de complicações mecânicas da válvula cardíaca em mulheres durante o período de transição do AVK para a heparina (149). A trombose valvular mecânica foi relatada em 4,7% das gestantes com válvulas mecânicas (149). Em uma recente metanálise com desfechos maternos e fetais de mais de 800 mulheres com válvulas cardíacas mecânicas em diferentes estratégias anticoagulantes, Steinberg et al. (150) confirmaram que o AVK estava associado ao menor risco de desfechos maternos adversos, enquanto o uso de HBPM estava associado ao menor risco de desfechos fetais adversos.

Estratégias anticoagulantes alternativas podem ser utilizadas em determinados casos. O fondaparinux é um inibidor indireto do fator Xa, com uso recomendado pelo ACOG no contexto de trombocitopenia induzida por heparina ou de alergia à heparina (151). No momento, não há dados suficientes para recomendar a bivalirudina ou os anticoagulantes orais diretos para gestantes.

AGENTES ANTIPLAQUETÁRIOS. É comum o uso de aspirina em baixas doses (75 a 100 mg) na prevenção da pré-eclâmpsia. Seu uso também é recomendado no se-

gundo e terceiro trimestres para mulheres com próteses valvares mecânicas ou bioprotéticas (143). No entanto, dado o aumento do risco de sangramento quando usada em combinação com outros anticoagulantes, as novas diretrizes da ESC não recomendam o uso de aspirina em baixas doses para válvulas mecânicas, contrariando as diretrizes da AHA/ACC (1, 143). Não há evidências de que baixas doses de aspirina aumentem os riscos de sangramento materno ou fetal, o risco de descolamento prematuro da placenta, as anomalias congênitas ou as complicações no momento da anestesia neuroaxial durante o parto (152, 153). O uso de altas doses de aspirina deve ser evitado em gestantes devido ao risco de fechamento prematuro do canal arterial.

O clopidogrel inibe a agregação e ativação plaquetária, impedindo a ligação do fibrinogênio ao receptor de difosfato de adenosina. Estudos em animais não demonstram efeitos adversos na gravidez com dados humanos limitados (154). Seu uso na gravidez deve ter o menor período possível (1). Antes da anestesia neuroaxial, ele deve ser interrompido por 7 dias para diminuir o risco de hematoma epidural (155). Existem poucos dados em relação ao prasugrel, ticagrelor, abciximab ou eptifibatide, com o uso dessas substâncias não sendo recomendado (156).

TERAPIAS AVANÇADAS PARA HIPERTENSÃO PULMONAR

As grandes alterações hemodinâmicas da gravidez podem exacerbar a insuficiência cardíaca direita, aumentar o desvio da direita para a esquerda em pacientes cianóticas, além de ter consequências fatais para mulheres com hipertensão pulmonar (HP). Diversas diretrizes e documentos de consenso recomendam que mulheres com HP, em especial a hipertensão arterial pulmonar do tipo 1, sejam aconselhadas a não engravidarem (1, 157). Relatos de históricos de gestantes com HP indicam sobrevida muito ruim, com taxas de letalidade que frequentemente excedem 50% em pequenas séries de casos (158). No entanto, conforme as terapias médicas para HP foram se desenvolvendo, houve certo progresso no manejo de mulheres com HP durante a gravidez, resultando em melhores desfechos, ainda que cautelosos. Uma publicação recente do registro ROPAC relatou melhores desfechos em um grupo de 151 mulheres com HP: nenhuma morte ocorreu durante a gravidez, 3,3% das mulheres morreram na primeira semana pós-parto e 2,6% morreram em até 6 meses após o parto (159). Contudo, esse registro incluiu mulheres diagnosticadas com formas leves de HP e > 50% das mulheres incluídas foram baseadas apenas em dados ecocardiográficos. Na verdade, três das sete mulheres (43%) com HP idiopática morreram. Apenas

nove mulheres desse registro estavam administrando medicamentos avançados para HP, enfatizando que esses dados do registro podem ser relativos a mulheres com formas menos avançadas de HP.

Em 2015, o Pulmonary Vascular Research Institute publicou uma declaração sobre gravidez e HP com recomendações de manejo baseadas em consenso (160). Essas recomendações incluem o uso de prostaglandinas parenterais (epoprostenol endovenoso, treprostinil) em mulheres de classe funcional (CF) IV da Organização Mundial de Saúde (OMS) ou disfunção significativa do VD. O epoprostenol (161) tem sido o mais extensivamente estudado. Os medicamentos podem afetar a agregação plaquetária e levar a sangramento.

Prostaglandinas inaladas, como o iloprost (162, 163), podem ser cogitadas em determinadas mulheres com função RV mais preservada e que estão na CF III da OMS. Em mulheres com função normal do VD que estão na CF I ou II, podem ser cogitados os inibidores da fosfodiesterase 5 (sildenafil ou tadalafila) (164). Além disso, há relatos de gravidez bem-sucedida usando uma terapia combinada de epoprostenol e sildenafil (165).

Para mulheres com hipertensão arterial pulmonar responsiva a vasodilatadores e com função preservada do VD, pode ser razoável manter a terapia com BCC durante a gravidez. As pacientes com anticoagulação também podem manter a terapia durante a gravidez. Por fim, os bloqueadores dos receptores da endotelina (por exemplo, bosentana, ambrisentana, macitentana) não devem ser usados na gravidez devido ao potencial teratogênico (por exemplo, malformação mandibular, cardiopatias).

DOENÇAS DO TECIDO CONJUNTIVO

Algumas mulheres com síndrome de Marfan (SMF) apresentam maior dilatação da raiz da aorta, com maior risco de dissecação durante a gravidez (166). Outras síndromes aórticas de alto risco incluem Loews-Dietz, Ehlers-Danlos tipo IV (tipo vascular) e síndrome de osteoaneurisma. Mulheres com síndrome de Turner, que geralmente apresentam válvulas aórticas bicúspides (VAB), coarctação da aorta, hipertensão e outros fatores de risco cardiovascular, agora podem engravidar por meio da reprodução assistida, o que as deixa em risco maior de eventos aórticos (167). A VAB não sindrômica é um fator de risco para dissecação durante a gravidez, mas supostamente menor que a SMF (168). Pacientes com SMF ou de alto risco devem passar por investigação pré-concepcional abrangente; e mulheres que estejam administrando betabloqueadores para a prevenção da dilatação da raiz da aorta são aconselhadas a manter o tratamento durante a gravidez, particularmente no terceiro trimestre e no período periparto. O controle rigoroso da pressão arterial é obrigatório em todas as aortopatias durante a gravidez. Mulheres com SMF com

raiz aórtica dilatada de 4,0 a 4,5 cm, VAB acima de 5,0 cm e síndrome de Turner com aorta indexada > 25 mm/m² devem receber aconselhamentos cuidadosos de profissionais de cardiologia, cirurgia cardíaca e medicina fetal materna, além de cogitar fortemente a substituição da raiz antes da gravidez (1).

MEDICAMENTOS DE REANIMAÇÃO DURANTE A GRAVIDEZ

Os medicamentos maternos para salvar vidas não devem ser suspensos durante situações de emergência, como choque cardiogênico ou parada cardiorrespiratória. As considerações pós-parada são semelhantes às de pacientes não gestantes. Os betabloqueadores são usados como primeira linha para a supressão da arritmia e síndrome de QT longo (38).

CONCLUSÕES

A DCV é a principal causa de morte materna não obstétrica na gravidez. O uso de medicamentos contra

DCV durante a gravidez requer o conhecimento das alterações fisiológicas da gravidez, o que pode alterar as propriedades do medicamento, bem como seus efeitos sobre o feto. Uma equipe multidisciplinar deve fornecer aconselhamento cuidadoso e completo para a gestante com DCV relacionada aos riscos e benefícios do uso de medicamentos. Conforme nossa compreensão da fisiologia da gravidez, da farmacologia e das interações fetais e placentárias evoluam, teremos uma melhor capacidade de tratar as condições de DCV materna durante a gravidez.

AGRADECIMENTOS. Os autores agradecem ao Dr. Frank Cecchin por sua contribuição valiosa e a Abigail Moses por sua assistência na criação da Ilustração Central.

CORRESPONDÊNCIA. Dr. Dan G. Halpern, Programa de Cardiopatias Congênitas Adultas, New York University School of Medicine, The Leon H. Charney Division of Cardiology, NYU Langone Health, 530 First Avenue, HCC building 7H, New York, New York 10016, EUA. E-mail: dan.halpern@nyumc.org. Twitter: @nyulangone.

REFERÊNCIAS

1. V. Regit-Azgrosek, J.W. Roos-Hesselink, J. Bauersachs, et al., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*, 39 (2018), pp. 3165-3241.
2. A.A. Creanga, C. Syverson, K. Seed, et al. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011-2013. *Obstet Gynecol*, 130 (2017), pp. 366-373.
3. R.M. Peters, J.M. Flack. Hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 33 (2004), pp. 209-220.
4. E. Kuklina, W. Callaghan. Chronic heart disease and severe obstetric morbidity among hospitalizations for pregnancy in the USA: 1995-2006. *BJOG*, 118 (2011), pp. 345-352.
5. T.P. Ruys, A. Maggioni, M.R. Johnson, et al. Cardiac medication during pregnancy, data from the ROPAC. *Int J Cardiol*, 177 (2014), pp. 124-128.
6. M. Nanna, K. Stergiopoulos. Pregnancy complicated by valvular heart disease: an update. *J Am Heart Assoc*, 3 (2014), p. e000712.
7. T.R. Easterling, T.J. Benedetti, B.C. Schmucker, K. Carlson, S.P. Millard. Maternal hemodynamics and aortic diameter in normal and hypertensive pregnancies. *Obstet Gynecol*, 78 (1991), pp. 1073-1077.
8. M. Sanghavi, J.D. Rutherford. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*, 130 (2014), pp. 1003-1008.
9. S.C. Robson, S. Hunter, M. Moore, W. Dunlop. Haemodynamic changes during the puerperium: a Doppler and M-mode echocardiographic study. *Br J Obstet Gynaecol*, 94 (1987), pp. 1028-1039.
10. G. Pariente, T. Leibson, A. Carls, T. Adams-Webber, S. Ito, G. Koren. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: a systematic review. *PLoS Med*, 13 (2016), p. e1002160.
11. E. Parry, R. Shields, A.C. Turnbull. Transit time in the small intestine in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*, 77 (1970), pp. 900-901.
12. R. Loebstein, A. Lalkin, G. Koren. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clinical Pharmacokinetics*, 33 (1997), pp. 328-343.
13. B.L. Carter, W.R. Garnett, J.M. Pellock, M.A. Stratton, J.R. Howell. Effect of antacids on phenytoin bioavailability. *Ther Drug Monit*, 3 (1981), pp. 333-340.
14. M.F. O'Hare, W. Leahey, G.A. Murnaghan, D.G. McDevitt. Pharmacokinetics of sotalol during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol*, 24 (1983), pp. 521-524.
15. M.F. O'Hare, C.D. Kinney, G.A. Murnaghan, D.G. McDevitt. Pharmacokinetics of propranolol during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol*, 27 (1984), pp. 583-587.
16. G.D. Anderson. Using pharmacokinetics to predict the effects of pregnancy and maternal-infant transfer of drugs during lactation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2 (2006), pp. 947-960.
17. G.J. Anger, M. Piquette-Miller. Pharmacokinetic studies in pregnant women. *Clin Pharmacol Ther*, 83 (2008), pp. 184-187.
18. M. Feghali, R. Venkataramanan, S. Caritis. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol*, 39 (2015), pp. 512-519.
19. M.M. Costantine. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol*, 5 (2014), p. 65.
20. T.S. Tracy, R. Venkataramanan, D.D. Glover, S.N. Caritis, for the National Institute for Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal-Medicine Units. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am J Obs Gyn*, 192 (2005), pp. 633-639.
21. M. Wadelius, E. Darj, G. Frenne, A. Rane. Induction of CYP2D6 in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther*, 62 (1997), pp. 400-407.
22. R.C. Rogers, B.M. Sibai, W.D. Whybrew. Labetalol pharmacokinetics in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol*, 162 (1990), pp. 362-366.
23. J.M. Davison, W. Dunlop. Renal hemodynamics and tubular function normal human pregnancy. *Kidney Int*, 18 (1980), pp. 152-161.
24. J.M. Davison, M.C. Noble. Serial changes in 24 hour creatinine clearance during normal menstrual cycles and the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 88 (1981), pp. 10-17.
25. K.L. Cheung, R.A. Lafayette. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*, 20 (2013), pp. 209-214.
26. B. Little. Water and electrolyte balance during pregnancy. *Anesthesiology*, 26 (1965), pp. 400-408.
27. P. Moran, M.D. Lindheimer, J.M. Davison. The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol*, 24 (2004), pp. 588-595.
28. M.F. Hebert, D.B. Carr, G.D. Anderson, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol during pregnancy and postpartum. *J Clin Pharmacol*, 45 (2005), pp. 25-33.
29. A.K. Hurst, A. Shotan, K. Hoffman, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of atenolol during and after pregnancy.

- Pharmacotherapy, 18 (1998), pp. 840-846.
30. T.F. Collins. History and evolution of reproductive and developmental toxicology guidelines. *Curr Pharm Des*, 12 (2006), pp. 1449-1465.
31. L.S. Plank. Governmental oversight of prescribing medications: history of the US Food and Drug Administration and prescriptive authority. *J Midwifery Womens Health*, 56 (2011), pp. 198-204.
32. U.S. Food and Drug Administration. Milestones in U.S. Food and Drug Law History. Available at: <https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm2007256.htm> (2018) Accessed March 6, 2018.
33. Federal Register. Part 201 (21 CFR part 201) (44 FR 37434, June 26, 1979). Available at: <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2014-12-04/pdf/2014-28241.pdf>. Accessed December 29, 2018.
34. M.C. Brucker, T.L. King. The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *J Midwifery Womens Health*, 62 (2017), pp. 308-316.
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on overall prevalence of major birth defects--Atlanta, Georgia, 1978-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 57 (2008), pp. 1-5.
36. American College of Obstetricians and Gynecologists. Frequently Asked Questions: Miscarriage and Molar Pregnancy, August 2015. Available at: <https://www.acog.org/-/media/For-Patients/faq090.pdf>. Accessed March 6, 2018.
37. G. Koren, A. Pastuszak, S. Ito. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med*, 338 (1998), pp. 1128-1137.
38. F.M. Jeejeebhoy, C.M. Zelop, S. Lipman, et al. Cardiac arrest in pregnancy: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 132 (2015), pp. 1747-1773.
39. A.D. Enriquez, K.E. Economy, U.B. Tedrow. Contemporary management of arrhythmias during pregnancy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 7 (2014), pp. 961-967.
40. J.M. Li, C. Nguyen, J.A. Joglar, M.H. Hamdan, R.L. Page. Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric service. *Clin Cardiol*, 31 (2008), pp. 538-541.
41. R. Thaman, S. Curtis, G. Faganello, et al. Cardiac outcome of pregnancy in women with a pacemaker and women with untreated atrioventricular conduction block. *Europace*, 13 (2011), pp. 859-863.
42. A. Natale, T. Davidson, M.J. Geiger, K. Newby. Implantable cardioverter-defibrillators and pregnancy: a safe combination? *Circulation*, 96 (1997), pp. 2808-2812.
43. S.H. Lee, S.A. Chen, T.J. Wu, et al. Effects of pregnancy on first onset and symptoms of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*, 76 (1995), pp. 675-678.
44. U. Elkayam, T.M. Goodwin. Adenosine therapy for supraventricular tachycardia during pregnancy. *Am J Cardiol*, 75 (1995), pp. 521-523.
45. S. Matsubara, T. Kuwata, T. Mitsuhashi. Adenosine for maternal supraventricular tachycardia and preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Can*, 33 (2011), pp. 794-795.
46. L. Duan, A. Ng, W. Chen, et al. Beta-blocker exposure in pregnancy and risk of fetal cardiac anomalies. *JAMA Intern Med*, 177 (2017), pp. 885-887.
47. J.E.H. Bergman, L.R. Lutke, R.O.B. Gans, et al. Beta-blocker use in pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European case-malformed control study. *Drug Saf*, 41 (2018), pp. 415-427.
48. M.Y. Yakoob, B.T. Bateman, E. Ho, et al. The risk of congenital malformations associated with exposure to beta-blockers early in pregnancy: a meta-analysis. *Hypertension*, 62 (2013), pp. 375-381.
49. A.R. Van Zutphen, M.M. Werler, M.M. Browne, et al. Maternal hypertension, medication use, and hypospadias in the National Birth Defects Prevention Study. *Obstet Gynecol*, 123 Pt 1 (2014), pp. 309-317.
50. B.T. Bateman, E. Patorno, R.J. Desai, et al. Late pregnancy beta blocker exposure and risks of neonatal hypoglycemia and bradycardia. *Pediatrics*, 138 (2016), p. e20160731.
51. K. Meidahl Petersen, E. Jimenez-Solem, J.T. Andersen, et al. beta-Blocker treatment during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a nationwide population-based cohort study. *BMJ Open*, 2 (2012), p. e001185.
52. A.S. Ersbøll, M. Hedegaard, L. Søndergaard, M. Ersbøll, M. Johansen. Treatment with oral beta-blockers during pregnancy complicated by maternal heart disease increases the risk of fetal growth restriction. *BJOG*, 121 (2014), pp. 618-626.
53. C. Lydakis, G.Y. Lip, M. Beevers, D.G. Beevers. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens*, 12 (1999), pp. 541-547.
54. G.Y. Lip, M. Beevers, D. Churchill, L.M. Shaffer, D.G. Beevers. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol*, 79 (1997), pp. 1436-1438.
55. D. Satgé, A.J. Sasco, J.Y. Col, P.G. Lemonnier, J. Hemet, E. Robert. Antenatal exposure to atenolol and retroperitoneal fibromatosis. *Reprod Toxicol*, 11 (1997), pp. 539-541.
56. S.C. Pruyun, J.P. Phelan, G.C. Buchanan. Long-term propranolol therapy in pregnancy: maternal and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 135 (1979), pp. 485-489.
57. R.J. Ryu, S. Eyal, T.R. Easterling, et al. Pharmacokinetics of metoprolol during pregnancy and lactation. *J Clin Pharmacol*, 56 (2016), pp. 581-589.
58. S. Högstedt, A. Rane. Plasma concentration-effect relationship of metoprolol during and after pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol*, 44 (1993), pp. 243-246.
59. R.L. Davis, D. Eastman, H. McPhillips, et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to calcium channel and beta-blockers during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 20 (2011), pp. 138-145.
60. B.T. Bateman, K.F. Huybrechts, A. Maeda, et al. Calcium channel blocker exposure in late pregnancy and the risk of neonatal seizures. *Obstet Gynecol*, 126 (2015), pp. 271-278.
61. C. Weber-Schoendorfer, D. Hannemann, R. Meister, et al. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol*, 26 (2008), pp. 24-30.
62. J. Cleary-Goldman, C.R. Salva, J.I. Infeld, et al. Verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 14 (2003), pp. 132-135.
63. W.G. Byerly, A. Hartmann, D.E. Foster, A.K. Tannenbaum. Verapamil in the treatment of maternal paroxysmal supraventricular tachycardia. *Ann Emerg Med*, 20 (1991), pp. 552-554.
64. V. Klein, J.T. Repke. Supraventricular tachycardia in pregnancy: cardioversion with verapamil. *Obstet Gynecol*, 63 Suppl (1984), pp. 16S-18S.
65. G.M. Mitani, I. Steinberg, E.J. Lien, E.C. Harrison, U. Elkayam. The pharmacokinetics of antiarrhythmic agents in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacokinet*, 12 (1987), pp. 253-291.
66. R.E. Kates. Calcium antagonists. *Drugs*, 25 (1983), pp. 113-124.
67. O. Shen, E. Entebi, S. Yagel. Congenital hypertrophic cardiomyopathy associated with in utero verapamil exposure. *Prenat Diagn*, 15 (1995), pp. 1088-1089.
68. Y.Y. El-Sayed, R.H. Holbrook Jr., R. Gibson, U. Chitkara, M.L. Druzin, D. Baba. Diltiazem for maintenance tocolysis of preterm labor: comparison to nifedipine in a randomized trial. *J Matern Fetal Med*, 7 (1998), pp. 217-221.
69. M. Khandelwal, M. Kumanova, J.P. Gaughan, E.A. Reece. Role of diltiazem in pregnant women with chronic renal disease. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 12 (2002), pp. 408-412.
70. M. Chaffman, R.N. Brogden. Diltiazem. *Drugs*, 29 (1985), pp. 387-454.
71. M. Okada, H. Inoue, Y. Nakamura, M. Kishimoto, T. Suzuki. Excretion of diltiazem in human milk. *N Engl J Med*, 312 (1985), pp. 992-993.
72. L.F. Soyka. Digoxin: placental transfer, effects on the fetus, and therapeutic use in the newborn. *Clin Perinatol*, 2 (1975), pp. 23-35.
73. M. Gonser, P. Stoll, P. Kahle. Clearance prediction and drug dosage in pregnancy. *Clin Drug Invest*, 9 (1995), pp. 197-205.
74. M.F. Hebert, T.R. Easterling, B. Kirby, et al. Effects of pregnancy on CYP3A and P-glycoprotein activities as measured by disposition of midazolam and digoxin: a University of Washington specialized center of research study. *Clin Pharmacol*, 84 (2008), pp. 248-253.
75. S.W. Graves, R. Valdes Jr., B.A. Brown, A.B. Knight, H.R. Craig. Endogenous digoxin-immunoreactive substance in human pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*, 58 (1984), pp. 748-751.
76. A.F. Saad, L. Monsivais, L.D. Pacheco. Digoxin therapy of fetal superior ventricular tachycardia: are digoxin serum levels reliable? *AJP Rep*, 6 (2016), pp. e272-e276.
77. M.C. Rogers, J.T. Willerson, A. Goldblatt, T.W. Smith. Serum digoxin concentrations in the human fetus, neonate and infant. *N Engl J Med*, 287 (1972), pp. 1010-1013.
78. C. Villanova, M. Muriago, F. Nava. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: pregnancy under flecainide treatment. *G Ital Cardiol*, 28 (1998), pp. 691-693.
79. M. Connaughton, B.S. Jenkins. Successful use of flecainide to treat new onset maternal ventricular tachycardia in pregnancy. *Br Heart J*, 72 (1994), p. 297.
80. M. Krapp, A.A. Baschat, U. Gembruch, A.

- Geipel, U. Germer. Flecainide in the intrauterine treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 19 (2002), pp. 158-164.
81. E.S. Ebenroth, T.M. Cordes, R.K. Darragh. Second-line treatment of fetal supraventricular tachycardia using flecainide acetate. *Pediatr Cardiol*, 22 (2001), pp. 483-487.
82. C. Wren, S. Hunter. Maternal administration of flecainide to terminate and suppress fetal tachycardia. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 296 (1988), p. 249.
83. A.D. Kofinas, N.V. Simon, H. Sagel, E. Lyttle, N. Smith, K. King. Treatment of fetal supraventricular tachycardia with flecainide acetate after digoxin failure. *Am J Obstet Gynecol*, 165 (1991), pp. 630-631.
84. S. Sridharan, I. Sullivan, V. Tomek, et al. Flecainide versus digoxin for fetal supraventricular tachycardia: comparison of two drug treatment protocols. *Heart Rhythm*, 13 (2016), pp. 1913-1919.
85. B. Strizek, C. Berg, I. Gottschalk, U. Herberg, A. Geipel, U. Gembruch. High-dose flecainide is the most effective treatment of fetal supraventricular tachycardia. *Heart Rhythm*, 13 (2016), pp. 1283-1288.
86. A. Capucci, G. Boriani. Propafenone in the treatment of cardiac arrhythmias. A risk-benefit appraisal. *Drug Saf*, 12 (1995), pp. 55-72.
87. M. Libardoni, D. Piovani, E. Busato, R. Padriani. Transfer of propafenone and 5-OH-propafenone to foetal plasma and maternal milk. *Br J Clin Pharmacol*, 32 (1991), pp. 527-528.
88. V. Santinelli, P. Turco, M. De Paola, et al. Propafenone in Wolff-Parkinson-White syndrome at risk. *Cardiovasc Drug Ther*, 4 (1990), pp. 681-685.
89. L.T. Brunozi, L. Meniconi, P. Chioocchi, R. Liberati, G. Zuanetti, R. Latini. Propafenone in the treatment of chronic ventricular arrhythmias in a pregnant patient. *Br J Clin Pharmacol*, 26 (1988), pp. 489-490.
90. M.M. Juneja, W.E. Ackerman, D.M. Kaczorowski, D.G. Sollo, L.F. Gunzenhauser. Continuous epidural lidocaine infusion in the parturient with paroxysmal ventricular tachycardia. *Anesthesiology*, 71 (1989), pp. 305-308.
91. K.P. Menon, R.K. Mahapatra. Paroxysmal ventricular tachycardia associated with Bell's palsy in a teenager at late pregnancy. *Angiology*, 35 (1984), pp. 534-536.
92. A.R. Gregg, P.G. Tomich. Mexilitene use in pregnancy. *J Perinatol*, 8 (1988), pp. 33-35.
93. M.B. Sharif-Kazemi, Z. Emkanjoo, A. Tavoosi, et al. Electrical storm in Brugada syndrome during pregnancy. *Pacing Clin Electrophysiol*, 34 (2011), pp. e18-e21.
94. N.M. Allen, R.L. Page. Procainamide administration during pregnancy. *Clin Pharm*, 12 (1993), pp. 58-60.
95. R. Latini, G. Tognoni, R.E. Kates. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin Pharmacokinet*, 9 (1984), pp. 136-156.
96. J.P. Lomenick, W.A. Jackson, P.F. Backeljauw. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. *J Perinatol*, 24 (2004), pp. 397-399.
97. L. Bartalena, F. Bogazzi, L.E. Braverman, E. Martino. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. *J Endocrinol Invest*, 24 (2001), pp. 116-130.
98. P.G. Pèzard, F. Boussion, L. Sentilhes, et al. Fetal tachycardia: a role for amiodarone as first- or second-line therapy? *Arch Cardiovasc Dis*, 101 (2008), pp. 619-627.
99. C.A. Capone, J. Gebb, P. Dar, R.U. Shenoy. Favorable neurodevelopmental outcome in a hypothyroid neonate following intracardial amiodarone for cardioversion of refractory supraventricular tachycardia in a fetus. *J Neonatal Perinatal Med*, 7 (2014), pp. 305-309.
100. S. Grosso, R. Berardi, M. Cioni, G. Morgese. Transient neonatal hypothyroidism after gestational exposure to amiodarone: a follow-up of two cases. *J Endocrinol Invest*, 21 (1998), pp. 699-702.
101. Z. Mikovic, N. Karadzov, I. Jovanovic, et al. Developmental delay associated with normal thyroidal function and long-term amiodarone therapy during fetal and neonatal life. *Biomed Pharmacother*, 64 (2010), pp. 396-398.
102. H. Valensise, C. Civitella, G.G. Garzetti, C. Romanini, et al. Amiodarone treatment in pregnancy for dilatative cardiomyopathy with ventricular malignant extrasystole and normal maternal and neonatal outcome. *Prenat Diagn*, 12 (1992), pp. 705-708.
103. P. Strunge, J. Frandsen, F. Andreassen. Amiodarone during pregnancy. *Eur Heart J*, 9 (1988), pp. 106-109.
104. M.A. Oudijk, M.M. Michon, C.S. Kleinman, et al. Sotalol in the treatment of fetal dysrhythmias. *Circulation*, 101 (2000), pp. 2721-2726.
105. V.D. Garovic, S.R. Hayman. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Nephrol*, 3 (2007), pp. 613-622.
106. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 122 (2013), pp. 1122-1131.
107. J.M. Pauli, J.T. Repke. Pitfalls with the New American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 60 (2017), pp. 141-152.
108. E.W. Seely, J. Ecker. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation*, 129 (2014), pp. 1254-1261.
109. L.A. Magee, J. Singer, P. von Dadelszen, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*, 372 (2015), pp. 2367-2368.
110. F.H. Amro, H.N. Moussa, O.A. Ashimi, B.M. Sibai. Treatment options for hypertension in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf*, 15 (2016), pp. 1635-1642.
111. S.M. Khedun, B. Maharaj, J. Moodley. Effects of antihypertensive drugs on the unborn child: what is known, and how should this influence prescribing? *Paediatr Drugs*, 2 (2000), pp. 419-436.
112. E. Abalos, L. Duley, D.W. Steyn. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2 (2014), p. CD002252.
113. J.H. Fischer, G.E. Sarto, J. Hardman, et al. Influence of gestational age and body weight on the pharmacokinetics of labetalol in pregnancy. *Clin Pharmacokinet*, 53 (2014), pp. 373-383.
114. S.M. Clark, H.E. Dunn, G.D. Hankins. A review of oral labetalol and nifedipine in mild to moderate hypertension in pregnancy. *Semin Perinatol*, 39 (2015), pp. 548-555.
115. E.O. van Vliet, E. Schuit, K.Y. Heida. Nifedipine versus atosiban in the treatment of threatened preterm labour (Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labour: APOSTEL III-Trial). *BMC Pregnancy Childbirth*, 14 (2014), p. 93.
116. B.T. Bateman, S. Hernandez-Diaz, K.F. Huybrechts, et al. Outpatient calcium-channel blockers and the risk of postpartum haemorrhage: a cohort study. *BJOG*, 120 (2013), pp. 1668-1676.
117. J. Cockburn, V.A. Moar, M. Ounsted, C.W. Redman. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet*, 1 (1982), pp. 647-649.
118. R. Slim, C. Ben Salem, H. Hmouda, K. Bouraoui. Hepatotoxicity of alpha-methyl dopa in pregnancy. *J Clin Pharm Ther*, 5 (2010), pp. 361-363.
119. M.M. Canobbio, C.A. Warnes, J. Aboulhosn, et al. Management of pregnancy in patients with complex congenital heart disease: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 135 (2017), pp. e50-e87.
120. S. Gudmundsson, G. Gennser, K. Marsal. Effects of hydralazine on placental and renal circulation in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 74 (1995), pp. 415-418.
121. L.A. Magee, C. Cham, E.J. Waterman, A. Ohlsson, P. von Dadelszen. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ*, 327 (2003), pp. 955-960.
122. J.S. Horvath, A. Phippard, A. Korda, D.J. Henderson-Smart, A. Child, D.J. Tiller. Clonidine hydrochloride--a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 66 (1985), pp. 634-638.
123. M.L. Buchanan, T.R. Easterling, D.B. Carr. Clonidine pharmacokinetics in pregnancy. *Drug Metab Dispos*, 37 (2009), pp. 702-705.
124. R. Collins, S. Yusuf, R. Peto. Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 290 (1985), pp. 17-23.
125. C. Olesen, C.S. de Vries, N. Thrane. Effect of diuretics on fetal growth: a drug effect or confounding by indication? Pooled Danish and Scottish cohort data. *Br J Clin Pharmacol*, 51 (2001), pp. 153-157.
126. M.E. Bowen, W.A. Ray, P.G. Arbogast, H. Ding, W.O. Cooper. Increasing exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 198 (2008), p. 291, e1-5.
127. C.W. Yancy, M. Jessup, B. Bozkurt, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*, 70

(2017), pp. 776-803.

128. K. Tanaka, H. Tanaka, C. Kamiya, et al. Beta-blockers and fetal growth restriction in pregnant women with cardiovascular disease. *Circ J*, 80 (2016), pp. 2221-2226.

129. J. Bauersachs, M. Arrigo, D. Hilfiker-Kleiner. 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*, 18 (2016), pp. 1096-1105.

130. D. Van Nimwegen, D.C. Dyer. The action of vasopressors on isolated uterine arteries. *Am J Obstet Gynecol*, 118 (1974), pp. 1099-1103.

131. D. Hilfiker-Kleiner, A. Haghikia, D. Berliner. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J*, 38 (2017), pp. 2671-2679.

132. M. Abdalla, D.M. Mancini. Management of pregnancy in the post-cardiac transplant patient. *Semin Perinatol*, 38 (2014), pp. 318-325.

133. U. Elkayam, S. Jalnapurkar, M.N. Barakkat, et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation*, 129 (2014), pp. 1695-1702.

134. H. Lameijer, M.A. Kampman, M.A. Oudijk, P.G. Pieper. Ischaemic heart disease during pregnancy or post-partum: systematic review and case series. *Neth Heart J*, 23 (2015), pp. 249-257.

135. H.E. Ladner, B. Danielsen, W.M. Gilbert. Acute myocardial infarction in pregnancy and the puerperium: a population-based study. *Obstet Gynecol*, 105 (2005), pp. 480-484.

136. U. Winterfeld, A. Allignol, A. Panchaud. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study. *BJOG*, 120 (2013), pp. 463-471.

137. D.G. Karalis, A.N. Hill, S. Clifton, R.A. Wild. The risks of statin use in pregnancy: A systematic review. *J Clin Lipidol*, 10 (2016), pp. 1081-1090.

138. R.J. Edison, M. Muenke. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med*, 350 (2004), pp. 1579-1582.

139. B.T. Bateman, S. Hernandez-Diaz, M.A. Fischer, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ*, 350 (2015), p. h1035.

140. T.A. Jacobson, K.C. Maki, C.E. Orringer, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *J Clin Lipidol*, 9 Suppl (2015), S1-122.e1.

141. E.M. Armstrong, J.M. Bellone, L.B. Hornsby, et al. Pregnancy-related venous thromboembolism. *J Pharm Pract*, 27 (2014 Jun), pp. 243-252.

142. S.M. Bates, S. Middeldorp, M. Rodger, A.H. James, I. Greer. Guidance for the treatment and prevention of obstetric-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*, 41 (2016), pp. 92-128.

143. R.A. Nishimura, C.M. Otto, R.O. Bonow, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 63 (2014), pp. e57-e185.

144. N. Vitale, M. De Feo, L.S. De Santo, A. Pollice, N. Tedesco, M. Cotrufo. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol*, 33 (1999), pp. 1637-1641.

145. D. Dilli, S. Oğuz, U. Dilmen. A case of congenital warfarin syndrome due to maternal drug administration during the pregnancy. *Genet Couns*, 22 (2011), pp. 221-226.

146. R.E. Stevenson, O.M. Burton, G.J. Ferlauto, H.A. Taylor. Hazards of oral anticoagulants during pregnancy. *JAMA*, 243 (1980), pp. 1549-1551.

147. M. Kumar, S.K. Bhasker, R. Singh, N. Kohli, R. Kumar. Di Sala syndrome. *BMJ Case Rep*, 2012 (2012). bcr1220115291.

148. U. Elkayam, S. Goland. The search for a safe and effective anticoagulation regimen in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol*, 59 (2012), pp. 1116-1118.

149. I.M. van Hagen, J.W. Roos-Hesselink, T.P. Ruys, 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*, 132 (2015), pp. 132-142.

150. Z.L. Steinberg, C.P. Dominguez-Islas, C.M. Otto, K.K. Stout, E.V. Krieger. Maternal and fetal outcomes of anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol*, 69 (2017), pp. 2681-2691.

151. H.M. Knol, L. Schultinge, J.J. Erwich, K. Meijer. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. *J Thromb Haemost*, 8 (2010), pp. 1876-1879.

152. L.M. Askie, L. Duley, D.J. Henderson-Smart, L.A. Stewart, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*, 369 (2007), pp. 1791-1798.

153. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet*, 343 (1994), pp. 619-629.

154. C.D. Yarrington, A.M. Valente, K.E. Economy. Cardiovascular management in pregnancy: antithrombotic agents and antiplatelet agents. *Circulation*, 132 (2015), pp. 1354-1364.

155. M. De Santis, C. De Luca, I. Mappa, et al. Clopidogrel treatment during pregnancy: a case report and a review of literature. *Intern Med*, 50 (2011), pp. 1769-1773.

156. A. Tello-Montoliu, N.A. Seecheran, D.J. Angiolillo. Successful pregnancy and delivery on prasugrel treatment: considerations for the use

of dual antiplatelet therapy during pregnancy in clinical practice. *J Thromb Thrombolysis*, 36 (2013), pp. 348-351.

157. P.G. Pieper, H. Lameijer, E.S. Hoendermis. Pregnancy and pulmonary hypertension. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 28 (2014), pp. 579-591.

158. A.M. Bassily-Marcus, C. Yuan, J. Oropello, A. Manasia, R. Kohli-Seth, E. Benjamin. Pulmonary hypertension in pregnancy: critical care management. *Pulm Med*, 2012 (2012), p. 709407.

159. K. Sliwa, I.M. van Hagen, W. Budts, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 18 (2016), pp. 1119-1128.

160. A.R. Hemnes, D.G. Kiely, B.A. Cockrill, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ*, 5 (2015), pp. 435-465.

161. N. Tabarsi, R. Levy, V. Rychel, et al. Pregnancy among women with pulmonary arterial hypertension: a changing landscape? *Int J Cardiol*, 177 (2014), pp. 490-491.

162. C.A. Elliot, P. Stewart, V.J. Webster, et al. The use of iloprost in early pregnancy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 26 (2005), pp. 168-173.

163. M. Horng, I. Mohammad, Z.R. Smith, R.L. Awdish, H.R. Cajigas. Inhaled iloprost for chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) during pregnancy: a case report. *Pharmacotherapy*, 36 (2016), pp. e142-e147.

164. R.A. Curry, C. Fletcher, E. Gelson, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy--a review of 12 pregnancies in nine women. *BJOG*, 119 (2012), pp. 752-761.

165. S. Goland, F. Tsai, M. Habib, M. Janmohamed, T.M. Goodwin, U. Elkayam. Favorable outcome of pregnancy with an elective use of epoprostenol and sildenafil in women with severe pulmonary hypertension. *Cardiology*, 115 (2010), pp. 205-208.

166. U. Elkayam, E. Ostrzega, A. Shotan, A. Mehra. Cardiovascular problems in pregnant women with the Marfan syndrome. *Ann Intern Med*, 123 (1995), pp. 117-122.

167. M.F. Karnis, A.E. Zimon, S.I. Lalwani, et al. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey. *Fertil Steril*, 80 (2003), pp. 498-501.

168. F.F. Immer, A.G. Bansi, A.S. Immer-Bansi, et al. Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. *Ann Thorac Surg*, 76 (2003), pp. 309-314.

PALAVRAS-CHAVE farmacocinética, gestação, gravidez, medicamentos cardiovasculares