

Come va gestita la gravidanza nella paziente cardiopatica

Giovanni Melandri, Franco Semprini, Samuele Nanni, Fabio Vagnarelli, Daniela Calabrese, Angelo Branzi

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Key words:

Cardiovascular therapy;
Pregnancy at risk.

An increasing number of women with cardiac disease come up with the idea of becoming pregnant. Immigrants are frequently affected by valvular heart disease. Recently, arrhythmias, high blood pressure and ischemic heart disease affect many less-young pregnant women. Finally, grown-up patients with congenital heart disease have now entered their fertility period (particularly following the Fontan operation).

Pregnancy is legitimate and frequently cannot be restrained; it calls for a careful evaluation of all its treatment aspects by a multidisciplinary team and the cardiologist role is of the utmost importance.

A few conditions make pregnancy a hazard to both mother and fetus: pulmonary hypertension, left ventricular failure, left-heart obstruction, Marfan syndrome with aortic dilatation, and cyanosis. Most remaining cases are compatible with an (almost) normal course whereby mothers can be reassured. However, all items covered by guidelines should be met, according to the quality imperative.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (6): 384-393)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 31 marzo 2008; nuova stesura il 28 aprile 2008; accettato il 2 maggio 2008.

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni Melandri

Terapia Intensiva
Cardiologica
U.O. di Cardiologia
Policlinico S. Orsola-
Malpighi
Via Massarenti, 9
40138 Bologna
E-mail:
giovanni.melandri@
aosp.bo.it

Introduzione

La gravidanza è un evento meraviglioso che spesso donne anche gravemente cardiopatiche desiderano nella loro vita, pur nella consapevolezza dei rischi cui vanno incontro (le cardiopatie, soprattutto le cardiomiopatie e l'ipertensione arteriosa polmonare sono la causa principale di morte materna)¹. Queste pazienti vanno aiutate in ogni modo nel loro gesto generoso, sapendo tuttavia che vi sono importanti implicazioni medico-legali e sapendo che una corretta comunicazione è qui ancor più che altrove lo snodo principale nella pratica clinica.

Il numero di donne cardiopatiche in gravidanza è in aumento per tre motivi principali: arrivo in età matura di gravi cardiopatie congenite operate (soprattutto di Fontan), arrivo di donne extracomunitarie con postumi della malattia reumatica, insorgenza della gravidanza in età sempre più avanzata.

Il primo obiettivo dei medici è prevenire la morte materna, poi curare i sintomi della cardiopatia e monitorare il feto per assicurarne un tasso di aborto, di ritardo intrauterino, di parto pre-termine e di morte neonatale il più basso possibile. A tal fine il cardiologo contribuisce a gestire tutte le fasi della gravidanza assieme al ginecolo-

go e all'anestesista (approccio multidisciplinare).

In genere si considerano a rischio le gravidanze in cardiopatiche con almeno una delle seguenti quattro situazioni²:

- anamnesi di scompenso cardiaco/attacco ischemico transitorio/ictus/aritmia;
- classe funzionale NYHA >II o presenza di cianosi;
- presenza di ostruzione a livello del cuore sinistro (area mitralica <2.0 cm², area aortica <1.5 cm², gradiente di picco nel tratto di efflusso del ventricolo sinistro >30 mmHg);
- frazione di eiezione ventricolare sinistra <40%.

I principi generali della terapia cardiovascolare in gravidanza sono riportati in Tabella 1.

Modificazioni fisiologiche indotte dalla gravidanza, di interesse ai fini della terapia cardiologica

Durante le prime settimane della gravidanza si attua un progressivo aumento della portata cardiaca che raggiunge il "plateau" attorno alla ventesima settimana e tale rimane fino al parto, per poi tornare rapidamente al basale nel giro di poche settimane

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. Numerose cardiopatiche affrontano una gravidanza ad alto rischio. È loro diritto trovare un team multidisciplinare preparato ad affrontare tutte le molteplici evenienze che possono metterle a repentaglio. La diffusione della conoscenza, il rispetto delle linee guida, l'elaborazione di indicatori di qualità, l'istituzione di database sono strumenti fondamentali attraverso cui si può ridurre al minimo il rischio clinico.

Questioni aperte. Per questa particolare condizione (la gravidanza in cardiopatica), finora non vi è stata grande sensibilità nelle assise scientifiche, nonostante in letteratura la problematica sia sentita ed i contributi siano consistenti. Non la si può definire una vera e propria patologia orfana, ma certamente una Cenerentola sì. Eppure si tratta di un settore di grande soddisfazione professionale che merita di essere sviluppato su tutto il territorio nazionale.

Le ipotesi. Analogamente a quanto già avviene per l'infarto miocardico acuto si potrebbe immaginare la creazione di una rete specifica riferendosi ad esempio al classico modello *hub-spoke* (o forse più modernamente *point-to-point*). Una rete operativa presuppone sempre una rete di idee condivise, alla cui realizzazione partecipano in maniera determinante le Società Scientifiche e le riviste specializzate. Ci auguriamo che questa breve rassegna contribuisca ad innescare un processo che, ne siamo sicuri, già spontaneamente è sulla buona strada in molte realtà.

(Figura 1)³. Le resistenze periferiche e la pressione arteriosa tendono progressivamente a calare. L'aumento di portata cardiaca nelle prime settimane della gravidanza è accompagnato da un aumento della gittata sistolica, mentre nell'ultimo trimestre prevale l'aumento della frequenza cardiaca, via via che il ritorno venoso è ostacolato dalla compressione esercitata dall'utero sulla vena cava. Un ulteriore, transitorio, aumento di portata cardiaca (del 30-50%) si verifica durante il travaglio, quando vi sono le contrazioni uterine.

In seguito alle modificazioni di motilità e di secrezione gastrica l'assorbimento di farmaci può essere as-

Tabella 1. Principi generali di trattamento cardiovascolare in gravidanza.

Prima del concepimento

Identificare le controindicazioni alla gravidanza: ipertensione arteriosa polmonare (di qualunque natura), ridotta funzione ventricolare sinistra (FE <40%), severe lesioni ostruttive della parte sinistra del cuore, sindrome di Marfan con radice aortica dilatata.

Dare consigli sul ruolo della contraccezione fino al momento dell'eventuale concepimento.

Considerare l'eventuale possibilità di correggere la malattia (ad esempio, con valvuloplastica percutanea) se vi sono sintomi.

Adattare l'uso dei farmaci in funzione del rischio di effetti avversi per il feto.

Durante la gravidanza

Utilizzare esclusivamente i farmaci necessari, non controindicati in gravidanza.

Controllare i sintomi con riposo a letto, somministrazione di ossigeno e di farmaci.

Eventualmente ricorrere all'ospedalizzazione al termine del secondo trimestre.

Considerare l'eventuale possibilità di correggere la malattia (ad esempio, con valvuloplastica percutanea) se i sintomi persistono e sono importanti.

Monitorare il feto nelle portatrici di cardiopatia congenita.

Durante il travaglio e il parto

Assicurare l'adeguato monitoraggio delle funzioni vitali della madre e del feto.

Effettuare la profilassi antibiotica dell'endocardite infettiva nei casi a rischio.

Mantenere il decubito laterale sinistro.

Utilizzare se possibile il parto per via naturale.

Riservare il taglio cesareo essenzialmente alle indicazioni ostetriche.

Indicazioni cardiologiche al taglio cesareo: aneurisma dell'aorta, sindrome di Marfan, malessere improvviso della madre.

Trattamento medico per ottimizzare le condizioni di pre- e postcarico.

Nel post-partum

Trattare l'anemia.

Ottimizzare le condizioni di pre- e postcarico.

Programmare il trattamento specifico della cardiopatia.

Dare consigli sul ruolo della contraccezione.

FE = frazione di eiezione.

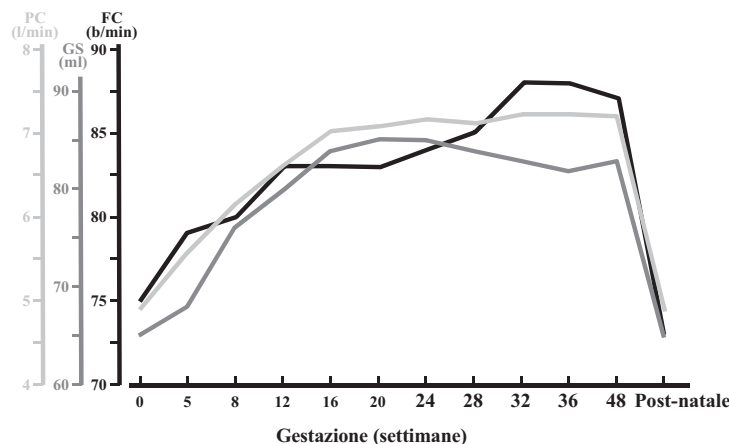


Figura 1. Modificazioni circolatorie indotte dalla gravidanza. FC = frequenza cardiaca; GS = gittata sistolica; PC = portata cardiaca. Da Hunter e Robson³, modificata.

sai variabile; l'aumento volemico e del volume di distribuzione può ridurre il livello plasmatico dei farmaci e il loro legame alle proteine plasmatiche⁴. Il livello elevato di progesterone può aumentare la clearance epatica dei farmaci, così come l'aumentata filtrazione glomerulare può aumentarne la clearance renale. La determinazione del livello plasmatico dei farmaci perde gran parte del suo significato nella donna gravida ed è più proficuo utilizzarne eventuali surrogati clinici (ad esempio l'intervallo QTc per i farmaci antiaritmici).

Cardiopatie acquisite

Cardiomiopatie

La gravidanza è mal tollerata dalla cardiomiopatia dilatativa e dovrebbe essere sconsigliata (rischio di morte circa 9%). Clinicamente è pressoché impossibile distinguere la cardiomiopatia dilatativa dalla cardiomiopatia *peri-partum*, se non per l'epoca di insorgenza di quest'ultima (compresa fra 1 mese prima del parto e i 5 mesi successivi)⁵.

Il trattamento non differisce da quello generale della cardiomiopatia dilatativa, con l'eccezione importante degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori)/sartani che non possono essere usati nel secondo e terzo trimestre per il rischio di fetotossicità. ACE-inibitori e sartani possono tuttavia essere iniziati dopo il parto. La cardiomiopatia *peri-partum* può spontaneamente migliorare nelle settimane successive al parto e di ciò occorre tenere conto quando si considerano ipotesi alternative, quali l'assistenza ventricolare o il trapianto di cuore.

La cardiomiopatia ipertrofica in fase asintomatica è generalmente ben tollerata in gravidanza, sebbene in una piccola percentuale (<10%) vi possa essere peggioramento dei sintomi di scompenso cardiaco o comparsa di aritmie significative⁶. Dispnea e angina possono essere migliorate con betabloccanti (che in gravidanza sono preferibilmente rappresentati da metoprololo, propranololo ed acebutololo) ed eventualmente con piccole dosi di diuretici. L'atenololo dovrebbe essere evitato perché aumenta il rischio di ritardo nella crescita fetale. In caso di fibrillazione atriale è necessaria la terapia anticoagulante (vedi sotto, a proposito delle protesi valvolari meccaniche).

Valvulopatie

Le pazienti con stenosi mitralica sono a rischio di edema polmonare acuto, particolarmente se l'area mitralica è <1.5 cm², se insorge fibrillazione atriale o se vi sono anemia o infezioni^{7,8}. Complicanze emodinamiche o aritmiche si verificano nel 20-60% dei casi a seconda della gravità della stenosi, ma la mortalità fortunatamente è assai rara. Parto prematuro (30-40%) e ritardo di crescita intrauterina (20-30%) sono più frequenti. Il trattamento si basa sul riposo a letto, l'uso di diuretici,

di betabloccanti e digossina per ridurre la frequenza cardiaca e l'uso di anticoagulanti se vi è fibrillazione atriale, ingrandimento atriale sinistro o allettamento prolungato. Quando la frequenza cardiaca non è sufficientemente controllata da betabloccanti, fra i calcioantagonisti è preferibile l'uso di verapamil perché sono stati riportati danni fetali dopo esposizione al diltiazem. Se l'emodinamica non migliora a sufficienza può essere effettuata una valvuloplastica mitralica percutanea, schermando il feto con camice di piombo⁹ ed evitando la procedura nel primo trimestre, il che è solitamente possibile. La valvuloplastica migliora significativamente i sintomi dello scompenso ed offre maggiori garanzie per il feto rispetto all'intervento cardiocirurgico (morte del feto nel 30% dei casi di sostituzione mitralica e 2-12% con commissurotomia a cuore chiuso); l'intervento chirurgico dovrebbe essere riservato pertanto solo a casi estremi, in cui la valvuloplastica non è tecnicamente fattibile¹⁰. La valvuloplastica percutanea deve essere consigliata prima del concepimento quando l'area mitralica è <1.0 cm².

La stenosi aortica (in genere congenita) asintomatica è generalmente ben tollerata in gravidanza, specie se l'area è >1.0 cm². Al di sotto di tale valore, tuttavia, sintomi di scompenso cardiaco possono svilupparsi nel 10-40% dei casi durante la gravidanza e se persistono nonostante il riposo a letto e la terapia con diuretici e digitale occorre considerare l'opportunità di una valvuloplastica aortica, che consente solitamente di portare a termine la gravidanza¹¹. Anche qui l'intervento cardiocirurgico va preso in considerazione solo se la vita della madre è in pericolo e la valvuloplastica non è possibile. Fortunatamente i casi di morte della madre sono comunque assai rari. Analogamente è possibile effettuare la valvuloplastica percutanea della valvola polmonare nei rarissimi casi in cui è necessario⁸.

L'insufficienza mitralica ed aortica cronica sono generalmente ben tollerate in gravidanza per la fisiologica riduzione delle resistenze sistemiche. In caso di sintomi di scompenso cardiaco, oltre al riposo fisico trovano indicazione diuretici, digitale e nitrati (ACE-inibitori e sartani controindicati in gravidanza).

L'improvviso aumento di postcarico che si realizza dopo il parto può provocare sintomi di scompenso cardiaco in pazienti fino a quel momento asintomatiche, ma a quel punto gli ACE-inibitori possono essere iniziati.

Diverso è il caso dell'insufficienza valvolare acuta (quale ad esempio si realizza per endocardite infettiva o rottura di corde tendinee); in questi casi occorre valutare con attenzione la necessità dell'intervento cardiocirurgico in urgenza per salvare la madre (con il rischio peraltro di perdere il feto nel 30% dei casi).

Protesi valvolari

Il trattamento delle pazienti portatrici di bioprotesi è essenzialmente simile a quello riservato alle portatrici di valvulopatia nativa.

Il problema principale è rappresentato dalla presenza di protesi valvolari meccaniche e dalla necessità della terapia anticoagulante. La gravidanza è una nota condizione pro-trombotica che facilita i fenomeni tromboembolici (7-23%, in media 13%)¹². La trombosi di protesi in prima battuta viene trattata con trombolisi (o con eparina per via venosa se il trombo è piccolo, non occlusivo). L'intervento cardiocirurgico (che espone ad alto rischio il feto, pari a circa il 30%) è da considerare solo quando la trombolisi è inefficace o controindicata.

L'ideale di un trattamento anticoagulante egualmente efficace e sicuro sia per la madre che per il feto non è attualmente disponibile. Warfarin è teratogeno nel primo trimestre della gravidanza, ma anche nei successivi trimestri può provocare gravi danni al feto, sotto forma di emorragia intracranica/ritardo mentale. L'eparina non attraversa la placenta (anche se può determinare un'emorragia retroplacentare), ma offre minor protezione alla madre rispetto al warfarin, esponendola ad ampie fluttuazioni nel grado di anticoagulazione, sia per la sua infelice farmacocinetica e farmacodinamica, sia per le fluttuazioni dello stato pro-trombotico connesso alla gravidanza. La qualità dell'anticoagulazione in eparina in gravidanza è quindi poco soddisfacente.

In assenza di studi controllati, sono disponibili essenzialmente tre strategie (Tabella 2). Sarà la madre ad esprimere la preferenza, dopo adeguata informazione, fra un maggior rischio per sé (uso di eparina) ed un maggior rischio per il feto (uso di warfarin). Si tratta naturalmente di aspetti molto delicati in cui la necessità di informare non deve determinare nel contempo stress e dolore psicologico; il richiamare la sensibilità del medico ad una corretta informazione non sarà mai eccessivo.

Se si fa uso di eparina non frazionata, generalmente sottocute (endovena in casi selezionati, ovviamente in ospedale), occorre lo stretto monitoraggio del tempo di tromboplastina parziale attivato (APTT) (al massimo ogni 2 settimane, meglio settimanalmente). L'APTT *ratio* deve essere compreso fra 2.0 e 3.0 (a metà dell'intervallo fra le somministrazioni sottocute, se tale è la via di somministrazione). Alternativamente, può essere misurata l'attività anti-Xa che deve essere compresa fra 0.35 e 0.70 U/ml.

L'eparina a basso peso molecolare offre una maggiore stabilità del livello plasmatico rispetto all'eparina non frazionata, ma il suo uso non è ancora da tutti accettato. Tuttavia, i casi di trombosi di protesi riportati con eparina a basso peso molecolare in letteratura era-

no stati trattati con basse dosi e senza monitoraggio dell'attività anti-Xa¹². Vi è motivo di ritenere che la somministrazione di eparina a basso peso molecolare 2 volte al giorno, con mantenimento di un livello anti-Xa compreso fra 1.0 e 1.2 U/ml 4 h dopo la somministrazione possa essere adeguata (Figura 2).

Cardiopatia ischemica

L'infarto miocardico acuto si verifica raramente in gravidanza (6 casi circa ogni 100 000 gravidanze)¹³. Iperensione arteriosa, trombofilia, diabete mellito, fumo, trasfusione, infezione puerperale ed età >30 anni sono i principali fattori di rischio. La trombolisi pone notevoli problemi emorragici in prossimità del parto o dopo il parto e comunque l'angioplastica primaria, se disponibile, rappresenta l'opzione migliore¹⁴. L'uso di aspirina è consentito, così come quello di betabloccanti, mentre gli ACE-inibitori/sartani sono controindicati.

Aritmie

Molte donne in gravidanza riferiscono cardiopalmo senza che ciò corrisponda ad un'aritmia¹⁵. Le aritmie minacciose per la vita sono fortunatamente rare, quelle sintomatiche sostenute non sono frequenti e spesso sono già note prima della gravidanza.

Con l'uso accorto della terapia, secondo quattro principi generali, la grande maggioranza delle aritmie è compatibile con la gravidanza:

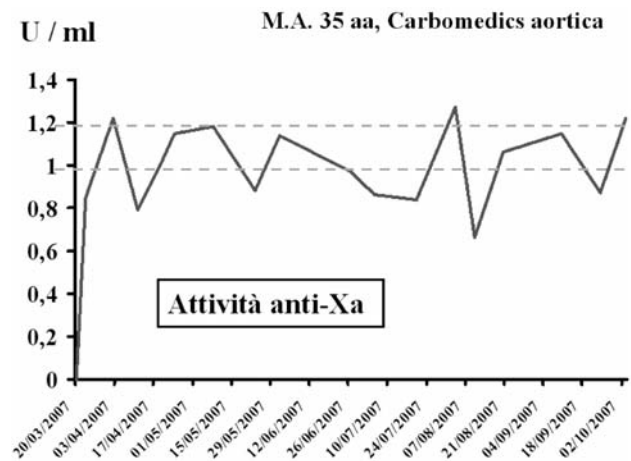


Figura 2. Esempio di paziente con protesi aortica Carbomedics in gravidanza trattata dall'autore con enoxaparina. Si possono osservare le oscillazioni dell'attività anti-Xa nei mesi, in funzione dell'aggiustamento delle dosi. Normale parto a termine.

Tabella 2. Possibili strategie di anticoagulazione in pazienti con protesi valvolare meccanica in gravidanza.

Regime di scoagulazione	Effetti teratogeni	Aborto spontaneo	Complicanze tromboemboliche	Morte materna
Warfarin per tutta la gravidanza	6.4%	25%	3.9%	1.8%
Eparina per tutta la gravidanza	0%	25%	25%	6.7%
Eparina nel primo trimestre, poi warfarin fino alla 36 ^a settimana, poi eparina fino al parto	3.4%	25%	9.2%	4.2%

- in primo luogo l'aritmia e la sua causa devono essere correttamente identificate. In assenza di cardiopatia organica, occorre escludere l'ipertiroidismo;
- in secondo luogo la necessità del trattamento deve essere evidente. Aritmie asintomatiche generalmente non dovrebbero essere trattate, a meno che non si tratti di forme minacciose. Un'aritmia con ripercussioni emodinamiche (lipotimia, sincope) può mettere a rischio la circolazione fetale. Occorre quindi stabilire la connessione tra aritmia e presenza e tipo di sintomi;
- terzo: dovrebbe essere fatto il minor uso di farmaci e la minor dose possibile. L'uso di tutti i farmaci antiaritmici in gravidanza non è scevro da pericoli per il feto e va riservato ai casi di aritmia con ripercussioni emodinamiche o che provocano sintomi debilitanti. Sintomi, anche frequenti e fastidiosi, ma senza ripercussioni emodinamiche, non dovrebbero essere trattati con farmaci. La semplice rassicurazione il più delle volte è sufficiente;
- si dovrebbero comunque usare solo farmaci per i quali si hanno almeno alcuni dati di sicurezza in gravidanza.

I betabloccanti sono generalmente considerati sicuri in gravidanza⁴. Tuttavia, si dovrebbe evitare l'ateno-

lolo nel primo trimestre per il rischio che il farmaco provochi ritardo intrauterino.

Gli antiaritmici (Tabella 3) potenzialmente sono in grado di danneggiare sia la madre che il feto e dovrebbero essere utilizzati solo se indispensabile, evitando il primo trimestre. Per gli anticoagulanti vale quanto sopra esposto a proposito delle protesi valvolari. È molto raro che si renda necessario un pacemaker, anche in presenza di blocco atrioventricolare congenito completo (compatibile di solito con la gravidanza). Tuttavia, in caso di reale necessità un pacemaker può essere impiantato in gravidanza (eventualmente sotto controllo con ecocardiogramma transesofageo¹⁶); il pacemaker può essere temporaneo se si è a ridosso del parto. La gravidanza non è incompatibile con la presenza del defibrillatore automatico¹⁷ o addirittura con il suo impianto in casi molto selezionati¹⁸. Similmente, la cardioversione elettrica esterna può essere fatta in gravidanza in caso di necessità. Quando la manovra viene eseguita al termine della gravidanza è preferibile l'intubazione tracheale per evitare il rischio di pneumopatia *ab ingestis*. Occorre monitorare il feto durante e dopo cardioversione, anche se solitamente la corrente lo investe solo marginalmente.

Tabella 3. Farmaci cardiovascolari: problematiche in gravidanza.

Farmaco	Sicurezza di impiego	Possibili complicanze	Allattamento
ACE-inibitori/sartani	Fetotossicità	Oligoidramnios, ipoplasia polmonare, displasia dei tubuli renali fetali, insufficienza renale neonatale, incompleta ossificazione del cranio	OK
Adenosina	OK	Dose necessaria spesso minore (↓ adenosina deaminasi)	OK
Alfametildopa	OK	↑ Transaminasi, Coombs+	Depressione
Amiodarone	Solo per uso breve nelle emergenze	Uso prolungato; feto: ipo-ipertiroidismo, gozzo congenito, anomalie congenite, IUGR, parto prematuro	Evitare
Aspirina	OK	Allergia da aspirina, tossicità gastroenterica	OK
Atropina	Effetto ignoto, a volte usato senza danno	Dati insufficienti	Effetto ignoto
Betabloccanti	Evitare atenololo nel primo trimestre, per il rischio di IUGR	IUGR, bradicardia, apnea, ipoglicemia, iperbilirubinemia	Atenololo, nadololo, metoprololo concentrati nel latte
Chinidina	OK in gravidanza, ma dubbi in generale sull'utilità del suo impiego	Parto prematuro, trombocitopenia fetale, tossicità VIII nervo cranico	OK
Digossina	OK	Aborto spontaneo, morte fetale in caso di tossicità	OK
Diltiazem	Teratogeno negli animali	Anomalie scheletriche, IUGR, morte fetale	Effetto ignoto
Disopiramide	Carenza di dati	Contrazioni uterine premature	Effetto ignoto
Eparina	OK	Emorragia retroplacentare, trombocitopenia, osteoporosi, reazioni allergiche	OK
Flecainide	Usata per il trattamento di aritmie fetali	Dati insufficienti	Effetto ignoto
Nifedipina	OK	Edemi arti inferiori	OK
Procainamide	OK per uso breve in gravidanza	Uso cronico: lupus, ipotensione, agranulocitosi, turbe dell'alvo	Evitare
Propafenone	Carenza di dati	Carenza di dati	Carenza di dati
Sotalolo	OK	Transitoria bradicardia fetale, rischio di IUGR	OK
Tiazidici	Carenza di dati	Rischio di IUGR e di facilitazione della preeclampsia	Riducono il volume del latte
Verapamil	OK	Somministrazione rapida: ipotensione arteriosa e distress fetale	OK
Warfarin	Teratogeno, fetotossicità	Embriopatia da warfarin, emorragia intracranica/ritardo mentale nel feto	OK

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; IUGR = ritardo della crescita intrauterina.

Il cardiopalmo causato da extrasistoli atriali, giunzionali e ventricolari di solito non richiede altro che rassicurazione e l'eliminazione di eventuali "triggers".

La tachicardia parossistica sopraventricolare può divenire più frequente ed insistente durante la gravidanza (rischio relativo fino a circa 5 volte)¹⁹. L'interruzione, se inefficace con manovre vagali, può essere fatta con adenosina (nel secondo e terzo trimestre)²⁰, ma anche betabloccanti e verapamil possono essere efficaci. La profilassi cronica spesso è efficace con betabloccanti e solo in caso di loro inefficacia possono essere utilizzati flecainide, sotalolo o chinidina. Digitale e calcioantagonisti non devono essere usati nella sindrome di Wolff-Parkinson-White per il rischio di accelerare la conduzione lungo la via anomala.

Flutter e fibrillazione atriale sono rari in gravidanza se non vi è una cardiopatia organica. La strategia "rate control" può essere effettuata con betabloccanti, verapamil e digitale. La cardioversione può essere tentata nelle prime 48 h per evitare la necessità dell'anticoagulazione (cardioversione farmacologica con flecainide, propafenone, ibutilide²¹ o elettrica).

La tachicardia ventricolare emodinamicamente instabile deve essere trattata con cardioversione elettrica in emergenza; se l'aritmia è invece stabile un bolo di lidocaina è possibile e ben tollerato, nonostante attraversi la placenta. Nella tachicardia ventricolare idiopatica catecolaminergica il trattamento di scelta è con betabloccanti. Negli altri casi occorre effettuare un ecocardiogramma per escludere la presenza di una cardiomiopatia. La tachicardia ventricolare sostenuta o ricorrente può richiedere il trattamento cronico con antiaritmici. Esiste una letteratura sull'uso in gravidanza di flecainide e chinidina, ma questo dovrebbe essere riservato solo ai casi con cuore strutturalmente normale. L'amiodarone, se possibile, dovrebbe essere evitato per il rischio di tossicità fetale, soprattutto alla tiroide (in circa il 20% dei casi)²². In realtà solo per pazienti selezionate con alto rischio aritmico e verificata inefficacia degli altri agenti antiaritmici si può prendere in considerazione l'amiodarone.

Rari casi di gravidanza sono stati condotti a termine in pazienti con displasia aritmogena del ventricolo destro²³.

La gravidanza di per sé non aumenta il rischio di eventi cardiaci in pazienti con sindrome del QT lungo; gli eventi sono invece più frequenti nel periodo di 9 mesi *post-partum*²⁴. Il trattamento è quello consolidato con betabloccanti, la cui efficacia è dimostrata anche in gravidanza. Le pazienti con QT lungo che hanno sincope dovrebbero essere ospedalizzate fino al momento del parto e monitorate durante il travaglio, il parto e il *post-partum* (stress).

L'arresto cardiaco in gravidanza fortunatamente è assai raro (1 ogni 30 000 parti). Prima della venticinquesima settimana la rianimazione non è diversa rispetto a quella effettuata non in gravidanza. Dopo la venticinquesima settimana occorre rianimare la paziente gi-

rata sul lato sinistro (utilizzando un cuneo sotto il fianco destro, ad esempio con le ginocchia di un rianimatore); lo scopo della manovra è di assicurare un adeguato ritorno venoso. La compressione sternale dovrebbe essere fatta più in alto del solito (per via della sopraelevazione del diaframma). La defibrillazione (fino a 300 J) raramente produce aritmie fetali, ma il feto va comunque monitorato. Dopo la venticinquesima settimana va presa in considerazione la possibilità del taglio cesareo in emergenza (letteralmente nel giro di minuti dopo l'arresto!) per salvare il feto ed aumentare la probabilità di salvare la madre. La diagnosi differenziale dell'arresto cardiaco in gravidanza dovrebbe tenere conto di condizioni specifiche quali l'embolia di fluido amniotico²⁵, l'eclampsia, la cardiomiopatia *peri-partum*, la dissezione aortica²⁶, la tossicità da solfato di magnesio.

Ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa è il più comune problema medico in gravidanza ed è causa importante di morbidità e mortalità per il feto e la madre²⁷. La diagnosi si basa su valori di pressione arteriosa sistolica >140 mmHg (o in aumento di almeno 30 mmHg) o di pressione arteriosa diastolica >90 mmHg (o in aumento di almeno 15 mmHg).

L'ipertensione arteriosa può essere cronica, in quanto precede la gravidanza (circa 5% di tutti i casi di gravidanza)²⁸. Solitamente l'ipertensione arteriosa cronica in gravidanza migliora nella prime 20-24 settimane per il progressivo ridursi delle resistenze periferiche, per poi tornare lentamente al livello pre-gravidanza all'epoca del parto. Tuttavia, il rischio di preeclampsia è aumentato (fino al 25% dei casi) e dovrebbe essere illustrato alla paziente prima del concepimento.

In alcune pazienti tuttavia l'ipertensione insorge o peggiora in gravidanza (ipertensione gestazionale), manifestandosi nella seconda parte di essa, usualmente nel terzo trimestre (6-7% dei casi).

Dopo la ventesima settimana può manifestarsi la preeclampsia (5-6% dei casi) con ipertensione e proteiuria; il rischio è di danno epatico, insufficienza renale, turbe della coagulazione, crisi epilettiche in caso di progressione verso l'eclampsia ed infine morte. Altre complicanze della preeclampsia sono il distacco di placenta, l'insufficienza cardiaca, l'emorragia intracranica. La crescita del feto è a rischio per insufficienza placentare e vi è rischio di parto prematuro.

La progressione verso la preeclampsia è favorita dallo scarso controllo pressorio, dal diabete mellito, da eventuale nefropatia preesistente. Allo stato attuale l'unica cura realmente efficace per la preeclampsia è il parto, che quindi è spesso prematuro, anche perché più frequente è il distacco di placenta.

La terapia farmacologica dell'ipertensione arteriosa si basa sui farmaci di cui si hanno più dati di efficacia e sicurezza in gravidanza: alfametildopa (agente di prima scelta), calcioantagonisti (nifedipina è l'agente più usato) e labetalolo. Non c'è grande esperienza sull'uso dei

diuretici tiazidici perché storicamente vi è sempre stato il timore che possano ridurre l'espansione del volume plasmatico peggiorando quindi la perfusione dell'utero e favorendo il rischio di ritardo della crescita fetale e la probabilità di preeclampsia.

ACE-inibitori e sartani sono tossici per il feto, ma non sono teratogeni. Possono pertanto essere assunti al di fuori della gravidanza, ma vanno sospesi quando la gravidanza è accertata, per il rischio loro connesso di oligoidramnios, ipoplasia polmonare, displasia dei tubuli renali fetali, insufficienza renale neonatale ed incompleta ossificazione del cranio.

Immediatamente dopo il parto la pressione arteriosa cala, ma nel giro di pochi giorni torna ai valori usuali. L'alfametildopa deve essere interrotta nel *post-partum* (rischio di depressione). Le donne con ipertensione arteriosa cronica possono solitamente tornare alla terapia usuale di prima della gravidanza, anche se l'uso di diuretici durante l'allattamento può indurre sete. L'ipertensione insorta in gravidanza (gestazionale) e quella della preeclampsia di solito si risolvono nel giro di 6 settimane dopo il parto ed i farmaci possono esser interrotti. Se la proteinuria persiste per più di 3 mesi dopo il parto, occorre approfondire la situazione dal punto di vista nefrologico.

Cardiopatie congenite

Con l'avvento della cardiologia e cardiocirurgia pediatrica sempre più frequenti sono le cardiopatie congenite che raggiungono l'età riproduttiva e desiderano la gravidanza, una nuova realtà che sempre più di frequente il cardiologo si troverà ad affrontare nei prossimi anni²⁹.

Coartazione dell'aorta

Spesso si tratta di coartazione già operata^{1,30}. Nel dubbio di re-coartazione o di formazione di aneurisma dell'aorta la valutazione può avvenire con risonanza magnetica nucleare, sempre che non vi siano problemi di accesso allo scanner ed avendo cura di eseguire l'indagine in decubito laterale sinistro per evitare la sincope da compressione della cava da parte dell'utero gravido.

È raccomandato il riposo fisico per tutta la gravidanza. La pressione arteriosa deve essere controllata con betabloccanti. Il parto può avvenire per via naturale, a meno che non vi sia gradiente significativo attraverso l'aorta o aneurisma aortico, nel qual caso il controllo della pressione arteriosa deve essere particolarmente attento e il parto avvenire con taglio cesareo di elezione prima del termine. Il rischio principale per la madre è la dissezione/rottura dell'aorta e la rottura di eventuale aneurisma nel poligono del Willis.

Sindrome di Marfan e dissezione aortica

Il rischio principale della sindrome di Marfan è la dissezione aortica di tipo A, la cui riparazione in gravi-

danza comporta un rischio per la madre del 20-25%^{31,32}. Il rischio di dissezione in gravidanza nella sindrome di Marfan è dell'1% nei casi senza dilatazione dell'aorta ascendente ed è significativamente aumentato dalla positività familiare, dalla coesistenza di cardiopatia e da un diametro dell'aorta >4.0 cm o da un suo rapido aumento (rischio di dissezione fino al 10%³³). Considerazioni analoghe valgono nei casi di valvola aortica bicuspidale con dilatazione dell'aorta ascendente³⁴ e nei casi di sindrome di Ehler-Danlos.

Le pazienti con sindrome di Marfan che desiderano la gravidanza devono essere trattate con betabloccanti e sottoposte a taglio cesareo d'elezione prima del termine se la radice aortica supera i 4.5 cm³³. L'anestesia epidurale e spinale va utilizzata solo dopo aver preso in considerazione l'eventuale presenza di ectasia della dura madre (problema di diluizione).

Shunt sinistro-destro

Nei casi asintomatici il rischio principale è quello dell'endocardite. Nei casi di difetto del setto interatriale vi è anche il rischio di embolia paradossa, per cui è raccomandata la profilassi della trombosi venosa profonda con piccole dosi di eparina sottocute e l'uso di calze elastiche nel caso di immobilità forzata.

Tetralogia di Fallot

La gravidanza è generalmente ben tollerata se non vi è desaturazione importante (<85%); il rischio è nettamente ridotto nei casi già sottoposti a correzione chirurgica. In alcuni casi può essere necessario l'uso di diuretici e il riposo a letto per l'insorgenza di scompenso cardiaco, più frequente se vi è insufficienza polmonare, ostruzione all'efflusso ventricolare destro o riduzione della funzione ventricolare destra^{35,36}. Vi è un'aumentata incidenza di aborto spontaneo/morte neonatale (circa 25-30%) e di malformazioni neonatali (circa 5%).

Trasposizione corretta dei grandi vasi

La gravidanza è solitamente ben tollerata nei casi asintomatici³⁷. Tuttavia, la funzione del ventricolo destro (sistemico) può deteriorarsi e comparire insufficienza della valvola atrioventricolare sinistra (di natura tricuspide). Il trattamento è quello standard dello scompenso cardiaco (diuretici, digossina, nitrati organici); ACE-inibitori e sartani non sono consentiti. Occorre fare attenzione al rischio di blocco atrioventricolare e all'eventuale necessità di un pacemaker.

Trasposizione semplice dei grossi vasi dopo intervento di Mustard o Senning

Dopo intervento di Mustard/Senning la fisiologia del circolo è simile a quella della trasposizione corretta, per cui valvola tricuspide e ventricolo destro sostengono il circolo sistemico. Anche i rischi di scompenso cardiaco in gravidanza sono più o meno gli stessi, ma al rischio di blocco atrioventricolare si sostituisce quello di

tachiaritmie atriali e di blocco seno-atriale, frutto dell'estesa manipolazione chirurgica.

È opportuno documentare prima del concepimento la mancanza di ostruzione al sistema delle vene polmonari, mediante eco transesofageo o risonanza magnetica nucleare³⁸. Tale ostruzione infatti potrebbe essere responsabile, in gravidanza, di un quadro simile a quello della stenosi mitralica.

Con queste avvertenze, la gravidanza è generalmente ben tollerata³⁹.

Pazienti operate con tecnica di Fontan

L'operazione secondo Fontan (e varianti) rappresenta la palliazione definitiva per le pazienti cianotiche con ventricolo funzionalmente unico in cui la riparazione biventricolare non è possibile. La fisiologia di questa situazione è caratterizzata da: limitazione nella capacità di aumentare la portata cardiaca, frequente presenza di aritmie atriali mal tollerate, stato pro-trombotico. Solitamente la gravidanza è sconsigliata, tuttavia se la paziente è paucisintomatica e la funzione ventricolare buona la gravidanza non è proibitiva⁴⁰, pur con un rischio del 50% di perdere il feto⁴¹.

I problemi terapeutici riguardano essenzialmente la necessità di passare l'anticoagulazione da warfarin ad eparina (vedi sopra il paragrafo sulle protesi valvolari meccaniche) e quella di controllare le aritmie atriali, per le quali l'unico antiaritmico possibile spesso è l'amiodarone, con i conseguenti rischi di tossicità sia per la madre che per il feto.

Cardiopatie congenite cianotiche senza ipertensione arteriosa polmonare

Valgono più o meno le stesse considerazioni già fatte a proposito delle pazienti operate di Fontan, con in più alcuni rischi specifici: il rischio emorragico, connesso alla frequente presenza di anomalie dei fattori della coagulazione; il rischio di embolia paradossa; quello di endocardite infettiva; il rischio di peggioramento della cianosi per la vasodilatazione connessa alla gravidanza (rischio complessivo circa 30%). La già ridotta sopravvivenza generale del feto (<50%)⁴² si riduce al 10-15% se la saturazione scende a <85%. Ospedalizzazione e riposo a letto rappresentano la cura principale. Sebbene il parto naturale sia preferibile, assai spesso si è costretti a ricorrere al taglio cesareo di elezione per problematiche fetali; in tale occasione occorre molta attenzione per evitare il rischio di ipotensione da anestesia, di emboli attraverso le linee venose e per assicurare un'adequata emostasi ed idratazione.

La gravidanza è comunque sconsigliata.

Ipertensione polmonare e sindrome di Eisenmenger

L'ipertensione polmonare comporta un grave rischio per la madre già per valori di pressione polmonare del 50% rispetto alla pressione sistemica. Il rischio di morte per la madre è del 30-50% ed è simile per la sindrome

me di Eisenmenger e l'ipertensione polmonare primitiva, mentre sembra ancora peggiore per l'ipertensione polmonare secondaria⁴³. Particolarmente a rischio di morte è il periodo immediatamente dopo il parto. La morte può essere improvvisa o legata alla progressione dell'ipertensione polmonare, dello scompenso ventricolare destro e della desaturazione arteriosa. Sono anche riportati casi di rottura dell'arteria polmonare⁴⁴.

La gravidanza deve essere assolutamente sconsigliata.

Tabella 4. Indicatori di qualità nel trattamento della gravidanza nelle pazienti cardiopatiche⁴⁵.

Esporre natura e trattamento della cardiopatia prima del concepimento.
Eseguire l'ecocardiogramma in tutte le pazienti.
Ospedalizzare le pazienti con peggioramento dei sintomi e quelle ad alto rischio alla fine del secondo trimestre.
Se la cardiochirurgia è necessaria, fare precedere il parto.
Organizzare un team multidisciplinare (che includa cardiologo, ostetrico ed anestesista) per le pazienti ad alto rischio.
L'interruzione di gravidanza deve essere raccomandata se vi è ipertensione arteriosa polmonare, cianosi o ridotta funzione ventricolare sinistra.
Se vi è cianosi, programmare parto precoce (attorno alla 32 ^a settimana).
Assicurare il monitoraggio emodinamico e della gasanalisi arteriosa durante il parto nelle pazienti ad alto rischio.
Dopo correzione di Mustard o Senning, effettuare frequenti controlli clinici.
Dopo intervento di Fontan, effettuare il trattamento anticoagulante.
Nella sindrome di Marfan esporre il rischio di dissezione aortica.
Nella sindrome di Marfan controllare l'ecocardiogramma ogni 6-8 settimane e nei 6 mesi dopo il parto.
Nella sindrome di Marfan utilizzare il betabloccante.
Nella sindrome di Marfan programmare il taglio cesareo d'elezione se la radice aortica ha un diametro ≥ 4.5 cm.
Nelle valvulopatie significative effettuare frequenti controlli clinici dopo il secondo trimestre.
Nella stenosi mitralica controllare l'ecocardiogramma ogni 4 settimane dopo il secondo trimestre.
Nella stenosi mitralica eseguire la valvuloplastica percutanea se vi è alto rischio di morte per la madre.
Nella stenosi aortica e mitralica severa effettuare il monitoraggio emodinamico durante il travaglio.
Nella cardiomiopatia dilatativa controllare l'ecocardiogramma "di frequente".
Ospedalizzare "precocemente" le pazienti con cardiomiopatia dilatativa.
Evitare vasodilatatori e sovraccarico di liquidi nella cardiomiopatia ipertrofica.
Discutere gli aspetti genetici nella cardiomiopatia ipertrofica.
Valutare attentamente l'uso di farmaci e delle loro dosi.
Esporre con esattezza i pro ed i contro dei diversi schemi di terapia anticoagulante.
In caso di aritmia usare un betabloccante selettivo o verapamil; evitare l'amiodarone.
Usare cautela nell'uso di ossitocina.
Valutare la condizione cardiaca fetale per ogni cardiopatia congenita.
Non utilizzare ACE-inibitori e sartani nel secondo e nel terzo trimestre della gravidanza.

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina.

Per le pazienti che desiderano ugualmente affrontarla o proseguirla occorre procedere al ricovero in ospedale, effettuare terapia con eparina, ossigeno, prostaciclina, anche se non vi è evidenza che la mortalità possa essere significativamente ridotta da alcuna misura. La diagnosi tardiva di ipertensione arteriosa polmonare e il ricovero tardivo, in gravidanza, sono fattori di rischio per la morte della madre.

Conclusioni

Gran parte dei casi di gravidanza nelle pazienti cardiopatiche possono essere portati a termine con successo. Tuttavia, il trattamento ottimale richiede l'intervento competente e multidisciplinare del cardiologo, del ginecologo e dell'anestesista per organizzare l'assistenza secondo i criteri definiti dalle linee guida e secondo indicatori di qualità (Tabella 4)⁴⁵.

Riassunto

Un numero crescente di donne cardiopatiche decide di affrontare la gravidanza. Le valvulopatie in gravidanza sono in aumento principalmente per l'arrivo di immigrati. Aritmie, ipertensione arteriosa e cardiopatia ischemica aumentano soprattutto con l'età delle donne gravide. Giungono infine all'età fertile le cardiopatie congenite corrette anni fa, soprattutto di Fontan.

La gravidanza è un'aspirazione spesso irrefrenabile e comunque legittima, che richiede la cura attenta di ogni suo aspetto da parte di un team multidisciplinare, in cui il cardiologo riveste un ruolo importante nel condurre felicemente in porto la situazione.

In alcune situazioni, poche, la gravidanza andrebbe veramente sconsigliata (ipertensione polmonare, insufficienza ventricolare sinistra, lesioni ostruttive della parte sinistra del cuore, sindrome di Marfan con dilatazione dell'aorta, cianosi centrale). Nella maggioranza delle altre situazioni il rischio connesso alla gravidanza non è molto aumentato e la madre può e deve essere tranquillizzata. In tutti i casi è doveroso mettere in atto tutte le manovre segnalate come utili dalle linee guida e monitorabili dal sistema qualità.

Parole chiave: Gravidanza a rischio; Terapia cardiovascolare.

Bibliografia

1. Thorne SA. **Pregnancy in heart disease.** *Heart* 2004; **90**: 450-6.
Utile rassegna generale.
2. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al, for the Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001; **104**: 515-21.
3. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992; **68**: 540-3.
4. Kron J, Conti JB. Arrhythmias in the pregnant patient: current concepts in evaluation and management. *J Interv Card Electrophysiol* 2007; **19**: 95-107.
5. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005; **111**: 2050-5.

6. Thaman R, Varnava A, Hamid MS, et al. Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2003; **89**: 752-6.
7. Stout KK, Otto CM. Pregnancy in women with valvular heart disease. *Heart* 2007; **93**: 552-8.
8. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy part I: native valves. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 223-30.
9. Zimarino M, Piovaccari G, Marzocchi A, et al. **Critical mitral stenosis in pregnancy: description of a case treated with percutaneous valvuloplasty.** *Cardiologia* 1992; **37**: 369-71.
Bel caso di valvuloplastica mitralica.
10. de Souza JA, Martinez EE Jr, Ambrose JA, et al. Percutaneous balloon mitral valvuloplasty in comparison with open mitral valve commissurotomy for mitral stenosis during pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 900-3.
11. Banning AP, Pearson JF, Hall RJ. Role of balloon dilatation of the aortic valve in pregnant patients with severe aortic stenosis. *Br Heart J* 1993; **70**: 544-5.
12. Elkayam U, Bitar F. **Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves.** *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 403-10.
Rassegna sulle protesi valvolari in gravidanza.
13. James AH, Jamison MG, Biswas MS, Brancazio LR, Swamy GK, Myers ER. Acute myocardial infarction in pregnancy: a United States population-based study. *Circulation* 2006; **113**: 1564-71.
14. Balmain S, McCullough CT, Love C, Hughes R, Heide-mann B, Bloomfield P. Acute myocardial infarction during pregnancy successfully treated with primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2007; **116**: e85-e87.
15. Adamson DL, Nelson-Piercy C. Managing palpitations and arrhythmias during pregnancy. *Heart* 2007; **93**: 1630-6.
16. Jordaens LJ, Vandenbogaerde JF, Van de Bruene P, De Buyzere M. Transesophageal echocardiography for insertion of a physiological pacemaker in early pregnancy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990; **13**: 955-7.
17. Natale A, Davidson T, Geiger MJ, Newby K. Implantable cardioverter-defibrillators and pregnancy: a safe combination? *Circulation* 1997; **96**: 2808-12.
18. Abello M, Peinado R, Merino JL, et al. Cardioverter defibrillator implantation in a pregnant woman guided with transesophageal echocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; **26**: 1913-4.
19. Tawam M, Levine J, Mendelson M, Goldberger J, Dyer A, Kadish A. Effect of pregnancy on paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993; **72**: 838-40.
20. Page RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J* 1995; **130**: 871-6.
21. Kockova R, Kocka V, Kiernan T, Fahy GJ. Ibutilide-induced cardioversion of atrial fibrillation during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; **18**: 545-7.
22. Strasburger JF, Cuneo BF, Michon MM, et al. Amiodarone therapy for drug-refractory fetal tachycardia. *Circulation* 2004; **109**: 375-9.
23. Lee LC, Bathgate SL, Macri CJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia in pregnancy: a case report. *J Reprod Med* 2006; **51**: 725-8.
24. Seth R, Moss AJ, McNitt S, et al. Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 1092-8.
25. Verroust N, Zegdi R, Ciobotaru V, et al. Ventricular fibrillation during termination of pregnancy. *Lancet* 2007; **369**: 1900.
26. Pumphrey CW, Fay T, Weir I. Aortic dissection during pregnancy. *Br Heart J* 1986; **55**: 106-8.
27. James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart* 2004; **90**: 1499-504.
28. Seely EW, Maxwell C. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation* 2007; **115**: e188-e190.

29. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al, for the ZAHARA Investigators. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2303-11.
Bella rassegna sulle cardiopatie congenite in gravidanza.
30. Beauchesne LM, Connolly HM, Ammash NM, Warnes CA. Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1728-33.
31. Weiss BM, von Segesser LK, Alon E, Seifert B, Turina MI. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984-1996. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (6 Pt 1): 1643-53.
32. Lind J, Wallenburg HC. The Marfan syndrome and pregnancy: a retrospective study in a Dutch population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98: 28-35.
33. **Task Force on the Management of cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2003; 24: 761-81.**
Linee guida della Società Europea di Cardiologia.
34. Immer FF, Bansi AG, Immer-Bansi AS, et al. Aortic dissection in pregnancy: analysis of risk factors and outcome. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 309-14.
35. Meijer JM, Pieper PG, Drenthen W, et al. Pregnancy, fertility, and recurrence risk in corrected tetralogy of Fallot. *Heart* 2005; 91: 801-5.
36. Veldtman GR, Connolly HM, Grogan M, Ammash NM, Warnes CA. Outcomes of pregnancy in women with tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 174-80.
37. Connolly HM, Grogan M, Warnes CA. Pregnancy among women with congenitally corrected transposition of great arteries. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1692-5.
38. Clarkson PM, Wilson NJ, Neutze JM, North RA, Calder AL, Barratt-Boyes BG. Outcome of pregnancy after the Mustard operation for transposition of the great arteries with intact ventricular septum. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 190-3.
39. Genoni M, Jenni R, Hoerstrup SP, Vogt P, Turina M. Pregnancy after atrial repair for transposition of the great arteries. *Heart* 1999; 81: 276-7.
40. Walker F. Pregnancy and the various forms of the Fontan circulation. *Heart* 2007; 93: 152-4.
41. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al, for the ZAHARA Investigators. Pregnancy and delivery in women after Fontan palliation. *Heart* 2006; 92: 1290-4.
42. Presbitero P, Somerville J, Stone S, Aruta E, Spiegelhalter D, Rabajoli F. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation* 1994; 89: 2673-6.
43. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1650-7.
44. Green NJ, Rollason TP. Pulmonary artery rupture in pregnancy complicating patent ductus arteriosus. *Br Heart J* 1992; 68: 616-8.
45. Curtis SL, Marsden-Williams J, Sullivan C, et al. Current trends in the management of heart disease in pregnancy. *Int J Cardiol* 2008, in press.