

Gravidez Após Transplante Cardíaco

Dirceu Rodrigues Almeida, Antonio Carlos Carvalho, Joco Nelson Branco, Enio Buffolo, Eulógio Martinez F^o
São Paulo, SP

Mulher de 25 anos, portadora de miocardiopatia puerperal, foi submetida a transplante cardíaco (TxC), engravidando dois anos após. A gestação evoluiu sem intercorrências e a criança nasceu saudável. Seis anos após a gestação a mãe continua bem, com função ventricular preservada, e a criança apresenta desenvolvimento neuropsicomotor normal. Embora considerada de alto risco e contra-indicada, a gestação após TxC pode ser admissível, sem prejuízo para o coração transplantado, e com os bebês nascendo saudáveis.

Pregnancy After Heart Transplantation

A 25-year old female patient, with peripartum cardiomyopathy was submitted to heart transplantation and became pregnant two years after. Pregnancy was uneventful and a baby-girl was born completely healthy. Six years after pregnancy, the mother remains well with preserved ventricular function and the girl has had a normal development. Although considered a high-risk situation and not indicated, pregnancy after heart transplantation is possible, without any apparent deterioration of the transplanted graft and with healthy babies being delivered.

Arq Bras Cardiol, volume 65 (n° 3), 237-242, 1995

Transplante cardíaco (TxC) é uma opção terapêutica para diferentes tipos de cardiopatia terminal, com indiscutível efeito na qualidade de vida e sobrevida¹, permitindo que a maioria desses pacientes reassuma estilo de vida sem restrições, com retorno à atividade profissional e física, plena atividade sexual e recuperação da capacidade reprodutiva, o que torna as pacientes jovens aptas a considerar a possibilidade de gestação². Gravidez em receptoras de TxC suscita um complexo problema médico e ético que envolve a equipe de transplante, a paciente e seus familiares. Gravidez após TxC e cardiopulmonar tem sido desaconselhada pela maioria dos centros transplantadores, que recomendam rigorosa contracepção ou mesmo esterilização das pacientes transplantadas em idade reprodutiva^{3,4} e casos de aborto terapêutico têm sido publicados⁵. Razões para essas recomendações são baseadas nos riscos maternos e potencial teratogenicidade das drogas imunossupressoras⁶.

O objetivo desta publicação é relatar um caso de gravidez bem sucedida após TxC, na nossa instituição, com acompanhamento a longo prazo, e revisar os casos da literatura.

Relato de Caso

Mulher branca, de 25 anos, com uma gestação pré-

via normal, desenvolveu insuficiência cardíaca congestiva (ICC) duas semanas após o seu 2º parto, gemelar. Foi adequadamente avaliada nas duas gestações e não tinha evidência de doença cardíaca prévia. Diante do quadro clínico de ICC severa, disfunção biventricular no ecocardiograma, sorologia negativa para Chagas e biopsia endomiocárdica sem infiltrado inflamatório, foi feito o diagnóstico de miocardiopatia periparto. A paciente evoluiu mal, com ICC refratária e dependência de drogas vasoativas, sendo submetida a TxC ortotópico. Teve evolução hospitalar normal, apresentando episódio de rejeição moderada no 2º mês de pós-operatório (PO), revertida com pulsoterapia de metilprednisolona. Três semanas após desenvolveu quadro clínico e tomográfico de abscesso cerebral e a cultura do material drenado evidenciou a presença de *Listeria monocytogenes*, tratada com sucesso com ampicilina. Foi mantida em esquema tríplice de imunossupressão (ciclosporina 3,5mg/kg/dia, prednisona 0,2mg/kg/dia e azatioprina 2,2mg/kg/dia) e orientada para não engravidar. No 25º mês de PO, foi diagnosticada gestação tópica com recusa ao aborto terapêutico, tendo sido avaliada, semanalmente, durante toda a gestação. O esquema de imunossupressão não foi modificado, o nível sérico de ciclosporina foi monitorizado pelo método de radioimunoensaio com anticorpo monoclonal (RIA) e a dose ajustada para obtenção de níveis terapêuticos (100-200ng/ml). Foi necessário aumento progressivo da dose durante a gestação para manutenção dos níveis séricos, sendo na 13ª semana de 310ng/ml, 118ng/ml na 27ª e 68ng/ml na 38ª, com dose de ciclosporina de 5mg/kg/dia. A gestação foi acom-

Tabela I - Casos publicados de gestação após transplante cardíaco e cardiopulmonar

Caso	Ref	Idade	Doença Cardíaca	Meses após Tx	Esquema imunos	Medicações associadas	Idade gestacional	Tipo de parto	Peso neonatal (kg)	Complicações maternas	Complicações fetais	Evolução pós-natal
1	16	19	CMD	14	CSA PRED	Prazosin, Furosemida	31	vaginal	1450	Piora hipertensão elevação creatinina	Icterícia	7 meses - bem
2	17	28	CMH	20	CSA PRED	Aspirina	38	vaginal	2550	Piora hipertensão	-	Não relata
3	18	23	TC	60	AZA PRED	Dipiridamol Trimetropin Sulfameto	39	cesárea	3278	Herpes genital, depressão puerperal	-	36 meses - bem
4	19	19	HPP	22	CSA AZA	-	34	vaginal	2410	-	-	Não relata
5	19	20	CIV+HP	24	CSA AZA	-	40	vaginal	2700	-	-	Não relata
6	20	29	CPP	60	AZA PRED	Aspirina Ampicilina Gentamicina	36	cesárea	3100	Infecção por listeria	-	1 semana
7	21	37	CMH	17	CSA PRED	Aspirina Dipiridamol Nicardipina	29	vaginal (gemelar)	1200 1100	Anemia, hipertensão	Desconforto respiratório, PCA (2) hidrocefalia (1)	18 meses - bem
8	22	23	CPP	6	CSA AZA PRED	Acyclovir	39	vaginal	3200	Herpes genital	-	6 meses - bem
9	23	21	CV	21	CSA AZA PRED	Teofilina	38	vaginal	2835	Rejeição moderada broncoespasmo	-	12 meses - bem
10	24	27	CPP	25	CSA AZA PRED	-	38	cesárea	2200	-	-	72 meses - bem
11	25	29	CPP	25	CSA PRED	Sotatol Cefadroxil	39	vaginal	2680	Extra-sístoles Ventriculares Infecção urinária	-	18 meses cardiomiopatia dilatada
12	26	23	CMD	4	CSA	-	40	vaginal	2000	-	-	Não relata
13	27	26	CMH	48	CSA AZA PRED	-	40	vaginal	3100	Hipertensão arterial, diabetes	-	Não relata
14	28	26	CMD	48	CSA AZA PRED	Captopril Metildopa	34	vaginal	2500	Pré-eclâmpsia, colestase, rejeição leve, hemorragia	-	12 meses - bem
15	28	31	CMD	60	CSA AZA	Metildopa Nifedipina	39	vaginal	2220	Hipertensão arterial, colestase	-	8 meses - bem
16	29	28	CPP	40	CSA AZA	Nifedipina	36	vaginal	2880	-	-	Não relata
17	29	32	CMD+ CIA	24	CSA PRED	Aspirina Dipiridamol Nicardipina	38	cesárea	2680	Piora hipertensão, colestase	-	8 meses - bem
18	29	26	CMD	24	AZA	-	36	cesárea	1700	Pré-eclâmpsia Anemia, insuficiência renal	-	Não relata

CMD - cardiomiopatia dilatada; CMH - cardiomiopatia hipertrófica; CPP - cardiomiopatia peri-parto; CV - cardiomiopatia valvar; CIA - comunicação interatrial; HPP - hipertensão pulmonar primária; CIV - comunicação interventricular; TC - tumor cardíaco; PCA - persistência de canal arterial; AZA - azatioprina; CSA - ciclosporina; PRED - prednisona; REF - referência

panhada com ultra-sonografia fetal mensal, sem que esta evidenciasse anormalidades.

A função cardíaca foi monitorizada regularmente pelo ecodopplercardiograma com análise do fluxo nas cavas e transvalvares, função sistólica e diastólica, índice de relaxamento isovolumétrico e massa miocárdica. Todos os parâmetros foram normais na evolução da gestação. Como se encontrava com mais de dois anos de PO, não houve necessidade de biópsia endomiocárdica durante a gestação a qual transcorreu sem anormalidades. Na 38ª semana foi submetida à cesareana eletiva por indicação obstétrica (duas cesáreas anteriores) sob anestesia peridural; procedeu-se também a ligadura tubária. O neonato do sexo feminino, era saudável, pesando 2.200g e altura de 47cm, com apgar 10 no 1º min. A dosagem de ciclosporina no cordão umbilical foi de 56ng/ml (RIA) (43% do nível sérico materno que foi de 85ng/ml). Mãe e filha tiveram evolução hospitalar sem intercorrências e 6 anos após, a criança encontra-se bem, com desenvolvimento neuropsicomotor e intelectual normais. A mãe completou 8 anos de PO em tipo funcional I, com fração de ejeção normal e sem qualquer episódio de rejeição após a gestação.

Discussão

Com a retomada dos programas de TxC na década de 80, todos os centros são unânimes em recomendar contracepção rigorosa, preferencialmente esterilização e até mesmo aborto terapêutico, para as pacientes que se submetem a TxC⁵, baseados nos potenciais riscos maternos e, também, pelo potencial efeito teratogênico dos imunossupressores, como documentado em animais de experimentação⁷⁻¹⁰. A despeito destas recomendações, gestações bem sucedidas têm sido relatadas em receptoras de outros órgãos sólidos¹¹⁻¹⁴. Os riscos potenciais da gestação após TxC são aqueles já observados nas gestações após transplante renal^{11,12}, como hipertensão arterial (HA), pré-eclampsia, rejeição, infecção e óbito. Para o feto, os principais riscos são: aborto espontâneo, prematuridade, baixo peso, insuficiência supra-renal, imunossupressão fetal, infecção e teratogenicidade.

Apesar do elevado número de TxC realizados até o momento, existem poucas informações sobre o comportamento do coração transplantado frente ao estresse hemodinâmico imposto pela gestação e sobre a evolução materna-fetal na gestação e pós-gestação¹⁵. Na literatura são relatadas 18 gestações após TxC e 2 após transplante cardiopulmonar, com nascimento de 19 crianças. O resumo dos casos publicados¹⁶⁻²⁹, incluindo este, estão na tabela I.

São 18 gestações, em 18 pacientes, com faixa etária de 19 a 37 (média 25,9) anos, com início de gestação após transplante, em período que variou de 4 a 60 (média 30,8) meses. Das 18 gestações nasceram 19 crianças com peso de 1.450 a 3.100 (média 2.409)g. As principais

cardiopatias que indicaram transplante foram:

cardiomiopatia dilatada (6); cardiomiopatia periparto (5); cardiomiopatia hipertrófica (3); cardiomiopatia valvar (1); tumor cardíaco (1); hipertensão pulmonar primária (1) e Eisenmenger (1). A via de parto empregada foi a vaginal em 13 (80%) casos e cesareana em 5, todos por indicação obstétrica, 4 sob anestesia peridural e 1 com anestesia geral endovenosa. Houve uma gestação gemelar bem tolerada em que o parto foi vaginal sem complicações.

Os esquemas de imunossupressão empregados foram variáveis, a maioria recebeu ciclosporina e prednisona, sendo que a azatioprina foi suspensa em alguns casos devido a colestase. Várias drogas foram usadas na gestação, principalmente anti-hipertensivos e antibióticos. A ciclosporina foi empregada em 16 (88,8%) pacientes, em doses que variaram de 200 a 600mg/dia, com média de 398mg. Em 12 (66,6%) casos foi necessário o aumento da dose, principalmente no 3º trimestre da gestação, para manter níveis séricos adequados. O corticóide foi empregado na dose habitual que variou de 5-25mg. Doze (66,6%) pacientes usaram a azatioprina em doses de 50 a 250mg/dia (média 117,5mg/dia) e em 2 foi suspensa pela presença de colestase.

O controle de rejeição foi realizado através de biópsia endomiocárdica em 5 (27,7%) pacientes, encontrando-se apenas 2 episódios de rejeição (1-leve, 1-moderada) em 2 pacientes, ambos sem repercussão. As demais fizeram apenas ecocardiograma para a avaliação do enxerto e não se observou disfunção ventricular em nenhum caso. As principais complicações maternas e neonatais estão apresentadas nas tabelas II e III.

Ocorreram poucas complicações obstétricas, sendo 2 amniorrexis prematuras e 1 hemorragia puerperal. Uma paciente apresentou quadro depressivo severo no puerpério, interrompeu a imunossupressão e faleceu de rejeição no 3º mês de puerpério. Sinais clínicos de insuficiência cardíaca e disfunção sistólica no ecocardiograma não foram relatados. Cinco pacientes eram portadoras de cardiomiopatia periparto e tiveram evolução favorável, semelhante aos demais casos, porém uma criança apresentou cardiomiopatia dilatada no fim do 1º ano de vida. Nenhuma das pacientes apresentou sinais de disfunção miocárdica na gestação ou no puerpério. Em três casos são relatados seguimentos de 6, 18 e 72 meses (nosso caso) sem nenhuma evidência de disfunção cardíaca tardia pós-gestação. A ciclosporina foi dosada no cordão umbilical de 6 neonatos com níveis 8,73 a 180% dos níveis materno, média de 49,48%. Todas as crianças tiveram alta hospitalar e não foram observadas anomalias fetais, insuficiência supra-renal, infecção neonatal e teratogenicidade. Evolução de 1 semana a 72 (média 17,9) meses, foi referida para 12 crianças, todas com boa evolução, exceção para uma que desenvolveu cardiomiopatia dilatada com 1 ano de vida (mãe com cardiomiopatia periparto antes do TxC).

Tabela II - Principais complicações maternas em 18 gestantes em pós-operatório de transplante cardíaco (n=16) ou cardiopulmonar (n=2).

Tipo de complicação	Nº casos	Período da gestação (meses)
Coletase	4	32
Agravamento de HAS	3	28
Desenvolvimento de HAS	3	26
Pré-eclâmpsia	2	38
Herpes genitais	2	12 e 36
Elevação de creatinina	2	32
Amniorrexe prematura	2	38
Diabetes gestacional	1	28
Rejeição leve	1	24
Rejeição moderada	1	28
Sepses por listéria	1	34
Infecção urinária (E. coli)	1	36
Anemia severa	1	32
Hemorragia	1	Puerpério
Depressão grave	1	Puerpério tardio

HAS - hipertensão arterial sistêmica

Tabela III - Complicações neonatais em 19 crianças em parturientes submetidas a transplante cardíaco

Tipo de cardiopatia	Nº de casos
Baixo peso	8
Prematuridade	6
Gemelaridade	1
Desconforto respiratório*	2
Persistência canal arterial*	2
Icterícia neonatal	1
Hidrocefalia leve	1
Malformações	0
Óbito intra-uterino	0
Óbito neonatal	0
Infecção neonatal	0

* gemelares

A contracepção é um problema complexo nas pacientes submetidas a TxC em idade fértil. Os dispositivos intra-uterinos perdem sua efetividade na vigência de imunossupressão³⁰ e possuem risco elevado de infecção. Os contraceptivos orais exercem efeitos metabólicos adversos e a interação com os imunossupressores predispõe a complicações incluindo acidente vascular cerebral, HA, fenômenos tromboembólicos e colestase hepática⁴. Os métodos de barreira são inócuos para as pacientes, protegem contra infecções mas são de menor eficácia, o que tem motivado à maioria dos centros propor a ligação tubária para as mesmas^{3,4}.

A gravidez impõe importantes alterações que afetam o sistema cardiovascular, com aumento de 30-40% na volemia, aumento significativo do débito cardíaco e frequência cardíaca, queda da resistência vascular sistêmica e tendência à retenção hídrica³¹. Estas alterações promovem sobrecarga cardíaca com aumento no diâmetro do ventrículo direito e insuficiência tricúspide. Todas estas mudanças podem afetar adversamente o coração transplantado, que é denervado, tem alteração de complacência, de função valvar direita e tendência a aterosclerose acelerada, portanto, possui resposta fisioló-

gica alterada³²⁻³⁴. A hipertensão causada pela ciclosporina pode contribuir para esta desadaptação. Entretanto, nas 18 gestações relatadas em pacientes transplantadas, não houve problemas clínicos, todas apresentaram desempenho cardíaco satisfatório, função preservada ao ecocardiograma e o parto vaginal foi bem tolerado.

A fertilidade não parece ser afetada pelos imunossupressores mais usados nos programas de transplante (ciclosporina, azatioprina e prednisona). Muitas das complicações materno-fetais dos imunossupressores têm sido estudadas em transplantados renais, onde se observou HA, piora de função renal, colestase, retardo de crescimento intra-uterino, prematuridade e imunossupressão fetal^{11,12}.

O uso da ciclosporina tem contribuído para importante aumento na sobrevida em todos os tipos de transplante, seus principais efeitos colaterais são: HA, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, hirsutismo, neurotoxicidade, hiperuricemia, hiperplasia gengival e doença linfoproliferativa³⁵. Durante a gestação tem-se observado necessidade de aumento progressivo das doses no 3º trimestre para se manter os níveis séricos aceitáveis. A ciclosporina atravessa a barreira placentária e concentra-se nos fluídos e tecidos fetais, podendo atingir níveis próximos ou mesmo acima dos maternos, exercendo eventual atividade imunossupressora no feto^{19,36}; os níveis decrescem rapidamente e desaparecem nas duas primeiras semanas de vida. Apesar do maior risco de infecção neonatal, não foi observada infecção em nenhuma das 19 crianças. A ciclosporina concentra-se no leite materno, portanto, a amamentação não é recomendada³⁶. Apesar dos efeitos embriogênico e fetotóxico observados em ratos, com altas doses⁹, a teratogenicidade não foi observada em humanos, utilizando a ciclosporina em doses terapêuticas. Nesta revisão não foi encontrado relato de malformações fetais.

A prednisona, mesmo em baixas doses, determina ganho de peso, retenção hídrica, intolerância à glicose, osteoporose, dislipidemia e o seu uso crônico aumenta o risco para úlcera péptica, HA, necrose asséptica, psicose e pancreatite. Não tem demonstrado ser teratogênica, mas pode ocasionar insuficiência supra-renal no feto. Isto não foi observado nesta casuística. A azatioprina, um derivado da 6-mercaptopurina, possui vários efeitos colaterais que são dose-dependentes e seu uso pode determinar mielotoxicidade, alopecia, pancreatite e hepatopatia. Nesta revisão, 4 gestantes apresentaram colestase importante, o que motivou a sua suspensão em 2, embora outros fatores possam ter contribuído, como a própria ciclosporina, drogas anti-hipertensivas e estrógenos. Metabólitos ativos da azatioprina atravessam a barreira placentária e podem exercer imunossupressão fetal. Teratogenicidade não foi documentada em humanos a despeito de relatos de aberrações cromossômicas em animais^{7,8}. Como já mencionado não houve efeito teratogênico nas crianças desta revisão.

A gestação parece não aumentar o risco de rejeição em transplante renal e hepático^{11,14} e nem maior incidência tem sido observada no puerpério, mesmo com dificuldade de se manter nível sérico adequado de ciclosporina. Talvez isto se deva ao *status* imunológico “favorável” da gestação⁶ e ao fato da gravidez, na maioria dos casos, ter ocorrido tardiamente após o transplante (média de 30,8 meses). A monitorização da rejeição do coração transplantado na gravidez é problemática, devido a exposição ao Rx e invasibilidade da biopsia. O eco-bidimensional foi utilizado na avaliação funcional do órgão durante a gestação na maioria dos casos e apenas 2 episódios de rejeição foram diagnosticados pela biopsia endomiocárdica, ambos autolimitados e sem conseqüências. Dependendo do tempo de transplante, a monitorização da rejeição deve ser feita de acordo com os protocolos já estabelecidos. Caso haja necessidade de biopsia endomiocárdica, esta pode ser realizada sem exposição à radiação, usando-se o eco-bidimensional para orientar a biopsia. Existe a possibilidade de sensibilização pela gravidez, o que poderia se refletir em maior incidência de rejeição tardiamente.

Além da possibilidade de rejeição, a gestação após TxC deve ser considerada de alto risco pela possibilidade de agravamento ou aparecimento de HA, pré-eclampsia, piora da função renal e maior risco de infecção, complicações já observadas em gravidez após transplante renal. Nesta revisão a hipertensão esteve presente em 33% dos casos, pré-eclampsia em 11%, piora da função renal em 11% e parto prematuro em 31%; sendo baixa a incidência de infecção. O parto cesáreo foi realizado em 5 (27%) pacientes, todos por indicação obstétrica, taxa comparável à observada na população geral³⁷. As principais complicações estiveram presentes em uma incidência maior que a observada na população normal, mas não superior à observada em outras gestações de alto risco³⁷. Estas pacientes requerem uma rigorosa monitorização cardiológica e obstétrica durante a gestação, parto e puerpério. No tratamento da HA devem ser considerados os efeitos colaterais das drogas para a mãe e para o feto. Os inibidores da enzima de conversão devem ser suspensos pois estão associados a complicações fetais como oligohidrânio, hipotensão, insuficiência renal, malformações cranianas e óbito^{38,39}. A via de parto obedece às indicações obstétricas. Para o manejo anestésico do parto cesareano tem-se preferido a anestesia peridural, contrabalançando a vasodilatação com reposição volêmica. Tem sido recomendada a profilaxia antibiótica com ampicilina e aminoglicosídeo para parto cesareano e vaginal com *fórceps*⁴. A amamentação é desaconselhável devido a presença de ciclosporina no leite materno³⁶. No puerpério parece haver tendência a um aumento exagerado de níveis séricos de ciclosporina, o que geralmente exige a redução da dosagem deste medicamento. Fato interessante é que 5 pacientes desta revisão eram portadoras de cardiomiopatia periparto, com

conhecida predisposição à recorrência em futuras gestações^{40,41}. Nenhuma apresentou evidência de disfunção ventricular no 3º trimestre ou puerpério. Isto sugere que as razões que levam a uma deterioração adicional da função ventricular em uma gestação usual não estão presentes ou estão bloqueadas (pelos imunossuppressores) na gestação pós TxC.

O uso de imunossuppressores durante a gestação em portadoras de enxerto renal e doenças auto-imunes esteve associado a um aumento na incidência de complicações fetais como prematuridade, baixo peso, aborto espontâneo e malformações congênitas^{11,12}. Existe risco adicional das infecções maternas poderem ser transmitidas ao feto (ex. toxoplasmose, citomegalovírus, herpes vírus). Como a ciclosporina atravessa a barreira placentária, o feto pode nascer imunossuprimido e susceptível a infecções neonatais. Nesta revisão foi observado 31% de prematuridade e 42% de baixo peso, taxas superiores à da população geral, onde a prevalência variava de 6,5 a 30%³⁷. Teratogenicidade, anomalias fetais e óbitos não foram observados. Também não houve infecção intra-útero ou no período neonatal. Persistência de canal arterial esteve presente nos gêmeos prematuros. O desenvolvimento dos filhos de mães transplantadas não parece diferir das demais crianças.

O coração transplantado tolera bem as modificações hemodinâmicas impostas pelo ciclo gravídico-puerperal. A gestação não aumenta a incidência de rejeição aguda, permitindo que a avaliação do enxerto seja feita apenas com o ecocardiograma e dispensando a necessidade de biopsia, na maioria dos casos. Os esquemas de imunossupressão devem ser mantidos, tendo-se o cuidado de aumentar a dose de ciclosporina, principalmente, no 3º trimestre, para manutenção dos níveis séricos. A incidência de infecção é baixa. HA, prematuridade e pré-eclampsia parecem ocorrer em maior incidência e devem ser procuradas insistentemente. A via de parto deve obedecer as indicações obstétricas e a anestesia preferida para o parto cesareano é a peridural. Os imunossuppressores não causam efeitos adversos graves no feto e nem malformações congênitas. Mesmo atingindo o sangue fetal parecem não aumentar a incidência de infecção neonatal. O desenvolvimento mental dos filhos de transplantadas é normal.

Mesmo não sendo recomendada após TxC, a gestação é factível e deve ser considerada de alto risco.

Referências

1. Hosenpud DJ, Novick RJ, Breen TJ, Daily OP - The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Eleventh official report - 1994. *J Heart Lung Transplant* 1994;13: 561-70.
2. Hou S - Pregnancy in organ transplant recipients. *Med Clin North Am* 1989; 73:667-83.
3. Mendelson MA - Pregnancy after cardiac transplantation. *Heart Failure* 1994; 9:74-80.
4. Kassoy LR, Herbert fl CM, Wentz AC - Management of heart transplant recipients: guidelines for the obstetrician-gynecologist. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159: 490-9.

5. Minutiello L - Interruzione terapeutica di gravidanza al quarto mese in paziente recentemente sottoposta a intervento di trapianto cardiaco per cardiopatia ipertrofica ostruttiva evoluta in senso dilatativo. *Minerva Cardioangiologica* 1993; 41: 409-15.
6. Hunt SA - Pregnancy in heart transplant recipients: a good idea? *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 499-503.
7. Githens JH, Rosenkrantz JF, Tununck SM - Teratogenic effects of azathioprine (Imuram). *J Pediatr* 1965; 66: 959-61.
8. Gebhardt DOE - Azathioprine teratogenicity: review of the literature and case report. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 270.
9. Mason RJ, Thomson AW, Whiting PH et al - Cyclosporine - induced fetotoxicity in the rat. *Transplantation* 1985; 39: 9-12.
10. Ryffer B, Donatsch P, Madorin M et al - Toxicological evaluation of cyclosporin A. *Arch Toxicol* 1983; 53:107-41.
11. Davidson JM - Renal transplantation and pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 374-80.
12. Muirhead N, Sabaharml HR, Rider MJ, Laznovitz AI, Hollombly DJ - The outcome of pregnancy following renal transplantation. The experience of a single center. *Transplantation* 1992; 54:429-32.
13. Hill NCW, Morris NH, Shaw RW, Mathur S, Rolles K, Burroughs AK - Pregnancy after orthotopic liver transplantation. Case report. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98: 719-21.
14. Laifer SA, Darby MJ, Scantlebuq VP, Harger JH, Caritis SN - Pregnancy and liver transplantation. *Obstet Gynecol* 1990;1083-88.
15. Wagoner LE, Taylor DO, Olsen ST et al - Immunosuppressive therapy, management, and outcome of the heart transplant recipients during pregnancy. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 993-1000.
16. Löwenstein BR, Vain NW, Pemone SV, Wright DR, Bouillon FJ, Favalaro RG - Successful pregnancy and vaginal delivery after heart transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 589-90
17. Lopes P, Petit T, Quentin M, Duveau D, Michand JL, Bonhour JB - Grossesse et accouchement chez une transplantée cardiaque. *Presse Med* 1988; 17: 869.
18. Key TC, Resnik R, Dinrich HC, Reisner LS - Successful pregnancy after heart transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 367-71.
19. Rose ML, Dominguez M, Leaver N, Lachno R, Yacoub MH - Analysis of T cell subpopulations and cyclosporine levels in the blood of two neonates born to immunosuppressed heart-lung transplant recipients. *Transplantation* 1989; 48: 223-6.
20. Camamn WR, Goldman GA, Johnson MD, Moore J, Greene MF - Cesarean delivery in a patient with a transplanted heart. *Anesthesiology* 1989; 618-20.
21. Hedon B, Montoya F, Cabral A - Twin pregnancy and vaginal birth after heart transplantation. *Lancet* 1990; 335: 476-7.
22. Camamn WR, Jarcho JA, Muntz KJ, Greene MF - Uncomplicated vaginal delivery 14 months after cardiac transplantation. *Am Heart J* 1991; 121: 939-41.
23. Kirk EP - Organ transplantation and pregnancy. A case report and review. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1629-34.
24. Carvalho AC, Almeida DR, Cohen M et al - Successful pregnancy, delivery and puerperium in a heart transplant patient with previous peripartum cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1992; 13: 1589-91.
25. Liljestrand J, Lindström B - Childbirth after post partum cardiac insufficiency treated with cardiac transplant. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 406-8.
26. Ahner R - Pregnancy and delivery after heart transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1476-7.
27. Baxi LV, Rho RB - Pregnancy after cardiac transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 33-4.
28. Scott JR, Wagoner LE, Olsen SL, Taylor DO, Renlund DG - Pregnancy in heart transplant recipients: Management and outcome. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 324-7.
29. Darbois Y, Seebacher J, Vanthier-Brouzes D et al - Transplantations cardiaques: repercussions sur la fécondité féminine. *Bul Acad Natl Med* 1991; 4: 531-45.
30. Zerner J, Doil KL, Drewry J, Leeber DA - Intrauterine contraceptive device failures in renal transplant patients. *J Reprod Med* 1981; 26: 99-101.
31. Braunwald E - Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders 1992:1790-1.
32. Greenberg ML, Uretsky BF, Redy PS et al - Long-term hemodynamic follow-up of cardiac transplant patients treated with cyclosporine and prednisone. *Circulation* 1985; 71: 487-94.
33. Olivari MT, Homam DC, Wilson RF, Kubo SH, Ring WS - Coronary artery disease in cardiac transplant patients receiving triple drug immunosuppressive therapy. *Circulation* 1989; 80:III-111-5.
34. Pope SE, Stinson RB, Daughters GT et al - Exercise response of the denervated heart in long term cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 1980; 46: 213-8.
35. Oates JA, Wood AJJ - Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321: 1725-38.
36. Flechner SM, Katz AR, Rogers AJ, Van Buren C, Kahan BD - The presence of cyclosporine in body tissues and fluids during pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 60-3.
37. Rezende J - Obstetrícia. 4^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 1982; 521.
38. Hanssen SM, Keirse MJNC, Van Kelecom F, Van Assche FA - Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin - converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78:128-35.
39. Shotan A, Widerhorn J, Hurst A, Elkayan U - Risk of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: Experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med* 1994; 96: 451-6.
40. Homan DC - Peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1985; 312:1432-7.
41. Carvalho AC, Brandão A, Martinez EE et al - Prognosis in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1989; 64: 540-2.