

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

**Gravidez em portadoras de próteses mecânicas: complicações  
materno-fetais de acordo com a anticoagulação adotada.**

**Yasmin Verhalen Amorim**

São Paulo  
2025

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**Yasmin Verhalen Amorim**

Trabalho de Conclusão do Curso de  
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de  
Ciências Farmacêuticas da  
Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Walkiria Samuel Avila

São Paulo  
2005

## SUMÁRIO

<b>RESUMO .....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>2</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>3</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>4</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>5</b>
<b>3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>6</b>
3.1 Doenças cardíacas que indicam a cirurgia de implante de prótese mecânica.....	6
3.1.1 Complicações em próteses mecânicas.....	6
3.1.2 Administração de anticoagulantes em pacientes com prótese mecânica.....	6
3.2 Varfarina.....	7
3.3 Heparina.....	9
3.4 Gestação.....	10
3.4.1 Risco materno.....	10
3.4.2 Risco ao feto.....	12
3.5 Esquema de anticoagulação.....	13
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>15</b>
4.1 Estratégias de pesquisa.....	15
4.2 Critérios de inclusão.....	15
4.3 Critérios de exclusão.....	15
4.4 Coleta e análise dos dados.....	15
4.5 Análise estatística.....	16
<b>5. RESULTADOS DA PESQUISA.....</b>	<b>16</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>19</b>
<b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>21</b>
<b>8. CONCLUSÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>9. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>22</b>

## RESUMO

VERHALEN, Y. A. Gravidez em portadoras de próteses mecânicas: complicações materno-fetais de acordo com a anticoagulação adotada. ANO. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2025.

**INTRODUÇÃO** O implante de prótese valvar mecânica (PM) pode ser necessário para restaurar o fluxo sanguíneo adequado no coração em casos de doença valvar. A escolha por próteses mecânicas se deve à sua maior durabilidade em comparação às biológicas. No entanto, as PMs são altamente trombogênicas, exigindo o uso contínuo de anticoagulantes ao longo da vida. Neste projeto, será analisada a evolução materno-fetal em gestantes portadoras de próteses mecânicas em uso de anticoagulantes. Esses fármacos estão associados a riscos teratogênicos e hemorrágicos durante a gestação, o que torna esse cenário clínico particularmente desafiador e de alto risco. **OBJETIVO:** Estudar os efeitos da utilização dos anticoagulantes em mulheres portadoras de próteses mecânicas durante a gestação e no puerpério. **MATERIAL:** Foram estudadas 50 gestantes portadoras de PM (média de  $28,6 \pm 7,0$  anos), destacando-se 29 (58%) em posição mitral, 14 (28%) em aórtica, 21 (14,3%) de etiologia reumática e 19 (32,6%) congênitas. O grupo 1 (G1) incluiu 33 pacientes que planejaram a gravidez e seguiram o protocolo de anticoagulação sequencial (HBPM no 1º trimestre, seguido por varfarina entre 12ª e 36ª semana e retornando para HNF próximo ao parto). O Grupo 2 (G2) é composto por 17 pacientes que não fizeram o planejamento da gravidez. **MÉTODOS:** Os desfechos avaliados foram óbito materno, hemorragia, tromboembolismo, perdas gestacionais (antes das 20 semanas), prematuridade (parto antes de 37 semanas) e malformações fetais. Foi considerado uma gravidez bem-sucedida aquela que chegou ao termo (após 37 semanas) sem complicações materna e fetal. **RESULTADOS:** No estudo comparativo entre gestantes com prótese valvar mecânica, divididas em grupo planejado (G1, n=33) e não planejado (G2, n=17), os desfechos materno-fetais mostraram diferenças significativas. No G1, 57,5% das gestantes tiveram sucesso materno-fetal, contra apenas 23,5% no G2. Complicações maternas no G1 incluíram tromboembolia (15,1%), hemorragia (1,1%), óbito (6%) e aborto (12,1%), enquanto no G2 foram tromboembolia (5,8%), hemorragia (11,7%) e aborto (47%). Desfechos fetais no G1 apresentaram prematuridade (12,1%), hemorragia (5,8%) e cardiopatia congênita (3,1%), e no G2, prematuridade (23,5%) e cardiopatia congênita (17,6%). **CONCLUSÃO:** A gravidez em mulheres com próteses valvares mecânicas tem melhores desfechos com anticoagulação sequencial e aconselhamento pré-concepcional, equilibrando prevenção de tromboembolismo e hemorragia materna com redução de malformações fetais. A abordagem multidisciplinar e monitoramento rigoroso são cruciais, mas riscos persistem.

Palavras-chave: anticoagulantes, cardiopatia, prótese mecânica, gravidez.

## ABSTRACT

VERHALEN, Y. A. Pregnancy in Women with Mechanical Heart Valves: Maternal and Fetal Complications According to the Anticoagulation Strategy Adopted. YEAR. [no page number]. Undergraduate Thesis in Pharmacy-Biochemistry – Faculty of Pharmaceutical Sciences – University of São Paulo, São Paulo, 2025.

**INTRODUCTION:** The implantation of a mechanical heart valve (MHV) may be necessary to restore adequate blood flow in cases of valvular disease. Mechanical prostheses are preferred due to their superior durability compared to biological valves. However, MHVs are highly thrombogenic, requiring lifelong anticoagulant therapy. This project aims to analyze maternal-fetal outcomes in pregnant women with mechanical heart valves who are undergoing anticoagulant therapy. These medications are associated with teratogenic and hemorrhagic risks during pregnancy, making this clinical scenario particularly challenging and high risk. **OBJECTIVE:** To study the effects of anticoagulant use in women with mechanical heart valves during pregnancy and the postpartum period. **MATERIAL:** The study included 50 pregnant women with MHVs (mean age  $28.6 \pm 7.0$  years), of whom 29 (58%) had mitral valve prostheses, 14 (28%) had aortic valve prostheses, 21 (42%) had rheumatic etiology, and 19 (38%) had congenital heart disease. Group 1 (G1) consisted of 33 patients who had planned their pregnancies and followed a sequential anticoagulation protocol (LMWH in the first trimester, followed by warfarin from the 12th to 36th weeks, and then UFH close to delivery). Group 2 (G2) included 17 patients with unplanned pregnancies. **METHODS:** Outcomes assessed included maternal death, hemorrhage, thromboembolism, pregnancy loss (before 20 weeks), prematurity (delivery before 37 weeks), and fetal malformations. A successful pregnancy was defined as one reaching term (after 37 weeks) without maternal or fetal complications. **RESULTS:** In the comparative study of pregnant women with mechanical heart valve prostheses, divided into a planned group (G1, n=33) and an unplanned group (G2, n=17), maternal-fetal outcomes showed significant differences. In G1, 57.5% of the pregnancies had successful maternal-fetal outcomes, compared to only 23.5% in G2. Maternal complications in G1 included thromboembolism (15.1%), hemorrhage (1.1%), death (6%), and miscarriage (12.1%), while in G2, complications were thromboembolism (5.8%), hemorrhage (11.7%), and miscarriage (47%). Fetal outcomes in G1 included prematurity (12.1%), hemorrhage (5.8%), and congenital heart disease (3.1%), whereas in G2, prematurity (23.5%) and congenital heart disease (17.6%) were observed. **CONCLUSION:** Pregnancy in women with mechanical heart valve prostheses has better outcomes with sequential anticoagulation and preconception counseling, balancing the prevention of thromboembolism and maternal hemorrhage with a reduction in fetal malformations. A multidisciplinary approach and close monitoring are crucial, though risks persist.

**Keywords:** anticoagulants, heart disease, mechanical prosthesis, pregnancy.

**LISTA DE ABREVIATURAS**

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
PM	Prótese mecânica
HBPM	Heparina de Baixo Peso Molecular
HNF	Heparina não fracionada
INR	International normalized ratio
TTPA	Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada
IG	Idade gestacional
G1	Grupo 1
G2	Grupo 2
InCor	Instituto do Coração
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
AT	Antitrombina
DDP	Descolamento de placenta
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino
IC	Insuficiência Cardíaca
AVK	Antagonistas da vitamina K

## 1. INTRODUÇÃO

A gravidez em mulheres portadoras de prótese valvar mecânica envolve riscos materno-fetais, resultante tanto da natureza trombogênica da prótese quanto do estado de hipercoagulabilidade característico do ciclo gravídico-puerperal (AVILA, W. S. et al., 2025). Esta condição exige o uso contínuo de anticoagulantes durante a gestação e no período pós-parto. Entretanto, os anticoagulantes disponíveis para a prevenção do tromboembolismo, como varfarina e heparina, apresentam riscos materno e fetais (AVILA, SAMUEL, WALKIRIA, 2005). Estima-se que aproximadamente 20% das pacientes apresentam complicações tromboembólicas e/ou hemorrágicas durante gestação, parto ou puerpério, devido ao uso dos anticoagulantes em portadores de próteses mecânicas (AVILA, SAMUEL, WALKIRIA, 2005)<sup>2</sup>. A esse cenário acrescenta-se ainda as complicações obstétricas e fetais que podem ocorrer, tais como abortos espontâneos, hemorragia fetal e parto prematuro (AVILA, SAMUEL, WALKIRIA, 2005).

Ademais, a varfarina sódica é mencionada como teratogênica e causa malformações conhecidas como síndrome do "warfarin fetal," quando utilizada no 1º trimestre da gestação (D'SOUZA, ROHAN, 2017). Vale resaltar que a farmacocinética da varfarina sódica pode resultar em uma alta concentração sanguínea no feto, que não pode ser estimada com precisão em exames do sangue materno.

Em contrapartida, a heparina não ultrapassa a barreira placentária, proporcionando proteção ao feto. No entanto, seu uso prolongado, em pacientes com próteses mecânicas está associado a um alto risco de trombose da prótese, osteoporose, hemorragia, reações alérgicas e necrose da pele<sup>3</sup>. Por essa razão, a heparina deve ser restrita à fase de embriogênese, ou seja, no 1º trimestre da gestação, para evitar a teratogenicidade, e na fase pré-parto, a fim de prevenir hemorragia materno-fetal associada ao uso da varfarina (BATES et al., 2012).

Diversos esquemas de anticoagulação têm sido propostos para a prevenção de tromboembolismo durante a gestação e o puerpério, com o objetivo de preservar a vida materna e fetal. No entanto, nenhum desses regimes assegura plenamente o sucesso gestacional em mulheres com PM. Diante das incertezas e da escassez de diretrizes específicas sobre o uso de

anticoagulantes em gestantes portadoras de próteses mecânicas, este estudo foi motivado a investigar esse cenário clínico de alto risco.

## **2. OBJETIVO**

Analisar a evolução materno-fetal de acordo com o regime de anticoagulação adotado em mulheres portadoras de prótese mecânicas durante a gestação e após o parto.



### **3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

#### **3.1 DOENÇAS CARDIACAS QUE INDICAM A CIRURGIA DE IMPLANTE DE PRÓTESE MECÂNICA**

A cirurgia de implante de próteses mecânicas é indicada quando as valvas cardíacas apresentam disfunção que compromete o funcionamento do coração. As lesões estruturais que levam à substituição das valvas naturais por prótese são: a estenose valvar, caracterizada pela obstrução da valva aórtica ou mitral, que ocasiona dificuldade para passagem do sangue. No Brasil a etiologia mais frequente em mulheres em idade reprodutiva está relacionada a insuficiência valvar que ocorre pela falta de coaptação das valvas seja do aparelho mitral ou aórtico e consequentemente levam a um refluxo do sangue; à febre reumática e as doenças congênitas.

##### **3.1.1 COMPLICAÇÕES EM PRÓTESES MECÂNICAS**

Embora as próteses valvares mecânicas apresentem boa durabilidade, elas estão associadas a um risco aumentado de trombose e eventos tromboembólicos. Esse risco decorre de fatores como o fluxo sanguíneo turbulento gerado pela configuração não anatômica da prótese, que cria zonas de estase e baixa velocidade, favorecendo a formação de trombos. Além disso, o contato do sangue com a superfície metálica da prótese pode ativar plaquetas e a cascata de coagulação, contribuindo para a trombogênese. Essas características tornam essencial o uso contínuo de anticoagulantes em pacientes com próteses mecânicas para prevenir complicações.

##### **3.1.2 ADMINISTRAÇÃO DE ANTICOAGULANTES EM PACIENTES COM PRÓTESE MECÂNICA**

Para evitar a formação de coágulos e consequentemente evitar o risco da trombose e embolia, pacientes com prótese mecânica devem utilizar anticoagulantes de forma contínua.

A varfarina é o anticoagulante mais recomendado para pacientes com próteses valvares mecânicas, devido à sua eficácia comprovada e à possibilidade de

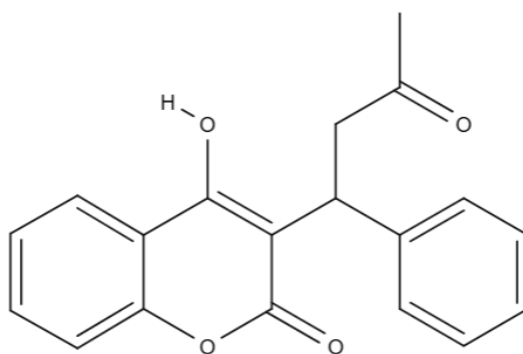
monitoramento preciso por meio do INR (Razão Normalizada Internacional). As diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia reforçam seu uso nesses casos, especialmente pela necessidade de manter níveis estáveis de anticoagulação para prevenir eventos tromboembólicos (GUALANDRO, D. M. et al. 2024).

No entanto, durante o primeiro trimestre da gestação, a varfarina é contraindicada devido ao risco de embriopatia. Nessas situações, recomenda-se a substituição temporária por heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina não fracionada (HNF), conforme orientações específicas para cada fase da gestação.

### 3.2 VARFARINA

A varfarina é rapidamente absorvida pelo organismo, apresentando biodisponibilidade de 100%. Liga-se em mais de 99% à albumina plasmática, o que contribui para sua longa meia-vida de 36 horas. É metabolizada no fígado, principalmente pelas enzimas P450 e CYP2C9, gerando metabolitos inativos excretados em pequena quantidade pelos rins. (Zehnder, James L. 2017).

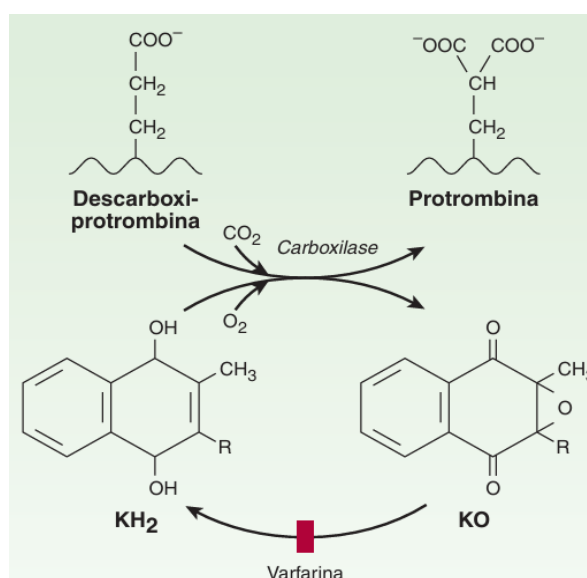
A varfarina atua como antagonista da vitamina K ao inibir a enzima epóxido redutase (VKOR), responsável por regenerar a forma ativa da vitamina K a partir de seu epóxido. Essa inibição impede a carboxilação  $\gamma$ -glutâmica dos fatores de coagulação II, VII, IX e X, bem como das proteínas anticoagulantes C e S, processos essenciais para a ativação dessas proteínas e sua capacidade de se ligar ao cálcio e às membranas celulares. Como resultado, a cascata de coagulação é comprometida, reduzindo a formação de trombos. Esse mecanismo é fundamental para o efeito anticoagulante da varfarina (Zehnder, James L. 2017).



**Figura 1.** Varfarina

Um dos efeitos tóxicos da varfarina é que ela atravessa facilmente a barreira placentária, sendo teratogênica, podendo causar a síndrome da varfarina e distúrbios hemorrágicos no feto.

O controle da varfarina é feito através da faixa terapêutica definida pela razão normalizada internacional (INR). A faixa recomendada de INR é de 2,5 a 3,5 e de acordo com o resultado desse exame a dose de varfarina é ajustada, sendo este fármaco de manejo clínico mais previsível já que tem uma ação de duração mais longa e seu efeito mais estável porque age indiretamente na cascata de coagulação.

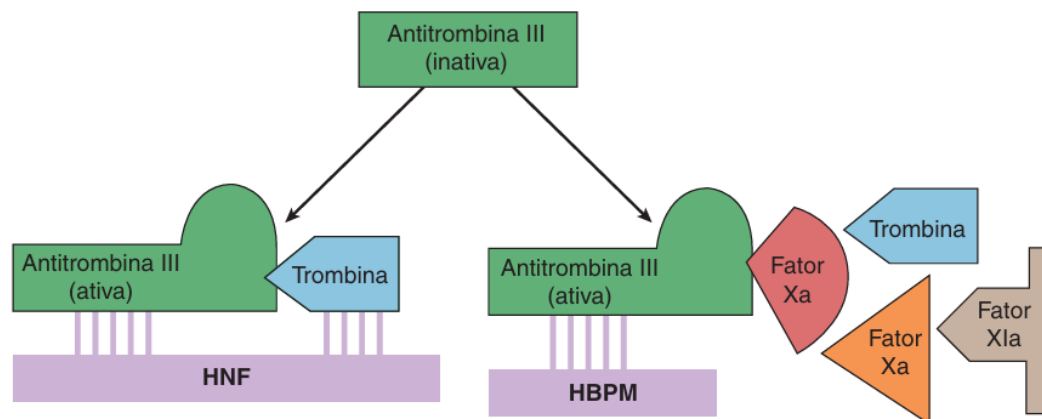


**Figura 2.** Ciclo da Vitamina K (Zehnder, James L. 2017).

### 3.3 HEPARINA

A heparina é uma mistura de mucopolissacarídeos sulfatados, que se liga a antitrombina (AT) para ocorrer sua atividade biológica. A AT inibe os fatores de coagulação, como a trombina e fator Xa, formando complexos estáveis. A presença da heparina acelera essa reação em até 1.000 vezes e funciona como um cofator para reação anti-trombina protease, sem ser consumida, e após esse processo ela é liberada e irá se ligar a outra molécula de AT. Entretanto, apenas um terço das moléculas de heparina comerciais é ativa, pois a sequência de pentassacarídeos necessária para alta afinidade à trombina está presente apenas em algumas moléculas.

A heparina não fracionada (HNF) inibe fortemente a coagulação, especialmente a trombina. Já a HBPM, maior efeito no fator Xa e são mais eficazes em condições tromboembólicas, a enoxaparina por exemplo, têm maior disponibilidade e exigem uma menor administração em comparação com a HNF (Zehnder, James L. 2017).



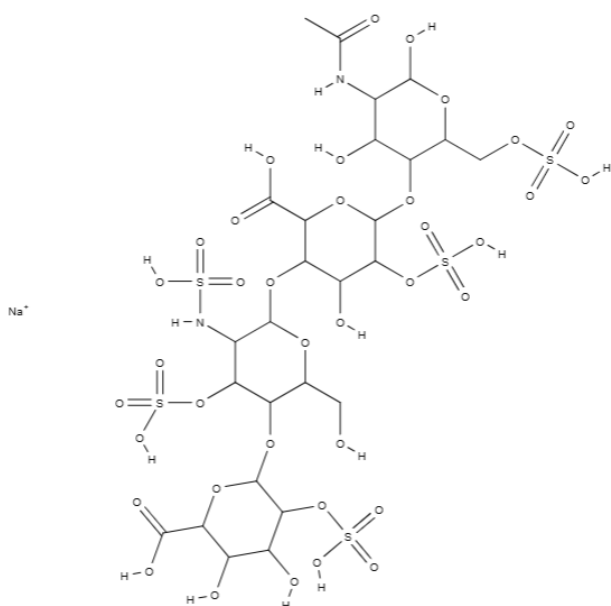
**Figura 3** Diferenças entre HNF e HBPM (Zehnder, James L. 2017).

A HNF é administrada principalmente por via subcutânea, tendo uma absorção irregular que pode variar com o local de aplicação, tendo uma biodisponibilidade de 30 a 70% e para situações de emergência por via intravenosa com absorção de 100%. A sua distribuição é limitada ao plasma com alta ligação as proteínas plasmáticas (AT). Em sua maioria metabolizada no fígado e muito pouco no pulmão e sua excreção ocorre principalmente pelos rins, tendo uma meia vida de 1 a 2 horas.

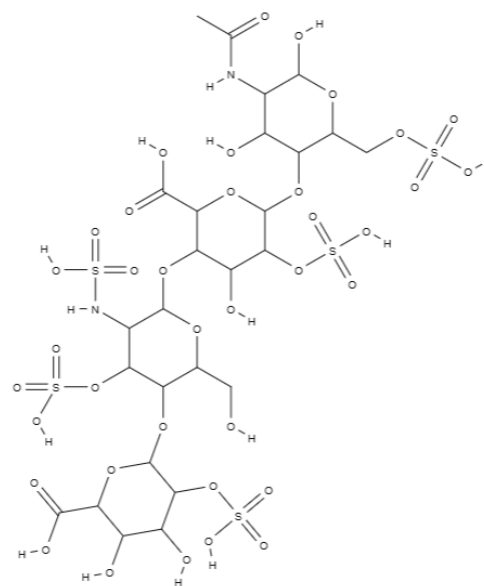
A HBPM é administrada por via subcutânea por ter seus efeitos mais previsíveis e eficientes, com uma biodisponibilidade de aproximadamente 90%, e não necessita de monitoramento frequente da coagulação devido à sua farmacocinética estável. Tem uma distribuição mais ampla nos tecidos porque sua ligação as proteínas plasmáticas é menor tendo desse modo uma meia vida maior, cerca de 4 a 6 horas, permitindo uma frequência de aplicação menor. Sua estrutura molecular mais simples facilita seu metabolismo, que ocorre pelo fígado e com eliminação renal.

Alguns fatores que influenciam a farmacocinética da heparina são: insuficiência renal, obesidade e gravidez. Este último ocorre porque durante a gravidez ocorrem mudanças fisiológicas como aumento do volume plasmático e da função renal, que podem afetar a concentração de heparina plasmática, necessitando desse modo, de um controle maior.<sup>13-15</sup>

O monitoramento da HNF é feito através do tempo de tromboplastina ativado (TTPa) que é medidos por titulação de protamina (0,2 a 0,4 unidade/mL) ou anti-Xa (0,3 a 0,7 unidade/ mL). Já as HBPM são feitas por anti-Xa com níveis terapêuticos de 0,5 a 1,0 unidade/mL para duas aplicações por dia e 1,5 unidade/mL para dose diária (Zehnder, James L. 2017).



**Figura 4** Heparina Sódica (HNF)



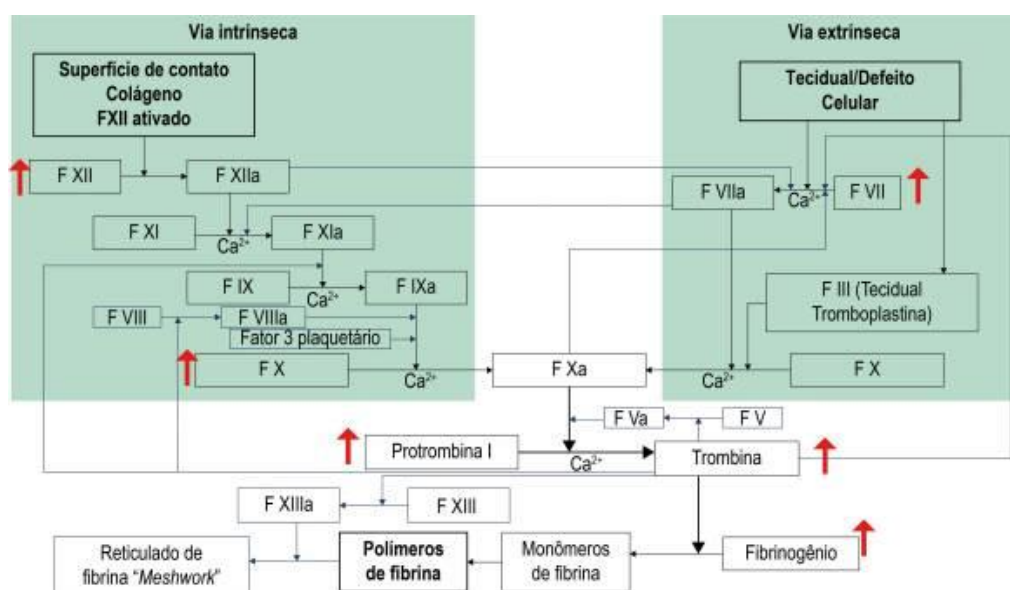
**Figura 5** Enoxaparina (HBPM)

### 3.4 GRAVIDEZ

#### 3.4.1 RISCO MATERNO

A gestação promove diversas alterações fisiológicas no organismo materno, predispondo a complicações como diabetes gestacional, que pode ocasionar parto prematuro, macrosomia e distress respiratório neonatal (METZGER et al., 2008). Alterações hormonais e o aumento da viscosidade sanguínea induzem um estado de hipercoagulabilidade fisiológica, uma adaptação que minimiza o risco de hemorragia durante o parto, mas eleva a probabilidade de eventos tromboembólicos, como trombose venosa e embolia pulmonar (JAFFER et al., 2012). Além disso, condições como pré-eclâmpsia, caracterizada por hipertensão e proteinúria, transtornos respiratórios e hemorragia pós-parto também representam riscos significativos.

Essas mudanças hemostáticas intensificam-se ao longo da gestação, com aumento progressivo na síntese dos fatores de coagulação II, VII, VIII, IX, X e do fibrinogênio, aliado à redução de anticoagulantes endógenos, sobretudo antitrombina e proteína S. Tais fatores culminam no estado de hipercoagulabilidade típico da gravidez fisiológica, manifestando-se após o primeiro trimestre com encurtamento dos tempos de protrombina, tromboplastina parcial ativada e trombina, o que compromete a funcionalidade do sistema anticoagulante. A compressão mecânica do plexo venoso dos membros inferiores pelo útero gravídico agrava essa predisposição, favorecendo o risco de tromboembolismo característico do período gestacional.



**Tabela 1** - Ativação dos fatores de coagulação durante a gravidez. F: fator. Adaptada e traduzida de Bremme et al., 2003.<sup>12</sup> (Avila WS, et al. 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em colaboração com programas internacionais de planejamento familiar e com base em revisões sistemáticas da literatura, elaborou uma classificação de risco para gestantes, considerando suas comorbidades cardíacas. Essa classificação é composta por quatro níveis, que variam de mínimo a muito alto. Mulheres portadoras de próteses valvares mecânicas são enquadradas na categoria 3, na qual os riscos associados são considerados altos, com taxas de complicações cardiovasculares estimadas entre 19% e 27%, desaconselhando-se a gravidez devido à condição clínica dessas pacientes e à necessidade imperativa de anticoagulação. Esse cenário eleva significativamente os riscos maternos e fetais, agravados pelo estado de hipercoagulabilidade fisiológica

inerente à gestação, que compromete o equilíbrio hemostático e predispõe a complicações tromboembólicas.

Estima-se que essas pacientes apresentem um risco de trombose valvar de aproximadamente 5% durante a gestação, com taxas de mortalidade materna variando entre 9% e 20%. A maior incidência de trombose ocorre durante a transição para heparinas, especialmente nas primeiras 24 horas de substituição pela heparina de baixo peso molecular (HBPM), quando flutuações no nível do fator anti-Xa resultam em anticoagulação subótima. Comparativamente, a heparina não fracionada (HNF) apresenta eficácia inferior à HBPM e seu uso prolongado associa-se a complicações como osteoporose e trombocitopenia, limitando sua aplicabilidade.

Diante da menor eficácia das heparinas e da elevada incidência de eventos tromboembólicos, observa-se uma preferência pelo uso da varfarina durante a gestação. Estudos sugerem que a varfarina proporciona maior estabilidade na anticoagulação, mantendo níveis controlados e sustentados, o que a torna uma opção mais segura em determinados contextos clínicos (AVILA et al., 2020). Contudo, sua utilização requer monitoramento rigoroso para equilibrar os benefícios maternos com os potenciais riscos fetais.

### 3.4.2 RISCO AO FETO

A varfarina é uma molécula muito pequena e lipofílica, por esse motivo atravessa facilmente a barreira placentária e entra na circulação fetal podendo ocasionar diversos problemas como: hemorragias porque o fígado do feto é imaturo e sensível à inibição da vitamina K, isso pode resultar em um efeito anticoagulante pronunciado; deslocamento de placenta, essa anticoagulação mencionada anteriormente pode levar a sangramentos placentários que comprometem a aderência da placenta ao útero e que podem acarretar no descolamento prematuro de placenta (DPP) que leva a sangramento, sofrimento fetal, restrição de crescimento e óbito intrauterino. A utilização da varfarina no 1º trimestre pode ocasionar a síndrome da varfarina em que o feto poderá ter malformações como hipoplasia nasal, anomalias do SNC e defeitos cardíacos.<sup>20-22</sup>

### 3.5 ESQUEMA DE ANTICOAGULAÇÃO

Não há um consenso de qual melhor anticoagulante para gestantes portadoras de próteses mecânicas, porque nenhuma opção de anticoagulante apresentada até hoje forneceu evidências que são seguras o suficiente e não acarretariam riscos para mãe ou para o feto, sejam elas combinadas ou isoladas. Já a HNF por via subcutânea está sendo cada vez menos indicada, devido a estudos, como do InCor, mostraram que a maioria dos casos de tromboembolismo ocorreram durante seu uso. Em substituição a HNF subcutânea, está aumentando a recomendação do uso da HBPM como uma opção mais segura (Ávila, WS, 2010).

Atualmente entende-se que a anticoagulação permanente em gestantes portadoras de PM deve seguir um esquema com cinco momentos:

Momento 1: Pré-concepção, no qual ocorre um planejamento da gravidez junto ao médico e este faz uma avaliação fornecendo e esclarecendo os riscos e orientações que a paciente deverá seguir;

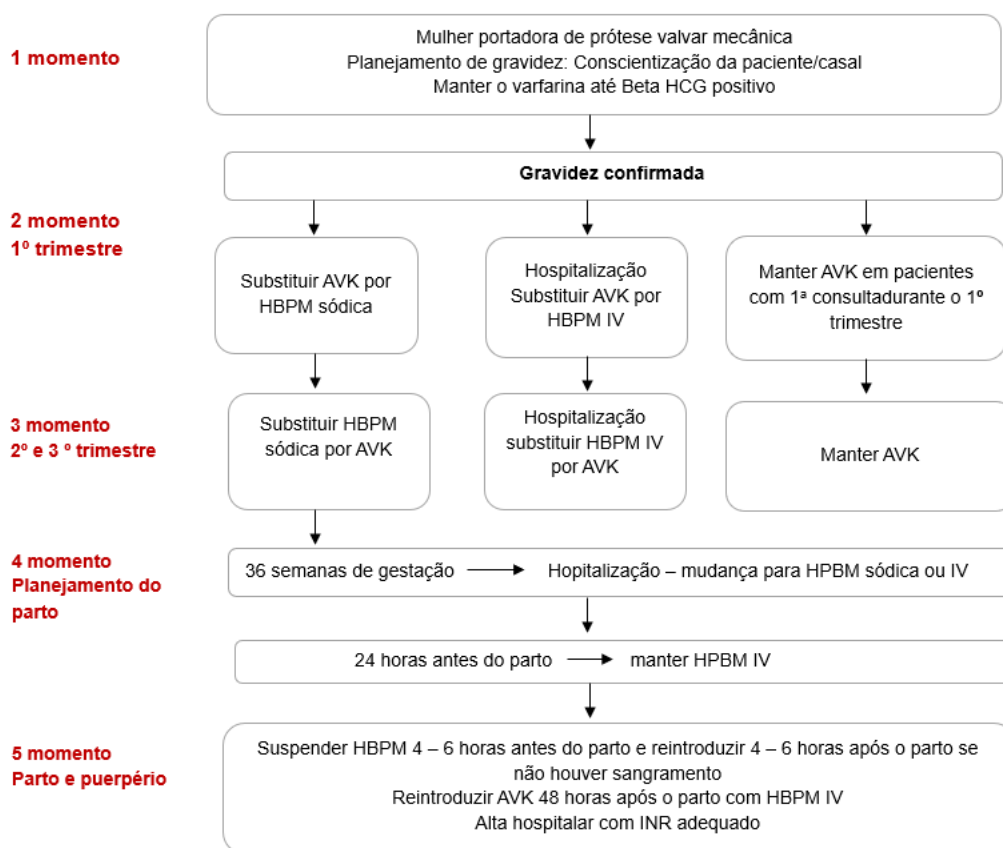
Momento 2: Primeiro trimestre da gestação, neste momento é feita a substituição da varfarina pela heparina, preferencialmente a HBPM, mas esta necessita de controle do fator antiXa toda semana, caso isso não seja viável a opção indicada é a HFN intravenosa entre a 6ª e 9ª semana de gestação. Se a paciente não for orientada e sua primeira consulta for após a sexta semana gestacional estando em uso de varfarina, a recomendação é que esta não deve ser suspensa e deve-se avisar a gestante sobre os riscos de teratogênese;

Momento 3: Retorno da varfarina, com o risco da teratogênese afastado a melhor opção para a mãe é utilizar a varfarina durante o segundo e terceiro trimestre. Essa transição deve ser feita junto a heparina até o INR alcançar níveis adequados;

Momento 4: Pré-parto, volta da heparina. A gestante deve ser hospitalizada com 36 semanas e fazer a substituição por HNF ou HBPM até o momento do parto;

Momento 5: Após 6 horas do parto deve-se reintroduzir a heparina em doses terapêuticas e após 48 horas a varfarina pode ser reintroduzida obedecendo o esquema de transição até o INR chegar a 2,0 e é dado a alta hospitalar (Ávila WS, et al. 2020).





**Figura 6** – Recomendações para a anticoagulação em prótese valvar mecânica durante a gestação. AVK: antagonistas da vitamina K; HBPM SC: heparina de baixo peso molecular por via subcutânea; HCG: hormônio gonadotrofina coriônica; HNF IV: heparina não fracionada por via intravenosa; TTPA: tempo de tromboplastina parcial ativado. HBPM SC 12/12h = 1 mg/kg/dose; HNF IV = 18 UI/kg/h. Controle de dose e metas: HBPM SC = fator antiXa entre 0,6 e 1,2 U/ml semanal; HNF IV TTPA: 2 vezes o valor normal/diário; AVK = INR 2,5 a 3,5 quinzenal (Avila WS, et al. 2020).

Á vista do exposto, constata-se que a anticoagulação em gestantes portadoras de próteses valvares mecânicas representa um desafio clínico significativo. É essencial manter uma anticoagulação eficaz e contínua durante a gestação e o puerpério para prevenir eventos tromboembólicos, que podem ter consequências graves tanto para a mãe quanto para o feto. Entretanto, as opções terapêuticas disponíveis, como a varfarina e as heparinas, estão associadas a complicações durante a gravidez. Além disso, a literatura médica carece de diretrizes consensuais e robustas sobre a conduta ideal da anticoagulação nessas pacientes durante a gestação. Essa lacuna de conhecimento motivou a realização deste estudo.

## 4. MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1. ESTRATÉGIAS DE PESQUISA

Trata-se de um estudo quantitativo, com delineamento de coorte comparativa e análise retrospectiva. O objetivo é avaliar a associação entre a adoção ou não do protocolo sequencial de anticoagulação e os desfechos maternos e fetais em gestantes portadoras de prótese valvar mecânica.

### 4.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas gestantes portadoras de prótese valvar mecânica em uso de anticoagulantes, acompanhadas no Ambulatório de Cardiopatia na Gravidez do InCor – FMUSP.

### 4.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas as pacientes que não atenderam a todos os critérios descritos no item 3.2.

### 4.4. COLETA E ANÁLISE DOS DADOS

Foram analisados dados retrospectivos de 50 gestantes portadoras de prótese mecânica, com média de idade de  $28,6 \pm 7,0$  anos. Dentre elas, 29 (58%) possuíam prótese em posição mitral e 14 (28%) em posição aórtica; 21 (42%) tinham cardiopatia de etiologia reumática e 19 (38%) de origem congênita.

As pacientes foram divididas em dois grupos:

- Grupo G1 (n = 33): composto por gestantes que planejaram a gravidez e receberam orientação prévia sobre o esquema sequencial de anticoagulação, a ser iniciado caso a gestação fosse confirmada. O protocolo consistiu em: heparina de baixo peso molecular (HBPM) no primeiro trimestre, varfarina da 12<sup>a</sup> à 36<sup>a</sup> semana de gestação, e retomada de HBPM ou heparina não fracionada (HNF) até 24 ou 6 horas antes do parto, respectivamente. Após o parto, reiniciava-se a HBPM após 6 horas e a varfarina após 48 horas. O ajuste das doses foi monitorado por meio do fator anti-Xa para HBPM, INR para varfarina e TTPA para HNF.

- Grupo G2 (n = 17): formado por gestantes que não planejaram a gravidez e chegaram à primeira consulta durante o primeiro trimestre. Essas pacientes faziam uso de varfarina ou haviam interrompido seu uso espontaneamente no início da gestação.

Considerou-se como sucesso gestacional os casos que atingiram termo (idade gestacional > 37 semanas) sem complicações maternas ou fetais. Os desfechos avaliados incluíram: óbito materno, hemorragia, eventos tromboembólicos, parto prematuro (< 37 semanas), perdas gestacionais precoces (< 20 semanas) e malformações fetais.

A coleta dos dados foi realizada a partir do banco de dados do Ambulatório de Cardiopatias na Gravidez : Registro InCor HCFMUSP

#### 4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As frequências dos desfechos entre os grupos foram comparadas por meio do teste do Qui-quadrado ( $\chi^2$ ), com nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

O nível de significância representa o limite para considerar um resultado significativo e rejeitar a hipótese nula – que os resultados observados são devidos ao acaso – o valor de 5% é um padrão amplamente aceito na área da saúde, e reflete um equilíbrio entre identificar diferenças reais e minimizar o risco de falsos positivos.

Desse modo, um valor de  $p < 0,05$  significa que os resultados obtidos não ocorreram devido ao acaso, se  $p > 0,05$  os resultados ocorrem devido ao acaso e não tem relação entre eles.

### 5. RESULTADOS DA PESQUISA

No período entre 2015 a 2021, 560 gestantes com cardiopatia buscaram orientação médica no ambulatório do Núcleo de Cardiopatia e Gravidez do InCor-FMUSP e foram acompanhadas durante a gestação. Dentre elas, 50 gestantes, com uma idade média de 28 anos, todas eram portadoras de próteses mecânicas.

A etiologia das cardiopatias nessas pacientes variou: 21 (42%) tinham cardiopatia de etiologia reumática e 19 (38%) de origem congênita.. Em relação à posição das próteses, 58% estavam em posição mitral, 28% em posição aórtica e 14% em posição mitro-aórtica.

**Quadro 1 - Comparação dos Desfechos Materno-Fetais em Gestantes com Prótese Valvar Mecânica: Gravidez Planejada (G1) vs. Não Planejada (G2)**

Número da Amostra (50)		G1 (33)	G2 (17)
<b>Materno-fetal n (%)</b>	Sucesso	19 (57,5%) *	4 (23,5%)
<b>Materno n (%)</b>	Tromboembolia	5 (15,1%)	1 (5,8%)
	Hemorragia	1 (1,1%)	2 (11,7%)
	Óbito	2 (6%)	0
<b>Fetal n (%)</b>	Aborto	4 (12,1%)	8 (47%)*
	Prematuro	4 (12,1%)	4 (23%)
	Hemorragia	1 (5,8%)	0
	Cardiopatía Congênita	1(3,1%)	3 (17,6%)

**\*p=0,036**

No G1, 19 pacientes (57,5%) alcançaram sucesso gestacional, definido como gestação a termo ( $\geq 37$  semanas) sem complicações maternas ou fetais. As demais 14 pacientes (42,5%) tiveram desfechos desfavoráveis.

Entre os casos de insucesso, cinco pacientes (15,1%) desenvolveram trombose, detalhados a seguir:

- 1) Paciente com insuficiência cardíaca (IC) pré-existente e persistente durante a gestação: apresentou trombose durante a gestação e novamente no pós-parto. A paciente contraiu COVID-19, evoluiu para choque e faleceu. O recém-nascido (RN) nasceu prematuro às 32 semanas. A infecção por COVID-19 foi um fator agravante nesse desfecho.
- 2) Paciente com IC antes e durante a gestação: teve trombose durante a gestação, resultando em parto prematuro (32 semanas).
- 3) Paciente sob uso de heparina: desenvolveu trombose no primeiro trimestre, evoluindo para aborto seguido de óbito materno.

4) Duas pacientes com trombose de prótese no pós-parto:

- Uma teve o evento 60 dias após o parto, necessitando cirurgia de emergência.
- A outra apresentou trombose 48 horas após o parto, sob heparina, evoluindo para choque. Houve recuperação após intervenção cirúrgica de urgência. Houve três abortos espontâneos, totalizando quatro (12,1%) que ocorreram sob uso de heparina.

Um RN apresentou hemorragia cerebral (5,8%), uma paciente teve hemorragia materna (1,1%), e um RN foi diagnosticado com cardiopatia congênita (3,1%), caracterizada como sopro cardíaco.

No G2, quatro pacientes (23,5%) alcançaram sucesso na gravidez, enquanto 13 (76,5%) tiveram insucesso — diferença significativa em relação ao G1 ( $p=0,036$ ).

Entre os casos de insucesso, destacam-se oito abortos (47%), com as seguintes circunstâncias:

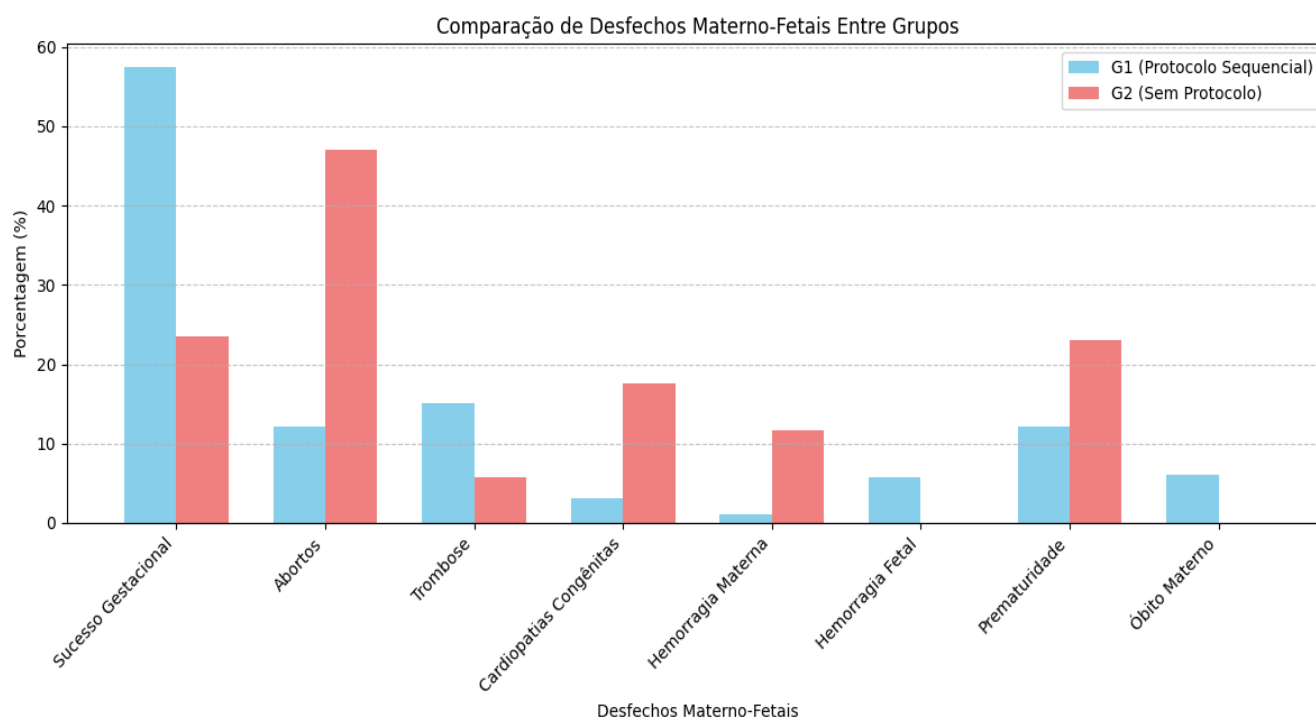
- 1) Três ocorreram em pacientes que usavam varfarina no primeiro trimestre;
- 2) Três casos estavam em uso de heparina no mesmo período;
- 3) Um outro caso em paciente que não utilizava anticoagulantes;
- 4) E por último, um aborto em paciente que iniciou a gestação com varfarina e trocou para heparina ainda no primeiro trimestre.

Três RNs, (17,6%) cujas mães usaram varfarina durante toda a gestação com transição para heparina no curso da 36ª semana, nasceram com cardiopatias congênitas (um com comunicação interventricular (CIV) associada a forame oval patente (FOP), outro RN com cardiopatia congênita (CC) não especificada, e um RN com sopro cardíaco em investigação.

Duas gestantes do G2, que também usaram varfarina com troca na 36ª semana de gestação para heparina, apresentaram as seguintes complicações maternas:

- 5) IC pós-parto com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) de 35%.
- 6) Trombose pós-parto, totalizando 1 caso de tromboembolismo no G2 (5,8%).

A prematuridade foi observada em 4 casos (23%), e duas pacientes apresentaram hemorragia materna (11,7%). Não houve registros de hemorragia fetal ou óbitos maternos no G2.



## 6. DISCUSSÃO

Os resultados apresentados neste estudo demonstraram que o protocolo sequencial de anticoagulação, adotado pelo grupo G1, esteve associado a melhores desfechos materno-fetais, com uma taxa de sucesso gestacional de 57,5% contra apenas 23,5% no grupo G2 ( $p=0,036$ ), que não seguiu o protocolo e apresentou manejo irregular de anticoagulantes. Essa diferença significativa reforça a importância do planejamento gestacional e do acompanhamento rigoroso em gestantes com próteses valvares mecânicas, uma população de alto risco para complicações tromboembólicas e hemorrágicas.

A maior taxa de sucesso gestacional no G1 alinha-se com as recomendações de Avila et al. (2020), que, na Diretriz Brasileira de Cardio-obstetrícia, destacam que o uso sequencial de anticoagulantes, com transição planejada entre varfarina e heparina em momentos específicos da gestação, pode minimizar riscos maternos e fetais.

No entanto, mesmo com o protocolo, o G1 apresentou uma incidência significativa de eventos tromboembólicos (15,1%), o que reflete a complexidade clínica dessas pacientes. Dentre os cinco casos de trombose no G1, dois foram agravados por insuficiência cardíaca (IC) pré-existente, e um deles teve o desfecho materno fatal influenciado pela infecção por COVID-19. Esse achado é consistente com a literatura, que aponta a IC como um fator de risco adicional para eventos tromboembólicos em gestantes com próteses valvares. Segundo D'Souza et al. (2017), em uma revisão

sistemática, a taxa de trombose de prótese valvar em gestantes varia de 3,9% a 12%, mas pode ser maior em pacientes com comorbidades como IC ou infecções sistêmicas, o que pode explicar os eventos observados no G1.

No G2, a alta taxa de abortos (47%) e a incidência de cardiopatias congênitas (17,6%) estão diretamente associadas ao uso prolongado de varfarina no primeiro trimestre, um período crítico para a organogênese fetal. Três pacientes (17,6%) do G2 que usaram varfarina até o final da gestação, com transição para heparina (36ª semana), tiveram RNs com cardiopatias, incluindo CIV associada a FOP, sopro cardíaco e uma cardiopatia não especificada. Esse resultado corrobora os achados de D'Souza et al. (2017), que relatam que o uso de varfarina no primeiro trimestre está associado a um risco de 10% a 15% de malformações fetais, incluindo cardiopatias congênitas, devido ao seu efeito teratogênico. Avila et al. (2020) também alertam que doses de varfarina superiores a 5 mg/dia no início da gestação aumentam significativamente o risco de embriopatia, o que pode ter contribuído para os desfechos fetais adversos no G2.

A hemorragia materna foi mais frequente no G2 (11,7%) do que no G1 (1,1%), possivelmente devido ao manejo irregular de anticoagulantes, como a transição tardia ou inadequada entre varfarina e heparina. Esse achado é compatível com as diretrizes da SBC (Gualandro et al., 2019), que indicam que o uso descontrolado de anticoagulantes, especialmente em pacientes sem acompanhamento especializado, eleva o risco de sangramentos maternos. No G1, a única hemorragia fetal registrada (5,8%) foi uma hemorragia cerebral, o que pode estar relacionado ao uso de heparina no primeiro trimestre, como observado em três pacientes que abortaram nesse período. A literatura aponta que a heparina, embora mais segura para o feto por não atravessar a placenta, pode aumentar o risco de hemorragias fetais em doses inadequadas ou em pacientes com fatores de risco adicionais (Oliveira et al., 2018).

Um aspecto interessante do estudo foi a ausência de óbitos maternos no G2, contrastando com os dois casos no G1 (6%), ambos associados a trombose e comorbidades (IC e COVID-19). Isso sugere que, embora o G2 tenha apresentado piores desfechos fetais, o G1 enfrentou maior risco materno devido à complexidade clínica das pacientes e à maior necessidade de vigilância para eventos tromboembólicos. Essa observação é respaldada por Regitz-Zagrosek et al. (2018), que, em diretrizes da European Society of Cardiology (ESC), apontam que gestantes com próteses valvares mecânicas têm uma mortalidade materna de até 6%, especialmente em contextos de IC e eventos tromboembólicos não controlados.

Por fim, os quatro casos de sucesso gestacional no G2 (23,5%), todos em pacientes que usaram varfarina até a 36ª semana com transição para heparina, indicam que, em situações específicas, esse regime pode ser viável, desde que acompanhado de perto. Contudo, esse achado deve ser interpretado com cautela, pois o uso de varfarina no G2 no primeiro trimestre também esteve associado a complicações graves, como cardiopatias congênitas e IC pós-parto (FEVE de 35% em uma paciente). Estudos como o de Soma-Pillay et al. (2016) sugerem que a transição tardia para heparina pode ser uma estratégia aceitável em pacientes de baixo risco, mas não é recomendada como prática padrão devido ao impacto fetal da varfarina.

## **7. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A análise realizada demonstra que o protocolo sequencial de anticoagulação reduz significativamente as complicações fetais em gestantes com próteses valvares mecânicas, embora os riscos maternos persistam, sobretudo em pacientes com comorbidades. Conforme diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (Gualandro et al., 2019) e da European Society of Cardiology (Regitz-Zagrosek et al., 2018), o planejamento gestacional e o acompanhamento multidisciplinar são fundamentais para melhores desfechos clínicos. O uso tardio de varfarina, observado no grupo G2, foi associado a malformações fetais, apesar de viabilizar a continuidade de algumas gestações. Esses resultados reforçam a importância de condutas terapêuticas individualizadas, baseadas na avaliação de riscos e benefícios, e destacam a necessidade de equipes multidisciplinares para o manejo eficaz dessas gestações.

## **8. CONCLUSÃO**

Os nossos resultados permitem concluir que o esquema sequencial de anticoagulação, quando aliado a um acompanhamento rigoroso e a uma abordagem multidisciplinar estruturada, representa uma estratégia eficaz para melhorar os desfechos maternos e fetais em gestantes com próteses valvares mecânicas. No entanto, é imprescindível reconhecer que, mesmo diante de protocolos bem definidos, os riscos persistem. Por isso, a programação da gravidez em mulheres portadoras de próteses mecânicas deve ser cuidadosamente ponderada, com orientação especializada em centros terciários de cardio-obstetria a fim de garantir maior segurança à mãe e ao feto.



## 9. REFERÊNCIAS

1. AVILA, W. S.; GRINBERG, M. **Anticoagulação, gravidez e cardiopatia: uma tríade, três domínios e cinco momentos**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 84, n. 1, p. 44-48, 2005. DOI: 10.1590/S0066-782X2005000100008.
2. D'SOUZA, R.; OSTRO, J.; SHAH, P. S.; SILVERSIDES, C. K.; MALINOWSKI, A.; MURPHY, K. E.; SERMER, M.; SHEHATA, N. **Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis**. European Heart Journal, v. 38, n. 19, p. 1509-1516, 2017. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx032.
3. **HOSPITAL ALBERT EINSTEIN. Cardiopatias na gestação**. São Paulo: Hospital Albert Einstein, [s.d.]. Disponível em: <https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Pathways/cardiopatia-na-gestacao.pdf>. Acesso em: 17 maio 2025.
4. AVILA, W. S.; AMARAL, F. M.; ALEXANDRE, E. R. G.; TARASOUTCHI, F.; GRINBERG, M. **Brazilian Cardiology Society statement for management of pregnancy and family planning in women with heart disease - 2020**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 114, n. 5, p. 849-942, 2020. DOI: 10.36660/abc.20200406.
5. AGHA, M.; ZOGHBI, W. A. **Valvular heart disease: from physiology to pathophysiology**. Circulation Research, v. 116, n. 6, p. 1061-1073, 2015. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303229.
6. MARIJON, E.; OU, P.; CELERMAJER, D. S.; FERREIRA, B.; MOCUMBI, A. O.; JAFFAR, S.; SIDI, D.; JOUANNIC, J. M.; VOS, T.; PA, M.; SLIWA, K. **Rheumatic heart disease**. The Lancet, v. 369, n. 9571, p. 969-978, 2007. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60356-4.
7. HOEN, B.; DUVAL, X. Endocarditis: update on diagnosis and management. **Current Infectious Disease Reports**, v. 15, n. 3, p. 230-239, 2013. DOI: 10.1007/s11908-013-0357-6.
8. ROBERTS, W. C.; KO, J. M. **Aortic valve replacement for bicuspid aortic valve disease**. Journal of the American College of Cardiology, v. 50, n. 3, p. 212-220, 2007. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.070.
9. DIETZ, H. C.; CUTTING, G. R. **Marfan syndrome and related disorders**. New England Journal of Medicine, v. 328, n. 16, p. 1101-1106, 1993. DOI: 10.1056/NEJM199304153281607.
10. HORSTKOTTE, D.; FOLLATH, F. **Anticoagulation in patients with mechanical heart valves: new perspectives**. European Heart Journal, v. 34, n. 10, p. 767-773, 2013. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs361.
11. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. **Diretrizes de anticoagulação no paciente com válvula mecânica**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 109, n. 6, p. 388-400, 2017. DOI: 10.5935/abc.20170070.

12. CUKER, A.; SIEGAL, D. M.; CROWTHER, M. A.; GARCIA, D. A. **Anticoagulation in patients with mechanical heart valves.** *Blood*, v. 133, n. 6, p. 572-577, 2019. DOI: 10.1182/blood.2018885326.
13. GREINACHER, A.; WARKENTIN, T. E. **Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management.** *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 6, n. 5, p. 836-846, 2008. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03025.x.
14. RUFF, C. T.; GIUGLIANO, R. P. **Heparin and low-molecular-weight heparins.** In: AUSELLO, D.; GOLDMAN, L. (Eds.). *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2014. p. 948-962.
15. FITZGERALD, M.; BELL, M. **The pharmacokinetics and pharmacodynamics of low molecular weight heparin.** *Thrombosis Research*, v. 127, n. 3, p. 213-219, 2011. DOI: 10.1016/j.thromres.2010.11.016.
16. METZGER, B. E.; BUCHANAN, T. A.; COUSTAN, D. R.; DE LEIVA, A.; DUNGER, D. B.; HADDEN, D. R.; HOD, M.; KITCHEN, J. L.; OWENS, D. R.; RADDATZ, G.; WOLFF, R. **Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus.** *Diabetes Care*, v. 31, n. 1, p. S55-S58, 2008.
17. JAFFER, F. A.; GOLDHABER, S. Z.; MANNING, W. J. **Thromboembolic and hemorrhagic complications in pregnant women with mechanical heart valves.** *Journal of the American College of Cardiology*, v. 60, n. 23, p. 2323-2329, 2012.
18. THORNE, S.; MACGREGOR, A.; NELSON-PIERCY, C. **Risks of contraception and pregnancy in heart disease.** *Heart*, v. 92, n. 10, p. 1520-1525, 2006. DOI: 10.1136/hrt.2006.095240.
19. VAN HAGEN, I. M.; ROOS-HESELINK, J. W.; RUYS, T. P.; MERZ, W. M.; GOLAND, S.; GABRIEL, H.; LAL, S.; SLIWA, K.; JOHNSON, M. R. **Pregnancy in women with a mechanical heart valve: data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC).** *Circulation*, v. 132, n. 2, p. 132-142, 2015.
20. BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K.; YAFFE, S. J. **Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk.** 11. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2017.
21. CHAN, W. S.; ANAND, S.; GINSBERG, J. S. **Safety of warfarin use during pregnancy.** *The American Journal of Medicine*, v. 109, n. 6, p. 481-485, 2000. DOI: 10.1016/S0002-9343(00)00545-1.
22. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. **ACOG Practice Bulletin No. 196: thromboembolism in pregnancy.** *Obstetrics & Gynecology*, v. 132, n. 1, p. e1-e17, 2018. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002706.

23. ZEHNDER, J. L. **Fármacos usados nos distúrbios da coagulação.** In: KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. (Orgs.). Farmacologia básica e clínica. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. p. 581-596.
24. AVILA, W. S.; GRINBERG, M.; RAMIRES, J. A. F. (Coords.). **Diretriz brasileira de cardio-obstetrícia.** São Paulo: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2020. Disponível em: <https://www.cardiol.br>. Acesso em: 17 maio 2025.
25. D'SOUZA, R.; OSTRO, J.; SHAH, P. S.; SILVERSIDES, C. K.; MALINOWSKI, A.; MURPHY, K. E.; SERMER, M.; SHEHATA, N. **Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis.** European Heart Journal, v. 38, n. 19, p. 1509-1516, 2017. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx032. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj>. Acesso em: 17 maio 2025.
26. GUALANDRO, D. M.; OLIVEIRA JR., A. C.; CARVALHO, A. C. (Coords.). **Diretriz brasileira de prevenção cardiovascular - 2019.** São Paulo: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2019. Disponível em: <https://www.cardiol.br>. Acesso em: 17 maio 2025.
27. OLIVEIRA, P. H. G.; RAMIRES, J. A. F.; PEREIRA, A. C. **II Diretrizes de avaliação perioperatória da Sociedade Brasileira de Cardiologia.** São Paulo: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2018. Disponível em: <https://www.cardiol.br>. Acesso em: 17 maio 2025.
28. REGITZ-ZAGROSEK, V.; ROOS-HESELINK, J. W.; BAUERMEISTER, K.; BLOMSTROM-LUNDQVIST, C.; CIFKOVA, R.; DE BONIS, M.; IUNG, B.; JOHNSON, M. R.; KLINGENHEBEN, T.; LANG, I. M.; MORICE, M. C.; MULDER, B. J. M.; PIEPER, P. G.; PRESBITERO, P.; PRICE, S.; ROSANO, G. M. C.; SARKOZY, A.; SEFEROVIC, P.; SWAN, L.; WILLIAMS, B.; ZAMORANO, J. L. **2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy.** European Heart Journal, v. 39, n. 34, p. 3165-3241, 2018. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy340. Disponível em: <https://academic.oup.com/eurheartj>. Acesso em: 17 maio 2025.
29. SOMA-PILLAY, P.; NDLEVE, N.; MACDONALD, A. P. **The effect of warfarin dosage on maternal and fetal outcomes in pregnant women with prosthetic heart valves.** Obstetrics and Gynecology International, v. 2016, Article ID 3738679, 2016. DOI: 10.1155/2016/3738679. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ogi>. Acesso em: 17 maio 2025.