

Anticoagulação, Gravidez e Cardiopatia. Uma Tríade, três Domínios e cinco Momentos

Walkiria Samuel Avila, Max Grinberg
São Paulo, SP

Os recentes consensos em muito contribuíram para minimizar potenciais riscos obstétricos e fetais e melhorar a assistência a um número cada vez maior de pacientes durante o ciclo gravídico-puerperal. Anticoagulação *versus* gravidez é uma associação que, freqüentemente, suscita dilema à beira do leito, vez que significa reprogramar a fisiologia da coagulação em busca do ponto de equilíbrio entre os riscos de tromboembolismo materno e os de hemorragia, inerente ao anticoagulante, conjugado aos diversos momentos da gestação, do parto e do puerpério. Acrescente-se, ainda, o efeito teratogênico da varfarina sódica.

As considerações que se seguem são reflexões sobre o tema, baseadas na significativa experiência do Setor de Cardiopatia e Gravidez da Unidade Clínica de Valvopatias do InCor.

I. Risco tromboembólico e obrigatoriedade da anticoagulação

O potencial tromboembólico está centrado, habitualmente, nas circunstâncias antecedentes e seguintes à concepção, com grande possibilidade de agravamento devido às particularidades inerentes à gravidez, como as reológicas, mecânicas e hormonais, entre outras (quadro I). Há duas modalidades de anticoagulação a ser consideradas durante o ciclo gravídico-puerperal, com respeito ao período de uso:

1. Anticoagulação permanente é recomendada às mulheres que apresentam condições trombogênicas pré-gestacionais e cujo benefício supera sobejamente os riscos (quadro II). Próteses mecânicas cardíacas e fibrilação atrial são as indicações mais freqüentes de anticoagulação permanente correspondendo, respectivamente, a 38 e 32% das gestantes com cardiopatia, sob anticoagulação, no InCor. Tromboembolismo e complicações hemorrágicas constituem as maiores desvantagens das próteses mecânicas durante a gravidez, entretanto os índices de complicações tromboembólicas de 3,9 a 33,3%¹ e a taxa de mortalidade materna de 1,8 a 4,2%¹ exigem a anticoagulação permanente e fundamentam as normas de conduta. Análise de 35 gestantes usuárias de anticoagulantes e portadoras de próteses mecânicas, no InCor mostrou que sete (20%) delas apresentaram acidente tromboembólico sendo quatro casos de trombose de prótese e três de episódio isquêmico

transitório, reforçando o alto risco de tromboembolismo na gestação². Por sua vez, a incidência de hemorragia, estimada em 2,5%¹, está relacionada em 80% dos casos ao parto e a doenças obstétricas nem sempre evitáveis, como abortamento espontâneo, placenta prévia, descolamento prematuro de placenta e parto prematuro. A fibrilação atrial, por ser evento habitual na história natural das valvopatias reumáticas, é situação clínica observada com freqüência na gestante cardiopata³. Embora a gravidez seja um período relativamente curto, o estado de hipercoagulabilidade materna favorece o aumento das taxas de embolia.

2. Anticoagulação transitória é indicada em estados clínicos inexistentes antes da gestação (quadro II). Neste grupo destacam-se, pela freqüência, a trombose venosa profunda e o tromboembolismo pulmonar, causas de morbimortalidade materna, estimadas em 1 óbito para 1.500 partos⁴. A embolia pulmonar incide em aproximadamente 16% das pacientes com trombose venosa profunda não tratada, sendo que 2/3 dos eventos acontecem durante a gestação e o restante nas primeiras semanas após o parto. Também não é rara, durante a gravidez, a cardioversão elétrica, sob anticoagulação transitória, para reverter ao ritmo sinusal a fibrilação ou o *flutter* atrial, sendo esta considerada o método de escolha por ser mais eficiente, abreviar o período de instabilidade hemodinâmica materna e evitar a administração de outros fármacos. A ocorrência de tromboembolismo em pacientes com fibrilação atrial submetidos a cardioversão sem ter recebido anticoagulante prévio é estimada entre 1 e 7%, taxa que se reduz a menos de 1% quando a cardioversão é realizada sob efeito de anticoagulação⁵. A indicação de anticoagulação transitória para pacientes submetidas a repouso hospitalar prolongado é assunto controverso a despeito da presença de situações predisponentes ao tromboembolismo, como cardiopatias congênitas cianóticas, hipertensão arterial pulmonar e insuficiência cardíaca.

II. Peculiaridades dos anticoagulantes no ciclo gravídico-puerperal

O uso da varfarina sódica apresenta riscos peculiares ao feto, com graus variáveis a cada trimestre. Ela atravessa a barreira placentária e é teratogênica, particularmente entre a 6ª e a 9ª semana de gestação, acarretando 1 a 3% de malformações congênitas caracterizadas pela síndrome varfarínico-fetal, e favorece o abortamento espontâneo em cerca de 10 a 33%. Embora o percentual de incidência seja controverso, a varfarina pode acarretar anormalidades no sistema nervoso central quando usada no 2º

Incor do Hospital das Clínicas da FMUSP.
Endereço para Correspondência: Dr. Max Grinberg. Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44 - Cep 05403-000 - São Paulo - SP
E-mail: max@cardiol.br, grinberg@incor.usp.br



trimestre da gestação e hemorragia meníngea, por compressão do pólo cefálico fetal, no período expulsivo do parto⁶. No puerpério, os estudos disponíveis não conseguiram detectar níveis de varfarina sódica no leite materno nem no sangue de lactentes presumivelmente expostos a esse medicamento pelo aleitamento natural, assim como também não encontraram alteração no perfil de coagulação dessas crianças⁷.

A heparina não-fracionada (HNF) e a heparina de baixo peso molecular (HBPM) não atravessam a barreira placentária e por isto são, conceitualmente, os anticoagulantes preferenciais durante a gravidez. Contudo, seu uso prolongado associa-se a efeitos colaterais maternos, incluindo trombocitopenia⁸, hemorragia e osteoporose⁹. As vantagens da HBPM sobre a HNF são a superioridade quanto à biodisponibilidade (100% vs 30%), à vida média após a aplicação (2h vs até 60 min), à absorção por via subcutânea (100% vs variável) e à menor incidência de trombocitopenia (0% vs 2,7%)^{10,11}. Contudo, limitações ao seu uso incluem a neutralização inadequada pelo sulfato de protamina e o alto custo.

Quadro I - Fatores da gravidez que predispõem ao tromboembolismo	
Reológico	- Aumento na concentração dos fatores V, VI, VII, IX e X - Aumento da atividade plaquetária - Aumento da síntese do fibrinogênio
Mecânico	- Redução do retorno venoso
Hormonal	- Modificação da complacência arterial
Outros	- Parto cesárea - Obesidade - Repouso prolongado - Pré-eclampsia - Infecções

Quadro II - Principais indicações cardíacas de anticoagulação na gravidez		
Permanente	Alto risco	- Prótese valvar mecânica
	Menor risco	- Fibrilação atrial permanente - Antecedente tromboembólico
Transitória	Obrigatória	- Trombose venosa profunda: tratamento e prevenção - Cardioversão elétrica
	Discutível	- Cardiomiopatia dilatada - Insuficiência cardíaca congestiva - Cardiopatias congênitas cianóticas - Trombo intracavitário - Repouso prolongado

III. Recomendações, controle e eficácia da anticoagulação

Não há consenso sobre qual seria o melhor esquema de anticoagulação para as gestantes face os diversos riscos, presumidos, de trombose, porque nenhuma opção farmacológica, isolada ou combinada, forneceu fortes evidências quanto à eficácia em não acarretar efeitos colaterais à mãe e/ou ao feto.

A experiência multidisciplinar do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo fundamentou a elaboração de **Recomendações para a prevenção do tromboembolismo na gestação de mulher cardiopata**¹², sumarizadas no quadro III. Elas pretendem, com apoio na literatura¹³⁻¹⁵, atender aos requisitos ideais das diretrizes, como: credibilidade, baseada no conhecimento científico; validade, em acordo com os melhores resultados; reprodutibilidade, efetiva em distintos serviços; e, representatividade, fundamentada na vivência dos autores. Ressalve-se que, como qualquer diretriz, sua aplicação exige flexibilidade, que é a adaptação às circunstâncias de cada caso.

Os estudos clínicos continuam apoiando o emprego da varfarina na anticoagulação permanente para portadoras de próteses mecânicas e desencorajando o uso da HNF subcutânea¹⁶⁻²⁰. Dados do InCor reforçam os da literatura ao mostrarem que 85% dos casos de tromboembolismo durante a gravidez de portadoras de próteses mecânicas associaram-se ao uso de HNF em alguma fase da gestação^{2,21}. Admite-se que a ineficácia da HNF subcutânea, nesta situação, deve-se, particularmente, às dificuldades de obtenção da adequada anticoagulação, de seu controle e de aderência da paciente ao medicamento.

Nos casos de fibrilação atrial permanente tem sido recomendada a anticoagulação em doses menores de heparina ou de varfarina ajustadas ao coagulograma (quadro III).

A HBPM ganhou espaço na anticoagulação transitória de pacientes com risco menor e está, gradativamente, tomando o lugar da HNF subcutânea também para pacientes de alto risco, como nos casos de próteses mecânicas¹⁹. Nessas condições, embora haja escassez de estudos, seu uso tem sido recomendado em doses terapêuticas controladas pelo fator anti-Xa (quadro III). A propósito, o consenso norte-americano sobre anticoagulação de pacientes grávidas portadoras de próteses valvares, publicado em

Quadro III - Recomendações, doses e controle				
Permanente	Anticoagulante	Via	Dose	Controle
Prótese mecânica	HNF	IV	18UI/kg/h	TTPA = 1,5 a 2,0 vezes <i>vn</i> Fator anti-Xa - 0,6 a 1,0 INR - 2,5 a 3,0
	Enoxaparina	SC	1mg/kg cada 12h	
	Varfarina	VO	Ajustada	
Fibrilação atrial	HNF	SC	10-20.000 UI cada 12h	TTPA ≤1,5 a 2 vezes <i>vn</i> Fator anti-Xa - 0,3 a 0,6 INR - 2,0
	Enoxaparina	SC	1mg/kg/dia	
	Varfarina	VO	ajustada	
Transitória Obrigatória	HNF	IV	18UI/kg/h	TTPA = 1,5 a 2,0 vezes <i>vn</i> Fator anti-Xa - 0.6 a 1.0
	Enoxaparina	SC	1mg/kg cada 12h	
	Enoxaparina	SC	1mg/kg/dia	
Discutível	HNF	SC	10 a 20.000 UI/dia	TTPA ≤1,5 a 2,0 vezes <i>vn</i>
	Enoxaparina	SC	1mg/kg/dia	

HNF - heparina não-fracionada; TTPA - tempo de tromboplastina parcial ativada; *vn* - valor normal; INR - *International Normalized Ratio*; IV - intravenoso; SC - subcutâneo; VO - via oral

2002¹³, concluiu que a enoxaparina deve ser uma opção terapêutica durante o período gestacional e considerou as informações relatadas na bula do produto (Aventis®) como inconsistentes com as experiências clínicas favoráveis, dados institucionais e ensaios comparativos com a HNF em portadoras de próteses mecânicas.

A anticoagulação transitória nos casos de trombose venosa profunda tem sido recomendada com o emprego da HNF intravenosa ou HBPM, em doses ajustadas ao coagulograma, no período de cinco a sete dias, e posterior manutenção em doses menores, subcutânea, até o final do puerpério¹⁴. Quando a cardioversão elétrica for realizada no 1º trimestre recomenda-se a HNF ou a HBPM subcutânea, escolhendo-se a varfarina para os demais trimestres, em doses ajustadas ao coagulograma (quadro III). O fármaco (heparina ou varfarina) deve ser administrado três semanas antes e mantido três semanas após a reversão ao ritmo sinusal. Finalmente, para a anticoagulação transitória em casos discutíveis, com risco presumivelmente menor (quadro II) pela ausência de fatores tromboembólicos, recomenda-se o uso de HNF ou HBPM em doses menores (quadro III).

Estas normas têm sido aplicadas no InCor sob o raciocínio de fragmentação obstétrica em cinco momentos: planejamento familiar; cada trimestre; e, parto e puerpério, estratégia esta que se revelou útil para reflexões pedagógicas sobre a dinâmica da anticoagulação.

Momento I

Planejamento familiar (pré-gestação): conscientização da paciente/casal, capacidade da equipe médica, avaliação dos recursos de infra-estrutura.

O momento I diz respeito, essencialmente, à paciente que faz uso permanente de anticoagulante oral. Utilizando a linguagem bioética^{22,23}, o ponto essencial é o respeito à autonomia da paciente. Deve-se, portanto, destacar que não há contra-indicação à gestação mas alertar para a potencial morbidade do uso da varfarina sódica. Outrossim, obriga-se o estabelecimento ao compromisso médico-paciente em função das variáveis previsíveis: risco de hemorragia, tromboembolismo, abortamento, teratogênese, hospitalização prolongada, custos e riscos da administração parenteral do anticoagulante. O diálogo franco com o casal é fundamental. A conscientização de paciente/casal transita pela exatidão das informações médicas, o reforço sobre o porquê do uso da anticoagulação, as opções farmacológicas, a aderência aos esquemas terapêuticos, a atenção ao pronto diagnóstico da gravidez e a mobilização para imediato desencadeamento da estratégia de ação já no primeiro trimestre. A capacitação da equipe médica inclui a contrapartida do conhecimento sobre o benefício/maféficio de cada opção farmacêutica, o senso clínico para diagnosticar precocemente a gravidez e a agilidade para adaptar o esquema de anticoagulação de oral para parenteral. A preocupação com a disponibilidade de infra-estrutura alicerça-se nos controles laboratoriais devido às mudanças de condutas: INR (*International Normalized Ratio*) e fator anti-Xa, dosagem da gonadotrofina coriônica beta à primeira dúvida em função de atraso menstrual, hospitalização prolongada para heparinização intravenosa. Também é desejável a participação em programa de orientação, como o de Consulta Coletiva²².

Momento II

Primeiro trimestre: evitar teratogênese, substituir o anticoagulante, controlar a anticoagulação, evitar hemorragia.

O ponto fundamental neste **momento II** é a substituição da anticoagulação permanente, oral, pela parenteral. Do ponto de vista da bioética^{22,24}, há preocupação em manter o benefício da anticoagulação para a condição mórbida da paciente e evitar o malefício da síndrome varfarínica. A conciliação entre esses dois pólos aponta para a recomendação do uso da heparina. Concorramos com a literatura que a HBPM fornece maiores recursos para a otimização da anticoagulação, associando praticidade e segurança, em relação à HNF, no decorrer desse trimestre inicial. Idealmente, a partir do resultado positivo do teste de gonadotrofina coriônica (β HCG), faz-se a substituição da varfarina sódica pela enoxaparina, em uso permanente, com doses ajustadas de acordo com o coagulograma nas situações de alto risco e em doses menores nas de menor risco (quadro III). A paciente deve receber informações objetivas de como proceder diante da eventualidade de sangramento vaginal, hematoma espontâneo ou dor no baixo ventre. A administração da HNF (intravenosa, em pacientes de alto risco, e subcutânea, em doses menores, para as demais situações) é motivo de discussão na literatura¹. Para as portadoras de próteses mecânicas os riscos correm por conta da trombocitopenia induzida pela heparina com conseqüente trombose, hospitalização prolongada, flebite e bacteriemia.

Momento III

Segundo trimestre: retornar ao anticoagulante oral, controlar a anticoagulação, evitar hemorragia.

Nesse **momento III**, a liberação para o retorno da varfarina sódica conjuga-se com a pressuposição de se reduzir os efeitos adversos à mãe, ao se abreviar o tempo de uso de heparina. Desaparece o impedimento da varfarina em vista do menor risco de teratogenicidade do **momento II**, e reaparece a lógica do período pré-gestacional, ou seja, a preferência pela anticoagulação oral. Aspecto de importância quando da re-introdução da varfarina é o ajuste da dose sob rigorosa vigilância dos níveis de INR. Há necessidade da "dinâmica de transição"²⁴, ou seja: manter o benefício da HBPM, enquanto são aguardados os valores de INR admitidos como de proteção antitrombose. Em princípio, a transição pode ser desfeita quando o INR, em ascensão, atingir valor de 1,8-2,0.

Momento IV

Terceiro trimestre: redirecionar para a anticoagulação parenteral, controlar a anticoagulação, evitar hemorragia, planejar o parto, considerar a hospitalização.

Ao contrário dos trimestres anteriores em que a conduta era homogênea, respectivamente, só heparina no 1º e só varfarina no 2º, o 3º trimestre caracteriza-se por uma atitude de transição: suspensão da varfarina e introdução da heparina¹⁹. A conduta outrora tomada de substituir a varfarina pela heparina 15 dias antes da data provável do parto associa-se a questões como antecipações de eventos naturais como parto prematuro e exposição, tanto da



mãe como do feto, à hemorragia. Por isso, é pertinente considerar como benéfica a substituição da varfarina a partir da 36ª semana de gestação, lembrando-se que o feto adquire maturidade após 37 semanas. No **momento IV** consideramos que a HNF intravenosa tem indicação nas pacientes de alto risco e a subcutânea, em doses menores, naquelas com menor risco (quadro III). Vida média mais curta e disponibilidade de fármaco-antagonista são as grandes vantagens conceituais da HNF sobre a HBPM, especialmente perante parto prematuro ou outras complicações obstétricas, acrescentando-se, ainda, maior autonomia quanto às decisões obstétricas e anestésicas sobre o parto. A hospitalização das pacientes de alto risco nas últimas quatro semanas de gestação justifica-se pela necessidade de administração intravenosa da HNF, de controles diários da anticoagulação e da saúde fetal, e de planejamento do parto.

Momento V

Parto e puerpério: adequar o parto e a anestesia, adequar a anticoagulação parenteral, reintroduzir a anticoagulação oral.

A discussão sobre o tipo de parto deve ser iniciada o mais precocemente possível quando se está face a gestante em uso de anticoagulante. Essa decisão pode ser tomada no início do 3º trimestre baseando-se exclusivamente nas indicações obstétricas, contudo, na grande maioria dos casos, a indicação do tipo de parto acontece próximo ao termo da gestação. O cardiologista entende que para pacientes com anticoagulação permanente o parto vaginal é o mais pertinente e a anticoagulação é uma variável de peso entre os itens a serem considerados nessa decisão. Reconhece-se, entretanto, que os fatores obstétricos são hierarquicamente superiores no que tange à segurança tanto da mãe como do feto. A suspensão da anticoagulação deve integrar-se à dinâmica do parto e às decisões da equipe obstétrica com o objetivo de, nem deixar de suspender e nem prolongar o período sem anticoagulante. A anticoagulação restringe o uso da anestesia regional como a peridural ou a raquidiana devido aos riscos de hematoma extradural e compressão medular¹⁴. Entretanto, a suspensão da anticoagulação al-

gumas horas antes do parto (4 a 24h), na dependência do esquema utilizado, pode permitir a aplicação da punção espinal. A analgesia para o trabalho de parto e o parto vaginal deve obedecer às normas de cada serviço de acordo com a conduta convencional, contudo, deve acontecer na ausência de anticoagulante. Nas pacientes de alto risco e anticoagulação permanente, a suspensão da HNF intravenosa 4 a 6h antes do início da analgesia e da indução do parto tem proporcionado relativa segurança à punção medular e eficácia no parto vaginal. Para aquelas pacientes de menor risco e submetidas a menor dose de anticoagulação, a HNF ou a HBPM pode ser suspensa no dia anterior à indução do parto. Deve-se considerar que a cesárea, quando indicada, eleva o risco de hemorragia materna, restringe a reintrodução da anticoagulação plena em função do pós-operatório imediato e se associa a maior incidência de fenômenos tromboembólicos. O puerpério caracteriza-se pela fase crítica do estado de hipercoagulabilidade materna que, por si só, predispõe ao tromboembolismo. Por isto, decorridas 6h do parto e em ausência de complicação obstétrica materna, a HNF intravenosa deve ser re-administrada às pacientes de alto risco; a HNF ou HBPM, em doses menores, nas demais situações; enquanto que a varfarina somente após 48h (quadro III). A suspensão da anticoagulação parenteral será concomitante ao alcance do INR adequado para cada caso. A amamentação não deve ser desestimulada em função da anticoagulação, uma vez que são insuficientes as informações disponíveis que suscitem sua contra-indicação.

O retorno às condições pré-gestacionais costuma transcorrer à semelhança do que se observa no início da anticoagulação oral, ou seja, com heterogeneidade de comportamento⁵. Nesta fase, a paciente pode ter uma certa dificuldade em cumprir a rotina para estabilização da anticoagulação oral devido ao acúmulo de atividades como mãe. O papel do cardiologista é conscientizá-la de que estar adequadamente anticoagulada representa condição essencial para o cumprimento de sua responsabilidade materna.

Agradecimentos

À Dra Maéve de Barros Correia, pela revisão do texto.

Referências

- Chan WS, Anand S, Gisberg J. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: A systematic review of the literature. *Arch Intern Med.* 2000; 160:191-196.
- Avila WS, Carvalho ME, Gouveia AMM, Reis CM, Grinberg M, Ramires JAF. Pregnancy in women with valve prostheses. Comparative study. *Summary in Circulation.* 2002; 1(Suppl II) : 525.
- Avila WS, Rossi, EG, Ramires JAF et al. Pregnancy in patients with heart disease: Experience with 1,000 cases. *Clin Cardiol.* 2003 26,135-42.
- Toglia MR, Weg JG. Current Concepts: Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med.* 1996; 335 :108-14.
- Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP, Loop FD, Trohman RG. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:851-5.
- Hall JAG, Paul RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med.* 1980;68:122-40.
- Clark SL, Porter F, West FG. Coumarin derivatives and breast -feeding. *Obst & Gynecol.* 2000, 95, 6: 938-40.
- Gruel Y. Heparin induced thrombocytopenia. Pathogenesis, diagnosis and treatment. *Ver Med Interne.* 2004 25:35-45.
- Ruiz-Irastorza G, Khamashita MA, Hughes GR. Heparin and osteoporosis during pregnancy. 2002 update. *Lupus.* 2002, 11:680-2.
- Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hostie TJ, Garber AM. Low molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 1999; 130:800-9.
- Dolovich L, Gisberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low molecular weight heparins to unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment product type and dosing frequency. *Arch Intern Med.* 2000;160: 181-8.
- Gouveia AMM, Reis CM, Cavalheiro Fº C et al. Diretrizes de Anticoagulação na Gravidez. *Boletim do Departamento de Cardiopatia e Gravidez da SBC.* 2003; 10:.
- Topol EJ, Bosker G, Casele H et al. Anticoagulation and enoxaparina use in patients with prosthetic heart valves and/or pregnancy. *Clinical Cardiol Consensus Report.* 2002; 3: 1-18.
- Gisberg J, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest.* 2001;11: 122S-31S.
- Obstetric Medicine Group of Australasia. Anticoagulation in pregnancy and the puerperium. *MJA.* 2001; 175:258-63.
- Golby AJ, Bush EC, DeRook FA, Albers GW. Failure of high dose heparin to prevent recurrent cardioembolic strokes in pregnant patient with mechanical heart valve. *Neurology.* 1992;42:2204-6.

17. Watson WJ, Freeman J, O'Brien C, Benson M. Embolic stroke in a pregnant patient with a mechanical heart valve on optimal heparin therapy. *Am J Perinatol.* 1996;36:371-2.
18. Hurwitz A, Mildwidsky A, Medina A, Yagel ST. Failure of continuous intravenous heparinization to prevent stroke in a pregnant woman with a prosthetic valve and atrial fibrillation. *J Reprod Med.* 1985;30:618-20.
19. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH et al. Safety of low molecular weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost.* 1999;81:668-72.
20. Arnaout MS, Kazma H, Khalil A et al. Is there a safe anticoagulation protocol for pregnant women with prosthetic valves? *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1998;25:101-4.
21. Avila WS, Grinberg M, Martinelli Filho M, Snitcowsky R, Gutierrez, OS. Embolia coronária em gestante portadora de prótese de disco em posição aórtica. Relato de caso. *Arq. Bras. Cardiol.* 1985; 45:267-69.
22. Ribeiro RMD, Grinberg M, Spina GS et al. Consulta coletiva como ferramenta de orientação a pacientes em anticoagulação oral. *Rev Soc Cardiol ESP.* 2003;13:84.
23. Grinberg M, Cohen C. Falando com o coração, auscultando a bioética. *Rev Soc Cardiol ESP.* 2002;6:805-20
24. Grinberg M. Entendo & Aceito & Faço. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 82:309-12.