

ANTICOAGULANTES ANTITROMBÓTICOS E HIPOLIPEMIANTE NO CICLO GRAVÍDICO-PUERPERAL

*Alfeu Roberto Rombaldi

**André Luís Câmara Galvão

***Guilherme Brasil Grezzana

*Cardiologista da Maternidade do HNSC;
Coordenador do programa de Residência Médica em Cardiologia do HNSC

**Cardiologista do Hospital Nossa Senhora da Conceição - POA

***Cardiologista do Hospital São José – Antônio Prado
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Cardiologia

Endereço para correspondência:

Rua Oswaldo Hampe 258
– Hospital São José
Telefone: (54) 2933311
Antônio Prado –RS
E-mail: gbgrezzana@yahoo.com.br

ANTICOAGULANTES

Clínicos e cardiologistas freqüentemente se deparam com o dilema do manejo de pacientes gestantes que necessitam algum tipo de terapia anticoagulante. Este tipo de tratamento é essencial em algumas patologias que podem ocorrer durante a gestação. Existe consenso em relação ao uso em algumas doenças, porém, em outras, existe controvérsia quanto ao risco-benefício. Warfarin, heparina não-fracionada, heparina de baixo peso molecular são os agentes antitrombóticos mais usados durante a gestação.

WARFARIN

O efeito anticoagulante do warfarin é mediado pela ação na gama-carboxilação de fatores de coagulação vitamina K-dependentes II, VII, IX, X, e proteínas C e S (1). O início do efeito anticoagulante é insidioso devido à redução gradativa dos fatores de coagulação do plasma, ocorrendo em 36 a 72 horas.(2)

Warfarin tem sido utilizado como anticoagulante de longo prazo de escolha em mulheres não-gestantes, porém sua desvantagem na gestação é devido ao fato de que a droga atravessa a barreira placentária devido a seu baixo peso molecular, podendo causar efeitos teratogênicos no feto (3 – 4). Portanto, a droga é classificada pela Food and Drugs Administration (FDA) como categoria de risco “D” para gestantes. Entretanto, não há evidências que a droga exerça efeito anticoagulante na criança durante a amamentação, já que apenas metabólitos inativos são encontrados no leite materno, podendo ser usada durante a lactação (5-11). Os efeitos adversos do warfarin na gestação ocorrem devido aos efeitos teratogênicos e possibilidade de sangramento no feto.

Efeitos teratogênicos:

Existem evidências bem estabelecidas de que a administração de warfarin entre seis e nove semanas de gestação é potencialmente teratogênica. O efeito é dose-dependente. A anormalidade mais freqüente é a embriopatia, afetando ossos e cartilagens, simulando condromalácea punctata, hipoplasia nasal e de membros (6-7). A incidência de embriopatia não é bem definida até o momento, com

estudos que variam de 0% a 67 %, em gestantes que usaram warfarin entre seis e doze semanas de gestação (7). Anormalidades menos freqüentes, decorrentes do uso em qualquer período da gestação, são problemas no sistema nervoso central, como atrofia de nervo ótico, microcefalia, espasticidade, retardo mental e hipotonia (8). Porém, a possibilidade de que a exposição fetal ao warfarin de zero a cinco semanas da gestação venha causar teratogenicidade é mais baixa (9).

Efeitos secundários a sangramento

Warfarin atravessa a barreira placentária causando, da mesma forma, depleção de fatores de coagulação vitamina K-dependentes no feto. Existe maior sensibilidade fetal ao warfarin, já que existe imaturidade do sistema enzimático e relativa menor concentração de fatores de coagulação vitamina K-dependentes (3). Portanto, durante o uso desta droga, mãe e feto estarão anticoagulados. Importante salientar que a reversão do efeito anticoagulante com plasma fresco é adequada para a mãe, porém não exerce efeito sobre o feto; da mesma forma, com a reposição de vitamina K, o feto permanecerá anticoagulado até reversão natural da droga sobre os fatores de coagulação. Neste caso, se houver trabalho de parto em curso, parto cesáreo é mandatório, devido ao risco de hemorragia intracerebral, podendo ser realizada transfusão de plasma fresco para o recém-nascido imediatamente após o parto cesáreo (10).

HEPARINA NÃO FRACIONADA

A heparina age, no plasma, formando um complexo com a antitrombina III, acelerando a inativação da trombina plasmática, bem como fator “Xa”, e, em menor proporção, fator “XIIa”, “XIa” e “IXa” (12-13). Com elevado peso molecular, a heparina não cruza a barreira placentária, não causando efeitos teratogênicos, ou sangramento fetal, embora sangramento na junção útero-placentária seja possível (9). A FDA classifica o risco de uso de heparina na gestação como categoria “C”. Não há estudos demonstrando risco para o feto, não ocorre anticoagulação fetal, e alguns estudos demonstram que a

droga é relativamente segura para uso na gestação, com risco fetal semelhante àquele para a gestante não em uso da droga (14). A incidência de sangramento maior em gestantes em tratamento com heparina é semelhante à de pacientes não-gestantes em tratamento, cerca de 2% (14). Porém, algumas complicações podem ocorrer decorrentes do uso prolongado da droga, como trombocitopenia e desmineralização óssea (quando uso acima de sete semanas), além de dificuldades no controle da anticoagulação e com relação à administração parenteral prolongada (7, 15, 16). Osteoporose induzida por heparina pode levar a fraturas de vértebras e ossos longos em menos de 2% da população de gestantes tratadas, porém redução da densidade mineral óssea pode ocorrer em até um terço da população tratada a longo prazo. Este efeito não é totalmente reversível, e não é sabido se estas pacientes estão predispostas a ter fraturas no futuro (9, 16). Devido às alterações fisiológicas da gestante, a dose de heparina necessária para atingir níveis terapêuticos adequados é maior do que em pacientes não-gestantes, tanto para profilaxia como para tratamento (17, 18). Quando desejamos anticoagulação plena podemos monitorizar o KTTTP como em pacientes não gestantes, porém devemos lembrar que o valor de controle geralmente é menor em pacientes gestantes devido ao nível plasmático maior de fatores pró-coagulantes. Uma alternativa, sempre que houver dúvida, é a dosagem sérica de heparina (19). Da mesma forma, a dose profilática é menos confiável ainda, devendo-se considerar dosagem sérica para ajuste da dose. Não sendo esta possível, recomenda-se em média 7500 UI a 10000 UI subcutâneo a cada 12 horas (17, 20, 21). Se a paciente encontra-se anticoagulada no momento do parto, é possível realizar-se reversão com sulfato de protamina, nas doses recomendadas, não causando qualquer prejuízo fetal, principalmente se for necessário parto cesáreo. Em caso de parto normal, o risco de sangramento intenso é baixo, porém não é recomendada anestesia peridural, podendo-se, ainda, usar protamina logo após o parto (9). A heparina não é secretada no leite materno, sendo segura para uso durante a amamentação. Vale lembrar que pacientes de alto risco devem voltar a usar warfarin, logo após o parto, mantendo-se ainda uso de heparina até que níveis adequados de RNI sejam atingidos (9).

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR

Heparina de baixo peso molecular representa uma nova classe de anticoagulantes que diferem de heparina não fracionada por apresentarem uma cadeia de polissacarídeos mais curta e, portanto, menor peso molecular. Assim como a heparina não fracionada, a droga também forma um complexo com a antitrombina III, inativando o fator "Xa", porém possui pouco efeito sobre a trombina; portanto, o KTTTP não é um parâmetro realizado para medir intensidade de anticoagulação com heparinas de baixo peso (19, 22). Heparina de baixo peso tem várias vantagens sobre heparina não fracionada, como a facilidade de atingir uma resposta terapêutica estável e sustentada, facilidade do uso parenteral, efeito anticoagulante mais previsível com doses fixas de uma ou duas aplicações diárias devido a sua biodisponibilidade e maior meia-vida plasmática. Ainda tem como característica excelente absorção subcutânea, potencial menor de causar sangramento e de causar trombocitopenia (19, 23). Entre as desvantagens, salientamos o custo elevado, e efeito questionável da protamina na sua reversão (19). Geralmente não é necessária monitorização laboratorial da dose, porém, em gestantes, alguns autores recomendam a dosagem de fator "anti-Xa" medida 4 horas após a aplicação subcutânea (5). Ainda com relação à dose, pode haver necessidade de ajuste posológico leve, conforme a evolução da gestação, sendo recomendado, então, dosagem de fator "anti-Xa" (24). Quanto à perda da densidade mineral óssea existem estudos demonstrando vantagem em relação à heparina de baixo peso, porém ainda há necessidade de novos estudos para melhor avaliação desta característica (25). Estudos clínicos têm demonstrado considerável favorecimento ao uso de heparina de baixo peso em gestantes, e o Colégio Americano de Obstetria e Ginecologia tem relatado que o uso desta droga deve ser considerado para profilaxia e tratamento anticoagulante em mulheres gestantes (11, 26, 27). Em pacientes de alto risco (próteses valvares mecânicas) não existem estudos suficientes para recomendar o uso, portanto, a FDA publicou um alerta contra o uso de heparina de baixo peso em gestantes portadoras de prótese valvar metálica, baseado em um estudo randomizado, comparativo entre enoxaparina e warfarin em gestantes portadoras de prótese valvar mecânica. Ao contrário, um estudo realizado com

102 pacientes não-gestantes portadores de prótese valvar metálica demonstrou que heparina de baixo peso produziu anticoagulação plena segura e eficaz. Entretanto, deve ser enfatizado que heparina de baixo peso ainda não é aprovada pelo FDA para uso como droga de escolha para anticoagulação em pacientes, gestantes ou não, portadores de prótese valvar metálica (28, 29). Finalizando, heparina de baixo peso molecular é classificada pela FDA como risco categoria "B" para uso na gestação, e não tem sido associada a qualquer anomalia fetal específica ou incidência de defeitos congênitos acima do risco basal da população em geral (22, 30).

TROMBOLÍTICOS

O uso de agentes trombolíticos para tratamento de infarto agudo do miocárdio (IAM) com elevação do segmento ST tem seu papel bem estabelecido, tendo sido um grande avanço no manejo desta patologia, já que cerca de 90 % dos casos de IAM com supradesnível ST tem oclusão total da artéria coronária envolvida. Em pacientes gestantes, IAM é um evento raro, ocorrendo mais frequentemente durante o terceiro trimestre da gestação. Um estudo mostrou ocorrência maior em múltiparas e pacientes acima de 33 anos de idade (32). Menos da metade dos casos tinham aterosclerose clássica, dissecção coronária ocorreu em 16% dos casos, trombose em artérias normais ocorreu em 21%, e coronárias normais sem trombos, em 29% dos casos. O manejo não deve diferir do manejo de IAM em pacientes não-gestantes, porém a viabilidade fetal deve ser considerada na estratégia a ser escolhida para tratamento (32). Tradicionalmente, o uso de trombolíticos durante a gestação tem sido considerado contra-indicação relativa pelo risco materno e fetal de hemorragias. Não existem estudos adequadamente controlados para análise de eficácia e segurança durante a gestação, porém alguns mostram que o risco de teratogenicidade seja baixo, e a incidência de sangramento seja relativamente elevada, cerca de 8% (33). Neste mesmo estudo, a perda fetal foi cerca de 5.8% e a mortalidade materna foi 1.2%. Aparentemente, o risco de hemorragia puerperal foi significativo para pacientes que receberam trombolítico até 8 horas após o parto (34). Uma das principais preocupações da utilização dos trombolíticos durante a gestação é a transferência placentária e ativação do sistema fibrinolítico do feto. Não existem evidências de que os trombolíticos sejam teratogênicos, e não existem estudos *in vivo* em humanos que indiquem transferência placentária para o feto (35). Porém, ainda existem poucos casos na literatura mundial e os estudos realizados são retrospectivos, não havendo, até o momento, recomendação definitiva quanto ao uso. Além disso, hoje a intervenção coronária percutânea, ACTP primária, é a opção de escolha em centro habilitado para realização, quando os sintomas estiverem nas primeiras doze horas de evolução, principalmente quando houver algum tipo de contra-indicação à trombólise. Porém, se o tempo de início dos sintomas for menor que 3 horas e o tempo estimado para intervenção percutânea maior que uma hora, a trombólise deve ser considerada (31). Portanto, o risco-benefício deve ser sempre avaliado, considerando-se o tempo de evolução do IAM, a possibilidade de ACTP primária, o tamanho do infarto, a idade gestacional, e o risco de outras complicações (35).

ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

Ácido Acetilsalicílico

O mecanismo de ação do ácido acetilsalicílico (AAS), na prevenção de doenças cardiovasculares, se deve à acetilação irreversível do sítio de ação da ciclooxigenase nas plaquetas, reduzindo a produção de tromboxano A₂, um potente estimulador da agregação plaquetária. Inúmeros estudos bem elaborados já provaram os efeitos benéficos do ácido acetilsalicílico (AAS) na prevenção primária e secundária das doenças cardiovasculares (36). Considerando estes efeitos benéficos, alguns estudos foram realizados na tentativa de estabelecer a segurança do uso do AAS durante a gestação (37, 38). Os salicilatos são classificados pela FDA como categoria C/D de risco para uso em gestação. Sabe-se que eles atravessam a barreira placentária e, em doses elevadas, podem causar retardo de crescimento intra-uterino, sangramento fetal, acidose neonatal, fechamento prematuro do ductus arteriosus, morte fetal. Os efeitos maternos incluem anemia, hemorragia, trabalho de parto prolongado. Alguns estudos, porém, mostraram que o AAS

em dose baixa é seguro na gestação, podendo ser usado como possível prevenção de pré-eclâmpsia, e seu uso em dose baixa, 81 a 120 mg, não oferece risco (37, 38). Mesmo assim, o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia não recomenda o uso para gestantes de baixo risco. Existe restrição, também, para o uso durante a lactação, já que o AAS está presente em pequena quantidade no leite materno.

INIBIDORES DA GPIIb/IIIa

Os inibidores da gpIIb/IIIa atuam especificamente nos receptores de membrana das plaquetas impedindo-as de formarem ligações com proteínas do plasma, como o fibrinogênio, e de se agregarem com superfícies teciduais (39). O uso destas drogas pode causar, sabidamente, sangramentos maiores, formação de anticorpos plasmáticos, levando a reações alérgicas, trombocitopenia e anafilaxia. Hoje não existem estudos adequados para análise dos efeitos destas drogas durante a gestação. Não se sabe se elas atravessam a barreira placentária. A classificação de risco da FDA é de categoria "C" para o abciximab, "B" para o tirofiban, e "B" para o eptifibatide. Todas estas não são recomendadas para uso durante a lactação, por não se saber se existem metabólitos ativo no leite materno (40, 31).

CLOPIDOGREL e TICLOPIDINA

O uso desta classe de antiagregante plaquetário ainda não foi estudado adquadamente durante a gestação. A sua classificação de risco pela FDA é categoria "B". A utilização durante a lactação não é recomendada. Ele é usado em uma série de situações, em síndrome isquêmica aguda e, atualmente, alguns estudos indicam benefícios na cardiopatia isquêmica crônica. O mecanismo de ação se deve ao bloqueio da ligação de ADP com um receptor específico das plaquetas, inibindo a ativação dos receptores GPIIb/IIIa (31, 41).

HIPOLIPEMIANTES

ESTATINAS

Os hipolipemiantes, em particular as estatinas, são benéficos em pacientes com dislipidemias para ambos, prevenção primária e secundária de doença arterial coronariana. Os inibidores da HMG Coa redutase são uma classe de drogas altamente efetivas em reduzir o colesterol total e LDL-colesterol, com relativos poucos efeitos colaterais (42). O mecanismo de ação envolve a inibição da enzima "3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase" no fígado, resultando em um aumento de receptores de LDL-colesterol no hepatócito, conseqüentemente em maior metabolismo de partículas de LDL-colesterol (42). Os principais efeitos colaterais das estatinas são as alterações de provas hepáticas e as miopatias. Estes ocorrem de maneira menos freqüente que os outros hipolipemiantes. Miopatia é relativamente incomum, porém com efeitos significantes. Estudos têm demonstrado que a incidência de hepatopatia é cerca de 0,5 a 3 %, ocorrendo nos primeiros meses de uso (43). Miopatia permanece sendo uma preocupação, embora pouco comum. Compreende um espectro desde mialgias, miosites até rhabdomiólise, a qual pode levar a insuficiência renal aguda (44). A classificação das estatinas pela FDA com relação ao risco de uso em gestação é categoria X, ou seja são contra-indicadas. É recomendado suspender seu uso algumas semanas antes de engravidar, embora alguns estudos demonstram que o risco fetal seja baixo se houver exposição inadvertida (45). Alguns estudos sugerem a possibilidade de anormalidades congênitas do SNC e membros, se ocorrer exposição intensa e com doses elevadas de estatinas lipofílicas durante o primeiro trimestre da gestação (46). Em estudos com animais, observou-se que a dose necessária para produzir efeitos teratogênicos seriam doses tóxicas para o ser humano, porém não existem estudos suficientes até o momento para afirmar que estatinas são seguras para uso durante a gestação (45). As estatinas atravessam a barreira placentária e poderiam interferir com o metabolismo fetal, porém os produtos do metabolismo do colesterol são essenciais para o desenvolvimento fetal, como na síntese de hormônios e formação da membrana celular (47). Da mesma forma, não existem estudos adequados que permitam afirmar a segurança do uso durante a lactação. Muitas das estatinas passam para o leite materno e são contra-indicadas durante a lactação (47).

O ácido nicotínico e os fibratos são classificados pela FDA como categoria "C" de risco para uso em gestantes. Existem poucos relatos de casos de exposição inadvertida a estas drogas durante as primeiras semanas, ocorrendo mal-formações em alguns, porém, não é possível afirmar relação de causa e efeito, nestes casos, devido ao uso de outras drogas concomitantes (47). Ambas as drogas são encontradas no leite materno, e seus efeitos no lactente não são conhecidos. Desta forma, não são recomendadas para uso durante lactação (47).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Hirsh, J, Dalen, J, Anderson, DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119:8S.
- 2- O'Reilly, RA, Aggeler, PM. Studies on coumadin anticoagulant drugs: Initiation of warfarin therapy without a loading dose. *Circulation* 1968; 38:169.
- 3- Howie, PW. Anticoagulants in pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* 1986; 13:349.
- 4- Rutherford, SE, Phelan, JR. Thromboembolic disease in pregnancy. *Clin Perinatol* 1986; 13:719.
- 5- Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001; 119:122S.
- 6- Cotrufo, M, De Feo, M, De Santo, LS, et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002; 99:35.
- 7- Barbour, LA. Current concepts of anticoagulation therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:499.
- 8- Ginsberg, JS, Hirsh, J, Turner, DC, et al. Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost* 1989; 61:197.
- 9- Elkayam U, Gleicher N: Thromboembolic disease in pregnancy. *In* Elkayam U, Gleicher N *Cardiac Problems in Pregnancy*. Third ed. New York, Wiley-Liss, 1998, 229-235
- 10- Chesebro, JH, Adams, PC, Fuster, V. Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:41B.
- 11- Rivera-Calimlim, L. The significance of drugs in breast milk. *Pharmacokinetic considerations*. *Clin Perinatol* 1987; 14:51.
- 12- Hirsh, J, Fuster, V. Guide to anticoagulant therapy. Part 1: Heparin. *Circulation* 1994; 89:1449.
- 13- Hirsh, J, Warkentin, TE, Shaughnessy, SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119:64S.
- 14- Ginsberg, JS, Kow, AL, Chuk, G, et al. Heparin therapy during pregnancy: Risks to the fetus and mother. *Arch Intern Med* 1989; 149:2233.
- 15- Brieger, DB, Mak, KH, Kottke-Marchant, K, Topol, EJ. Heparin-induced thrombocytopenia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1449.
- 16- Dahlman, TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1265.
- 17- Dahlman, TC, Hellgren, MS, Blomback, M. Thrombosis prophylaxis in pregnancy with use of subcutaneous heparin adjusted by monitoring heparin concentrations in plasma. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:420.
- 18- Chunilal, SD, Young, E, Johnston, MA, et al. The APTT response of pregnant plasma to unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 2002; 87:92.

19- William McGehee: Anticoagulation in pregnancy. *In* Elkayam U, Gleicher N Cardiac Problems in Pregnancy. Third ed. New York, Wiley-Liss, 1998, 407-417

20- Brancazio, LR, Roperti, KA, Stierer, R, Laifer, SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during the early third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1240.

21- Barbour, LA, Smith, JM, Marlar, RA. Heparin levels to guide thromboembolism prophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1869.

22- Weitz, JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337:688.

23- Litin, SC, Gastineau, DA. Current concepts in anticoagulant therapy. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:266.

24- Barbour, LA, Oja, JL, Schultz, LK. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1024.

25- Carlin, AJ, Farquharson, RG, Quenby, SM, et al. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control. *Hum Reprod* 2004; 19:1211.

26- Dulitzki, M, Pazner, R, Langevitz, P, et al. Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery: Preliminary experience with 41 pregnancies. *Obstet Gynecol* 1996; 87:380.

27- ACOG Committee Opinion: safety of Lovenox in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100:845.

28- Montalescot G, Polle V, Collet JP, et al. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation*. 2000;101: 1083–1086.

29- Jack Hirsh, Valentin Fuster, Jack Ansell, Jonathan L. Halperin. ACC/AHA Foundation Guide To Warfarin Therapy . ACC/AHA Scientific Statement *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1633-52

30- Sanson, BJ, Lensing, AW, Prins, MH, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: A systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81:668.

31- Antman, EM, Anbe, DT, Armstrong, PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110:588.

32- Roth, A, Elkayam, U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *Ann Intern Med* 1996; 125:751.

33- Turrentine, MA, Braems, G, Ramirez, MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50:534.

34- Patterson, DE, Raviola, CA, D'Orazio, EA, et al. Thrombolytic and endovascular treatment of peripartum iliac vein thrombosis: A case report. *J Vasc Surg* 1996; 24:1030.

35- Leopoldo S. Piegas, Joao M. Rossi Neto. Fibrinolíticos na Gravidez. *In* Walkiria S. Ávila, Januário de Andrade. Doença cardiovascular Planejamento Familiar e Gravidez. Primeira ed. São Paulo. Atheneu. 2003:117-121.

36- Hennekens, CH, Dyken, ML, Fuster, V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96:2751.

37- Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development:

follow up of the collaborative low dose aspirin study in pregnancy. CLASP collaborative group. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:861

38- Hauth, JC, Goldenberg, RL, Parker, CR Jr, et al. Low-dose aspirin: lack of association with an increase in abruptio placentae or perinatal mortality. *Obstet Gynecol* 1995; 85:1055.

39- Plow, EF, Ginsberg, MH. Cellular adhesion: GPIIb-IIIa as a prototypic adhesion receptor. *Prog Hemost Thromb* 1989; 9:117

40- Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med* 1994; 330:956

41- Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324:71

42- Istvan, ES, Deisenhofer, J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001; 292:1160.

43- Downs, JR, Clearfield, M, Weis, S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615.

44- Rosenson, RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med* 2004; 116:408

45- Hosokawa, A, Bar-Oz, B, Ito, S. Use of lipid-lowering agents (statins) during pregnancy. *Can Fam Physician* 2003; 49:747.

46- Edison, RJ, Muenke, M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004; 350:1579.

47- Jafna L. Cox. Lipid-lowering drugs in pregnancy and lactation. *In* Elkayam U, Gleicher N Cardiac Problems in Pregnancy. Third ed. New York, Wiley-Liss, 1998, 445-449

CLASSIFICAÇÃO DE DROGAS QUANTO AO RISCO PARA USO DURANTE A GESTAÇÃO – FDA

·A - Estudos controlados não mostram riscos – *Estudos bem controlados em gestantes não demonstraram risco para o feto*

·B - Não há evidência de risco em humanos – *Estudos em animais não demonstraram risco, com estudos não conclusivos em humanos*

·C - Risco não pode ser afastado – *Estudos em humanos não são conclusivos, estudos em animais mostram risco ou também são inconclusivos. Potencial benefício pode superar o potencial risco*

·D - Evidência de risco é clara – *Estudos mostram evidente risco para o feto, porém os benefícios podem superar os riscos*

·X - Contra-indicados na gestação – *Estudos controlados em humanos ou animais mostram risco fetal que claramente supera qualquer possível benefício para a paciente*