

Aspectos Clínicos e de Sobrevida de Pacientes pós Implante de Valva Mecânica, com Ênfase em Trombose de Prótese Valvar

Clinical Features and Survival Analysis of Patients after Mechanical Heart Valve Replacement, with an Emphasis on Prosthetic Valve Thrombosis

Fábio Tagliari,¹  Marcelo Goulart Correia,¹ Guilherme Dalcol Amorim,¹ Alexandre Siciliano Colafranceschi,¹  João Manoel Pedroso,¹ Luiz Fernando Rodrigues Junior,^{1,2}  Thaisa Rodrigues Tagliari,¹ Clara Weksler,¹  Cristiane Lamas^{1,3,4} 

Instituto Nacional de Cardiologia,¹ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro,² Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Universidade do Grande Rio (UNIGRANRIO),³ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz,⁴ Rio de Janeiro, RJ – Brasil

Resumo

Fundamento: As doenças oro-valvares têm prevalência mundial expressiva, e a cirurgia de troca valvar melhorou a sobrevida dos pacientes.

Objetivos: Descrever aspectos clínico-laboratoriais dos pacientes submetidos a implante valvar mecânico e determinar a incidência de trombose de próteses valvares (TPV).

Métodos: Estudo de coorte retrospectivo com seguimento até nove anos; as variáveis de estudo foram buscadas em prontuários físicos e eletrônicos. Os cálculos foram realizados pelo programa Jamovi 1.2.2.; $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Foram construídas curvas de Kaplan Meier, e realizada análise de regressão de Cox para fatores relacionados à mortalidade.

Resultados: Foram incluídos 473 pacientes com média de idade de $46,9 \pm 11,3$ anos. A doença reumática foi a principal etiologia. Em média de acompanhamento de 4,43 anos, a mortalidade foi de 16,1%. Pacientes com implantes de próteses na posição aórtica tiveram sobrevida melhor que os portadores em posição mitro-aórtica ($p=0,026$). Entre os fatores ajustados para mortalidade, apenas classe funcional e insuficiência renal crônica apresentaram significância estatística. A incidência de TPV foi de 0,24/100 pacientes/ano, com primeiro evento após 1000 dias da cirurgia. Tabagismo e *pannus* foram estatisticamente associados a TPV. Não houve diferenças na variabilidade de INR entre pacientes com e sem trombose por posição protética, mas houve diferença estatística no INR pré-evento trombótico comparado aos que não apresentaram trombose (INR = $2,20[1,80-2,20]$ vs $2,80[2,20-3,40]$; $p=0,040$). Identificamos 4,4% de acidentes vasculares cerebrais e 5,2% de sangramentos.

Conclusões: A população mostrou-se jovem e valvopatia reumática foi frequente. A frequência de TPV foi semelhante à descrita na literatura, apesar da baixa renda e escolaridade da amostra.

Palavras-chave: Anticoagulantes; Análise de Sobrevida; Brasil; Implante de Prótese de Valva Cardíaca; Trombose.

Abstract

Background: Valvular heart diseases are highly prevalent in the world, and surgical valve replacement has improved patients' survival.

Objectives: To describe clinical and laboratory data of patients undergoing mechanical valve replacement, and to determine the incidence of prosthetic valve thrombosis (PVT).

Methods: Retrospective cohort study with a follow-up of up to nine years. The study variables were collected from conventional and electronic medical charts. Statistical calculations were performed using the Jamovi software version 1.2.2.; a $p < 0.05$ was considered statistically significant. Kaplan Meier curves were constructed, and Cox regression analysis was performed for analysis of factors related to mortality.

Results: A total of 473 patients were included, mean age of 46.9 ± 11.3 years. Rheumatic disease was the most common etiology. In a mean follow-up period of 4.43 years, mortality rate was 16.1%. Patients with aortic prosthesis showed higher survival than patients with double implant (mitral and aortic) ($p=0.026$). Of the factors adjusted for mortality, only functional class and chronic renal failure showed statistically significant association. The incidence of PVT was 0.24/100 patients/year, and the first event occurred more than 1000 days after the implant.

Correspondência: Fábio Tagliari •

Instituto Nacional de Cardiologia – Doenças Orovalvares – Rua das Laranjeiras, 374, 8º andar. CEP 22240-006, Rio de Janeiro, RJ – Brasil

E-mail: tagliari.fabio@gmail.com

Artigo recebido em 24/06/2021, revisado em 10/04/2022, aceito em 13/04/2022

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20210544>

Smoking and pannus formation were significantly associated with PVT. No differences were found in INR variability between patients with and without thrombosis by prosthetic position, but significant differences were found in INR before thrombosis as compared with patients without thrombosis (INR= 2.20 [1.80-2.20] vs. 2.80 [2.20-3.40]; $p=0.040$). The incidence of stroke and bleeding was 4.4% and 5.2% respectively.

Conclusions: *The study population was young, and rheumatic valve disease was common in this group. The prevalence of PVT was similar to that described in the literature, despite the low income and low educational level of our sample.*

Keywords: *Anticoagulants; Survival Analysis; Brazil; Heart Valve Prosthesis Implantation; Thrombosis.*

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Introdução

As doenças orovalvares apresentam prevalência expressiva, afetando mais de 100 milhões de pessoas em todo o mundo.¹ Em países em desenvolvimento, como o Brasil, as valvopatias representam uma significativa parcela das internações por doença cardiovascular. Nesses países, a doença valvar reumática incide de maneira preponderante² e é um problema de saúde pública, com impacto socioeconômico, atingindo sobremaneira a população mais humilde e jovem.³

Embora o manejo clínico seja eficaz na maioria dos casos, em casos mais graves de doença valvar, a terapia cirúrgica para reparo ou troca da valva afetada tem indicação absoluta. Na substituição de válvula cardíaca, são usadas próteses constituídas por material biológico ou não-biológico (mecânicas), sendo as últimas de extensa durabilidade e largamente utilizadas em pacientes mais jovens.^{4,5} Contudo, comparativamente, as válvulas protéticas mecânicas associam-se à maior probabilidade de formação de trombos e eventos tromboembólicos devido a suas características físicas, com incidência total de trombose valvar mecânica de 0,4 por 100 pacientes por ano. Importante destacar que a trombose de prótese mecânica em posição mitral é de 0,5 por 100 pacientes por ano, aproximadamente cinco vezes mais frequente que em posição aórtica (0,1 por 100 pacientes por ano).⁶

Neste sentido, o acompanhamento clínico pós-operatório deve ser rigoroso visto que a anticoagulação inadequada pode favorecer à trombose de prótese com consequente disfunção, com ou sem tromboembolismo.⁷ Logo, a preferência pela válvula mecânica deve ser individualizada mesmo em pacientes mais jovens, considerando as variáveis: risco de sangramento, nível educacional e de compreensão do paciente, seu local de moradia e distância dos recursos médico-hospitalares na região, desejo do paciente quanto ao tipo de prótese e desejo de engravidar nas mulheres.⁴

No Brasil, são escassos os estudos descrevendo trombose protética e seu manejo.^{8,9} Portanto, o presente trabalho pretende descrever as características demográficas, clínicas, cirúrgicas e os desfechos de pacientes submetidos a implante de prótese valvar mecânica em uma instituição pública terciária referência em cardiologia de alta complexidade no Sistema Único de Saúde, com ênfase na incidência de trombose de prótese mecânica.

Métodos

Desenho do estudo

Este é um estudo do tipo coorte retrospectivo. Os pacientes foram identificados no banco de dados do Serviço de Doenças Orvalvares e no Registro de Cirurgias do Serviço

de Cirurgia de um hospital terciário. As variáveis de estudo foram coletadas dos prontuários físicos e eletrônicos. Todos os pacientes operados que foram seguidos na instituição tiveram a verificação do INR (razão normalizada internacional) a cada quatro a seis semanas no ambulatório de anticoagulação. Pacientes que vinham em acompanhamento regular, mas faltaram por mais que 12 meses seguidos, foram pesquisados quanto à possibilidade de óbito junto ao Portal Extrajudicial do Estado do Rio de Janeiro, uma vez que todos os pacientes com prótese valvar mecânica têm consultas agendadas pelo menos semestralmente no ambulatório.

População de estudo

Foram estudados todos os pacientes adultos que tiveram próteses valvares mecânicas implantadas no Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, de janeiro de 2011 a dezembro de 2017.

Variáveis de estudo

Variáveis buscadas foram sexo, idade, condição socioeconômica, comorbidades, medicações em uso, presença de fibrilação atrial; local de origem por regiões do Estado do Rio de Janeiro, etiologia e tipo de lesão valvar original, classe funcional (NYHA) na consulta ambulatorial mais recente, dados funcionais e hemodinâmicos de ecocardiografia pós implante valvar e o mais atual, marcas e posições valvares implantadas, nível de anticoagulação pela mensuração do tempo de ativação da protrombina (TAP) e valores de INR seriados nos últimos seis meses ou prévios ao diagnóstico de trombose valvar ou óbito. Foi calculada a incidência de trombose valvar, de acidente vascular cerebral e sangramentos, e avaliado tipo de intervenção e presença ou não de *pannus* associado à trombose.

Definições operacionais

Trombose de prótese valvar (TPV) foi definida como qualquer trombo, na ausência de infecção, inserido ou perto da prótese valvar, ocluindo parte do fluxo sanguíneo ou interferindo com a função valvar.

Novo episódio TPV foi definido como aquele ocorrido mais de três meses após intervenção terapêutica em que foi documentada resolução do trombo, confirmada pela avaliação clínica e por métodos complementares.

Sangramento grave foi definido como aquele em que há risco iminente de morte, com intervenção cirúrgica de urgência ou não, com uso de hemoderivados ou não; sangramentos maiores foram definidos como aqueles potencialmente graves, com internação obrigatória, porém

de conduta predominantemente conservadora, com uso ou não de hemoderivados.

Análise de dados

Os dados foram expressos como frequências (variáveis categóricas), médias e desvio padrão (variáveis contínuas com distribuição normal) ou mediana e intervalo interquartil (variáveis contínuas sem distribuição normal). A análise estatística foi realizada utilizando-se o software específico Jamovi, versão 1.2.2. As variáveis categóricas foram analisadas pelos testes do qui-quadrado e exato de Fisher. O teste t de Student não pareado foi usado para comparação entre as variáveis contínuas com distribuição normal, e o teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas sem distribuição normal. Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade da distribuição. A comparação entre as médias em mais de dois momentos foi realizada por análise da variância (ANOVA) para medidas repetidas. A análise de eventos (óbito e trombose de prótese) foi realizada por meio da Curva de Kaplan-Meier. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os efeitos de variáveis sobre a sobrevida após implante valvar foram avaliados usando-se índices de risco (*hazard ratio*, HR) ajustados (aHR) e seus correspondentes intervalos de confiança de 95% (IC), que foram estimados por meio dos modelos de regressão múltipla de risco proporcional de Cox. As suposições de risco proporcional para os ajustes dos modelos de regressão Cox foram testadas usando análises de correlação e testes de qui-quadrado baseados em resíduos Schoenfeld escalonados e tempos de sobrevivência transformados.

Considerações éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Nacional de Cardiologia em 01/08/18, sob o número CAAE: 87442918.3.0000.5272, parecer no. 2.793.851.

Resultados

No período de estudo, o total de trocas valvares na instituição foi de 1901 implantes, entre próteses biológicas e mecânicas. Um total de 473 (24,9%) foram implantes de próteses metálicas (Figura 1) e, desses, 456 foram acompanhados até dezembro de 2019, com um seguimento médio por paciente de 4,4 anos. Dezesete pacientes não continuaram seguimento na instituição.

Foram implantadas 609 próteses mecânicas no total, sendo 49,9% na posição aórtica, 30,2% na posição mitral e aórtica, e 19,9% na mitral, das marcas St. Jude[®] (Minneapolis, USA), ($n=465$, 74,2%), ATS Medical[®] (Minnesota, USA) ($n=159$, 25,4%), Carbomedics[®] (Austin, USA) ($n=1$, 0,2%); modelos não foram especificados em 0,3% dos casos ($n=2$).

A Tabela 1 apresenta as características clínico-demográficas dos 473 pacientes do estudo de acordo com a posição protética. A média de idade foi de $46,9 \pm 11,3$ anos. A maior parte dos pacientes possuía o ensino fundamental (completo ou incompleto), e renda de até três salários mínimos. Dentre as comorbidades, a hipertensão arterial sistêmica essencial foi a mais frequente, em mais da metade dos casos, seguida

de dislipidemia em cerca de um quarto, e diabetes mellitus tipo 2. De todos os pacientes, 46,5% eram do município do Rio de Janeiro, e 37,3% eram oriundos de municípios da Baixada Fluminense.

A doença cardíaca reumática foi a etiologia predominante, em 57,7% dos casos, seguida da doença valvar degenerativa (12,9%) e válvula aórtica bicúspide (12,1%). A endocardite infecciosa apresentou-se como a principal etiologia secundária, motivando a segunda troca valvar em 24 (5,1%) dos casos. A Figura 2 mostra as etiologias por categorias mitral, aórtica e mitro-aórtica.

Foram encontradas como lesões graves 107 casos de estenose aórtica (45,9%), 93 (39,9%) de insuficiência aórtica e 16 (6,8%) de dupla lesão aórtica; estenose mitral grave em 41 (44%), insuficiência mitral em 30 (32,2%) e dupla lesão mitral em 8 (8,6%).

A classe funcional (CF) da *New York Heart Association* (NYHA) de 422 pacientes relatada na última visita ambulatorial foi CF I em 323 (76,5%); CF II em 85 (20,1%), CF III em 12 (2,8%), e CF IV em apenas dois (0,5%).

A Tabela 2 mostra os dados ecocardiográficos de exames realizados após o implante valvar, e dados mais recentes obtidos no acompanhamento do paciente. Na comparação do ecocardiograma realizado logo após o implante cirúrgico com o exame mais recente, as próteses em posição aórtica apresentaram melhora de todos os parâmetros hemodinâmicos ($p < 0,001$). Nas posições mitral e mitro-aórtica, houve melhora na fração de ejeção média e gradiente pressórico médio entre átrio esquerdo e ventrículo esquerdo.

A Figura 3 mostra a curva de sobrevida das próteses implantadas estratificadas por posição. Pacientes com implantes de próteses na posição aórtica tiveram sobrevida maior que os portadores em posição mitro-aórtica ($p=0,026$). Não houve diferenças entre as demais comparações. Na curva de sobrevida, não houve diferenças estatísticas entre as faixas etárias e gênero (Figuras Suplementares 1 e 2). Quando analisamos separadamente a sobrevida nos pacientes com doença valvar de base reumática, não houve diferença entre as posições valvares. No entanto, em relação aos não reumáticos, houve diferença de sobrevida entre as posições, mas o número de indivíduos que operaram a válvula mitral ou a mitral e aórtica foi muito pequeno, sendo maior o número de indivíduos operados na posição aórtica ($n=127$) (Figuras Suplementares 3 e 4). Quando comparados reumáticos e não reumáticos para a posição aórtica, não houve diferença na sobrevida (Figura Suplementar 5).

A regressão de Cox para variáveis relacionadas à sobrevida mostrou que o principal fator relacionado a óbito foi classe funcional após o implante valvar. Para CF II, o aHR foi de 5,18 (2,17-12,39; $p < 0,001$), para CF III, aHR foi 41,13 (14,95-113,15, $p < 0,001$) e para CF IV, aHR=200,48 (21,60-1861,12, $p < 0,001$). Outro fator associado foi a presença de insuficiência renal crônica, cujo aHR foi de 3,52 (1,12-11,09; $p=0,032$). As posições de troca valvar mecânica não tiveram diferença estatisticamente significativa após o ajuste. Esses resultados são apresentados na Figura Suplementar 6.

Houve 76 (16,1%) óbitos por todas as causas; 36 (7,4%) pacientes morreram em 30 dias. Considerando-se óbitos por

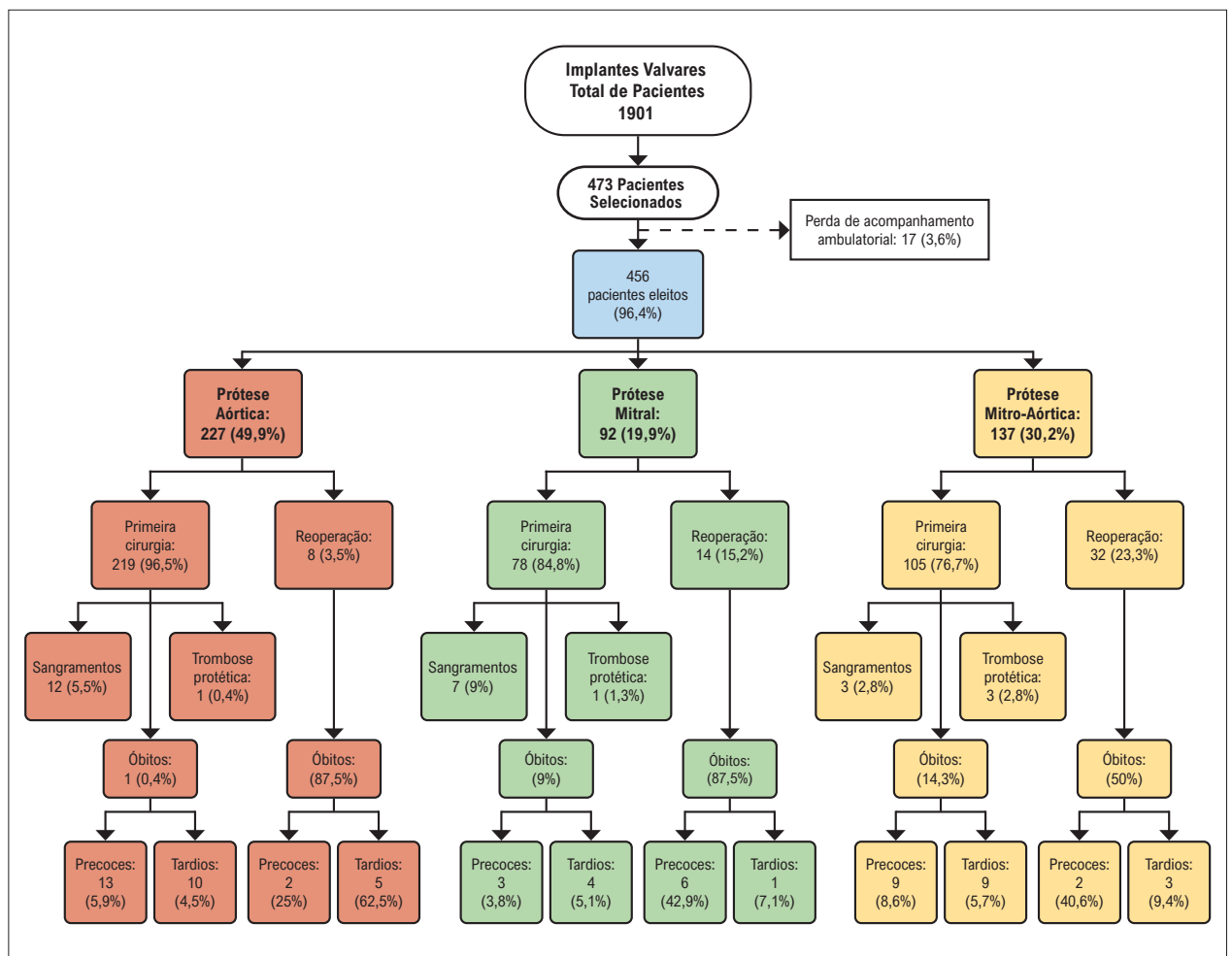


Figura 1 – Fluxograma de inclusão de pacientes com prótese valvar e desfechos conforme localização da prótese valvar.

diferentes posições das próteses, a mortalidade em pacientes com próteses aórticas foi de 6%, em posição mitral de 8,2% e em posição mitro-aórtica de 14,2%. As causas de morte mais frequentemente encontradas foram choque cardiogênico (R57.0), choque hipovolêmico e coagulação intravascular disseminada (R57.1 e D65). Dos 17 pacientes que foram perdidos para acompanhamento na instituição, um foi a óbito segundo Portal Extrajudicial do Estado do Rio de Janeiro, contudo não estava explicitada a *causa mortis*.

A incidência total de trombose por paciente foi de 1,1% (0,24 por 100 pacientes/ano), com sete eventos trombóticos em cinco pacientes. A ocorrência de trombose de prótese mecânica ocorreu em tempo tardio ao implante valvar protético, sendo o primeiro evento a partir do quinto ano após cirurgia. O Quadro 1 apresenta detalhadamente os dados dos pacientes com TPV.

Na Tabela 3, é apresentada a comparação da variabilidade mensal do valor de INR, do mês mais recente (INR6) ao mais distante (INR1), entre os pacientes com TPV e aqueles sem TPV. Não houve variabilidade significativa do INR entre esses grupos ao longo do tempo. A ausência de valores entre os parênteses exprime não haver desvio padrão pela presença

de apenas um paciente com trombose na amostra. De modo semelhante, não houve diferença na variabilidade do INR quando os pacientes com sangramento foram comparados aos que não tiveram sangramento.

A Tabela 4 mostra os valores de INR nas seis coletas anteriores ao evento de trombose, nos pacientes que evoluíram com TPV, e nas seis coletas anteriores à última consulta, nos que não tiveram TPV. Não houve diferença estatística entre os valores de INR entre os pacientes com trombose e sem trombose em relação a posição do implante protético valvar. A ausência de valores em determinados meses dos INRs das próteses em posição mitral e aórtica impossibilita cálculos para efeito comparativo. O INR dos pacientes que evoluíram com trombose foi significativamente menor que de pacientes que não apresentaram trombose [mediana 2,20 (1,80-2,20) e 2,80 (2,20-3,40), respectivamente, $p=0,04$] no mês anterior ao evento (INR mês 6), independentemente da posição protética. Quando separamos por posição protética, não houve diferença estatisticamente significativa entre os INR dos pacientes que tiveram e não tiveram TPV (Tabela 4). Foi observada associação entre TPV e tabagismo (2/5 dentre os pacientes com TPV vs. 27/441 dentre os sem TPV).

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes submetidos à troca valvar mecânica, Janeiro de 2011 a Dezembro de 2017

Variáveis		Aórtica (n=236)	Mitral (n=96)	Mitro-aórtica (n=141)	p valor	
(n = 473)	Masculino	148(62,7%)	31 (32,3%)	51 (36,2%)	p<0,01	
	Feminino	88 (37,3%)	65 (67,7%)	90 (63,8%)		
Idade em anos (n = 473)	< 20	0	0	0	p=0,015	
	20-29	6 (2,5%)	2 (2,1%)	3 (2,1%)		
	30-39	26 (11,0%)	7 (7,3%)	14 (9,9%)		
	40-49	35 (14,8%)	19 (19,8%)	43 (30,5%)		
	50-59	70 (29,6%)	36 (37,5%)	46 (32,6%)		
	60-69	82 (34,7%)	25 (26,0%)	32 (22,7%)		
	≥ 70	17 (7,2%)	6 (6,2%)	3 (2,1%)		
Escolaridade (n = 382)	Analfabeto	1 (0,42%)	0	1 (0,7%)	p=0,003	
	Ensino Fundamental	95 (40,2%)	55 (57,3%)	77 (54,6%)		
	Ensino Médio	73 (30,9%)	16 (16,6%)	32 (22,7%)		
Renda mensal (em salários mínimos) (n = 153)	Ensino Superior	22 (9,3%)	1 (1,0%)	9 (6,3%)	p=0,697	
	Até 1	23	1	15		
	De 1 a 2	19	2	19		
	De 2 a 3	17	0	12		
Comorbidades associadas	HAS	Sim	143(60,6%)	48 (50,5%)	66 (46,8%)	p=0,017
		Não	93 (39,4%)	47 (49,5%)	75 (53,2%)	
	DLP	Sim	78 (33,6%)	25 (26,6%)	19 (13,7%)	p<0,001
		Não	154(66,4%)	69 (73,4%)	120 (86,3%)	
	DM2	Sim	31 (13,6%)	16 (17,2%)	8 (5,8%)	p=0,020
		Não	197(86,4%)	77 (82,8%)	129 (94,2%)	
	Tabagismo	Sim	19 (8,0%)	3(3,1%)	10 (7,1%)	p=0,273
		Não	217(92%)	92 (96,9%)	131 (92,9%)	
	AVE prévio	Sim	5 (2,1%)	9(9,5%)	12 (8,5%)	p=0,006
		Não	229(97,9%)	86 (90,5%)	129 (91,5%)	
	AIT	Sim	2 (0,8%)	0	1 (0,7%)	p=0,672
		Não	232(99,2%)	95 (100%)	139 (99,3%)	
	DRC	Sim	4 (1,7%)	7 (7,3%)	5 (3,6%)	p=0,038
		Não	232(98,3%)	89 (92,7%)	135 (96,4%)	
	DPOC	Sim	12 (5,1%)	2 (2,1%)	3 (2,1%)	p=0,224
		Não	223(94,9%)	93 (97,9%)	137 (97,9%)	
	Etilismo	Sim	1 (0,4%)	0	0	p=0,605
		Não	233(99,6%)	95 (100%)	140 (100%)	
	Hepatopatias	Sim	0	0	3 (2,1%)	p=0,029
		Não	233 (100%)	94 (100%)	137(97,9%)	
Fibrilação Atrial (n = 473)	Presente	19 (8,0%)	52 (54,2%)	62 (44%)	p<0,001	
	Ausente	217 (92%)	44 (45,8%)	79 (56%)		

HAS: hipertensão arterial sistêmica; DLP: dislipidemia; DM2: diabetes mellitus tipo 2; AVE: acidente vascular encefálico; AIT: ataque isquêmico transitório; DRC: doença renal crônica; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica.

Nota: Os números nas variáveis escolaridade, renda mensal, e comorbidades correspondem àqueles em que a informação estava disponível nos prontuários, visto ser este um estudo retrospectivo

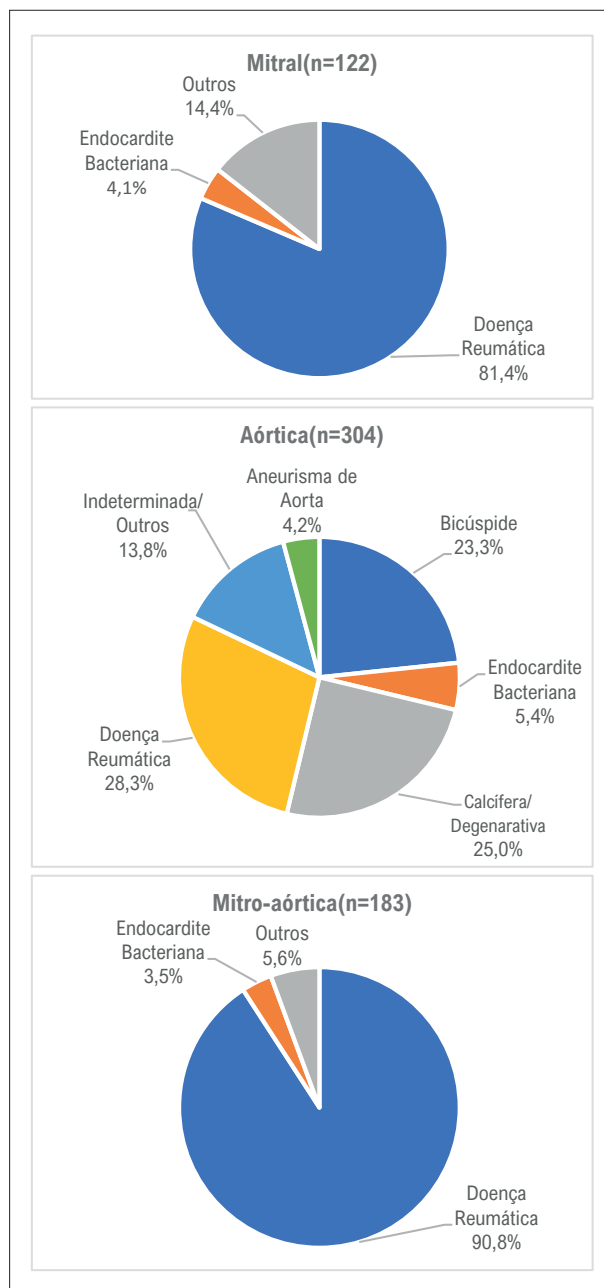


Figura 2 – Etiologia de doença valvar de base de acordo com a posição da prótese mecânica inserida.

A presença de *pannus* foi diagnosticada no ato cirúrgico em 11 pacientes, sendo quatro associados à trombose ($p < 0,001$). Dos sete eventos de TPV detectados em cinco pacientes, ocorreu um óbito em pós-operatório imediato de cirurgia de troca valvar (Quadro 1).

Com relação a eventos hemorrágicos, foram identificados 23 pacientes com sangramento, sendo oito (1,7%) classificados como grave, e 15 (3,5%) como maior. A taxa de sangramento foi de 1,02 por 100 pacientes por ano. Ocorreram dois óbitos em pacientes com sangramento grave, um por tamponamento cardíaco e outro por acidente vascular encefálico hemorrágico.

Acidentes vasculares cerebrais isquêmicos ocorreram em 4,4% da amostra, com incidência de 0,86 por 100 pacientes por ano.

Foram identificados cinco pacientes com *leak* paraprotético. Dois deles haviam tido endocardite infecciosa como motivo da troca valvar mecânica, dois outros fizeram *leak* após retroca valvar, e um deles era um reumático com doença mitro-aórtica. Dos cinco, apenas um precisou ser operado por conta do *leak* e foi a óbito; em dois foi feita oclusão percutânea do *leak*.

Discussão

O presente estudo avaliou as características demográficas, clínicas, cirúrgicas e os desfechos de pacientes submetidos a implante de prótese valvar mecânica em uma instituição pública terciária de referência em cardiologia de alta complexidade no Sistema Único de Saúde, com ênfase na incidência de trombose de prótese mecânica. Como resultados principais, observou-se nessa amostra de 473 pacientes proporção semelhante entre os sexos, em consonância com a literatura mais recente,^{10,11} mas diferente do estudo de Brandão et al.,⁹ publicado há três décadas, no estado de São Paulo, em que o gênero masculino correspondeu a 64,3%. O perfil socioeconômico revelou-se baixo, com a maioria apresentando renda mensal de até três salários mínimos e ensino fundamental completo ou incompleto. A média de idade de nossos pacientes foi 47 anos, mais baixa que os descritos na literatura internacional,¹²⁻¹⁴ mas semelhante às médias de artigos brasileiros,^{10,11} o que se dá essencialmente por ser a etiologia reumática a mais frequente causa de troca valvar no SUS. A maior parte dos pacientes era oriunda do município do Rio de Janeiro, seguida da região metropolitana I (Baixada Fluminense). A importância do local de moradia diz respeito à possível facilidade de acesso para um bom seguimento ambulatorial da anticoagulação.

A doença valvar reumática foi a mais frequente etiologia primária, acometendo mais da metade dos pacientes. A predominância da valvopatia reumática foi semelhante a dados nacionais, como em estudo no município de Salvador e em artigo sobre dados de cirurgia de troca valvar nacional do SUS, contrastando com países desenvolvidos.^{1,2,7} Dados da literatura brasileira, de populações com perfis semelhantes em vários aspectos à da nossa amostra, mostram uma prevalência de cirurgia em posição mitral, diferentemente deste estudo, que foi em posição aórtica. Acreditamos que múltiplos fatores possam ser responsáveis por essa diferença, sendo os mais importantes i) a valvopatia reumática frequentemente resulta em estenose mitral sobretudo em indivíduos do sexo feminino; neste grupo, há a preferência de implante de biopróteses na fase reprodutiva das mulheres; ii) para a valvopatia mitral, há a possibilidade de intervenção por valvuloplastia mitral percutânea com balão ou de comissurotomia cirúrgica (sem troca); na válvula aórtica reumática, isso não é possível. Em nossa amostra, de fato, houve casos de implante mitral mecânico prévio à data do estudo e, na época do estudo, o implante realizado se deu em posição aórtica apenas. Dentre os 67 pacientes reumáticos que tiveram apenas a válvula aórtica trocada, a comissurotomia mitral cirúrgica associada ao

Tabela 2 – Comparação entre parâmetros ecocardiográficos pós-implante valvar e o mais atual conforme posição da prótese mecânica

	PRÉ ALTA HOSPITALAR [Média (DP) ou mediana (IIQ)]	EXAME MAIS RECENTE (Média (DP) ou mediana [IIQ])	Valor de p
Prótese posição Aórtica (n= 233)			
FEVE (%)	54,1 (14,7)	62,6 (12,0)	< 0,001
Gradiente VE/AO máximo (mmHg)	32,0 [25,0 - 41,8]	26,0 [20,0 - 34,0]	< 0,001
Gradiente VE/AO médio (mmHg)	18,0 [13,0 - 23,0]	14,0 [11,5 - 15,8]	< 0,001
Prótese posição Mitral (n= 93)			
FEVE (%)	54,2 (2,7)	56,8 (13,4)	0,028
Gradiente AE/VE máximo (mmHg)	13,3 (4,55)	26,6 (4,04)	0,837
Gradiente AE/VE médio (mmHg)	5,0 [4,0 - 6,0]	4,0 [4,0 - 5,0]	0,036
Prótese nas posições Mitro-aórtico (n= 141)			
FEVE (%)	55,5 (14,2)	61,2 (12,7)	<0,001
Gradiente VE/AO máximo (mmHg)	30,0 [23,0 - 39,5]	29,0 [21,0 -40,5]	0,477
Gradiente VE/AO médio (mmHg)	17,0 [11,0 -23,0]	16,0 [11,0 -22,3]	0,642
Gradiente AE/VE máximo (mmHg)	12,4 (5,05)	12,4 (5,1)	0,749
Gradiente AE/VE médio (mmHg)	5,0 [3,0 - 6,0]	4,0 [3,0 - 5,0]	0,003

IIQ: intervalo interquartil; FE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; AE: átrio esquerdo; VE: ventrículo esquerdo; AO: aorta; Gradiente: gradiente pressórico; teste t de Student não pareado e o teste de Mann-Whitney.

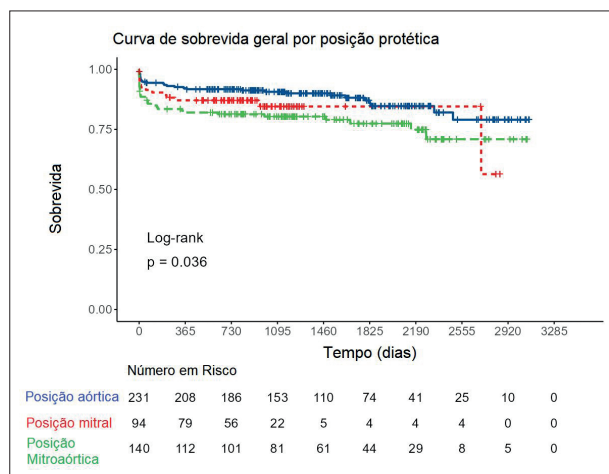


Figura 3 – Curva de sobrevida por posição valvar em pacientes submetidos a troca valvar, Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, janeiro de 2011 a dezembro de 2017.

implante valvar aórtico mecânico foi realizada em sete (10,4%) pacientes. Havia lesões reumáticas mitrais leves associadas ao implante aórtico em 34 (50,7%) pacientes, e em dois pacientes, observaram-se lesões mitrais moderadas concomitantes, que não sofreram intervenção no ato cirúrgico. As marcas ATS e St. Jude foram quase que exclusivas nos implantes cirúrgicos.

Verificamos melhor sobrevida nos pacientes com implante na posição aórtica em comparação àqueles com dupla troca mitro-aórtica ($p=0,026$), o que corrobora outros estudos.^{13,15} Não houve diferenças de sobrevida quanto ao gênero e idade embora somente 10 pacientes (17,1%) tinham mais que 65 anos em nossa amostra. Nossos resultados foram diferentes de um estudo brasileiro¹⁰ que apresentou taxa de sobrevida superior do sexo feminino em relação ao sexo masculino no primeiro e quinto ano de seguimento.¹⁰ Pela análise multivariada, os fatores fortemente relacionados a óbito pós troca valvar foram status funcional cardíaco no seguimento ambulatorial e a presença de insuficiência renal crônica como comorbidade.

Nosso estudo mostrou mortalidade geral de 16%, sendo a de 30 dias de 7,4%, sendo a mais elevada na posição mitro-aórtica. No estudo japonês de Tominaga et al.,¹⁶ publicado em 2005, em um acompanhamento por 10 anos em pacientes portadores da prótese mecânica tipo bifolheto Carbomedics, os autores relataram mortalidade precoce (hospitalar) de 2,8%, sendo 1,2% para posição aórtica, 3,6% mitral e 3,8% mitro-aórtica. Um artigo suíço da década de 90¹³ e um estudo belga¹⁴ descrevem óbito intra-hospitalar de 5,7% e 5,2% respectivamente, taxas de mortalidade um pouco inferiores à nossa. Vale comentar que as populações de estudo são demograficamente muito diferentes, predominando idosos. Em estudo nacional¹¹ de vários hospitais do SUS, verificou-se taxa de mortalidade de 22,1%, superior ao nosso; em

Quadro 1 – Aspectos clínicos e ecocardiográficos, e desfechos dos cinco pacientes, em sete eventos, diagnosticados com trombose de prótese valvar mecânica

Paciente	1	2	3	4	5
Idade	43	44	52	38	54
Sexo	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino	Feminino
Escolaridade	Fundamental	Fundamental	Fundamental	Superior	Fundamental
Renda Familiar	2 sal.	1 sal.	5 sal.	5 sal.	4 sal.
Rio de Janeiro	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
Etiologia primária	Reumática	Reumática	Reumática	Reumática	Congênita/Bicúspide
Próteses	Mitral 27	Aórtica 18 Mitral 27	Aórtica 21 Mitral 27	Aórtica 21 Mitral 29	Aórtica 19
Marca da prótese	ATS	ATS	St Jude ATS	St Jude St Jude	St Jude
Fibrilação atrial	Sim	Não	Sim	Não	Não
Tempo implante x evento(s) trombose (s)	8 anos	A – 5 anos B – 7 anos	A – 5 anos B – 2 anos	6 anos	5 anos
Tabagismo	Não	Não	Sim	Sim	Não
CF (NYHA)	III	A – I B – III	A – II B – IV	III	II
Acompanhamento	Atual	Atual	Atual	Atual	Não atual (óbito)
Disfunção de VE	Sim	Sim	Não	Não	Não
Pannus associado	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Tratamento	HNF+TT	A – HNF+TT B – Cirurgia	A – HNF+TT B – Cirurgia	Cirurgia	Cirurgia

A e B referem-se ao primeiro e ao segundo episódio de trombose valvar protética, respectivamente, em um mesmo paciente; CF: classe funcional (NYHA); ATS: prótese valvar mecânica bifolheto da empresa Medtronic; St. Jude: prótese valvar mecânica bifolheto da empresa Abbott; HNF: heparina não fracionada; TT: terapia trombolítica; Disfunção de VE (ventrículo esquerdo): Grau de insuficiência do ventrículo esquerdo caracterizada como fração de ejeção (FE) calculada pelo método de Teichholz igual ou menor que 52% de acordo com a American Society of Echocardiography; Sal: salário(s).

Tabela 3 – Variabilidade do valor de INR entre pacientes com e sem trombose de prótese valvar

Trombose	INR mês 1 (n=52)	INR mês 2 (n=144)	INR mês 3 (n=256)	INR mês 4 (n=335)	INR mês 5 (n=381)	INR mês 6 (n=407)	Valor de p
Sim (n=5)	4,70 (-)	1,50 (-)	2,37 (0,61)	3,00 (2,02)	2,30 (0,673)	2,06 (0,42)	0,392
Não (n=451)	3,09 (1,45)	3,15 (1,30)	2,97 (1,12)	2,97 (1,23)	2,82 (1,00)	2,94 (1,26)	

Valores estão expressos em média (\pm DP); INR: international normalized ratio; teste ANOVA para medidas repetidas.

um intervalo de dois anos, ocorreram 12,3% óbitos, desses 8,5% na posição aórtica, 12,2% mitral e 18,4% na posição mitro- aórtica. A sobrevida em seguimento em cinco anos em nosso trabalho foi de 83,4% versus 74,5% dos pacientes deste estudo brasileiro.¹¹

Considerando a ocorrência de TPV, nossos dados vão ao encontro da literatura internacional, em que a taxa anual foi de 0,1 a 5,7% e 0,3-1,3%, respectivamente.^{7,17} Expresso de outra maneira, a incidência de trombose da nossa população foi discretamente inferior aos 0,31 por 100 pacientes por ano no estudo de Van Nooten et al., o que demonstra a baixa taxa deste evento em nosso centro. O tempo médio para o

primeiro evento de trombose em nosso estudo foi superior ao encontrado em estudo canadense, em que foi de 39 meses.¹⁸ Considerando o nível socioeconômico de nossa população, a baixa taxa de trombose é um resultado positivo, o que nos encoraja a considerar a recomendação de próteses mecânicas para pacientes mais jovens com menos temor.

O tabagismo, que se mostrou associado à TPV de maneira estatisticamente significativa em nosso estudo, foi identificado por meio de prontuário médico, e sabidamente considerado um fator de hipercoagulabilidade secundária, contribuinte no mecanismo pró-trombótico, como descrito na literatura.⁷

Tabela 4 – Análise comparativa dos valores dos INR mensais entre os pacientes com trombose e sem trombose conforme posição da prótese mecânica implantada

Prótese/Posição	Mitrál (alvo INR=2,5 a 3,5)*		Mitro-aórtica (alvo INR=3)*		Aórtica (Alvo 2,5 a 3,5)*	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
INR mês 1	-----	-----	4,70 [4,70 - 4,70]	2,80 [2,55 - 4,00]	-----	-----
Valor de p	-----	-----	0,193		-----	-----
INR mês 2	-----	-----	1,50 [1,50 - 1,50]	3,15 [2,32 - 3,60]	-----	-----
Valor de p	-----	-----	0,163		-----	-----
INR mês 3	-----	-----	2,70 [2,60 - 2,80]	3,00 [2,30 - 3,50]	1,70 [1,70-1,70]	2,70 [2,10-3,30]
Valor de p	-----	-----	0,600		0,161	
INR mês 4	-----	-----	1,85 [1,68 - 2,03]	2,95 [2,40 - 3,73]	5,30 [5,30-5,30]	2,60 [2,20-3,20]
Valor de p	-----	-----	0,063		0,098	
INR mês 5	1,30 (-)	2,94 (0,981)	2,60 (0,141)	3,05 (1,10)	2,70 [2,70-2,70]	2,60 [2,00-3,10]
Valor de p	0,100		0,565		0,865	
INR mês 6	2,60 [2,60-2,60]	3,00 [2,2-3,70]	2,20 [1,85 - 2,2]	2,90 [2,20 - 3,50]	1,80 [1,80-1,80]	2,60 [2,10-3,30]
Valor de p	0,71		0,073		0,211	

Valores de Referência para INR de acordo com Nishimura et al.²⁷; teste t de Student não pareado e o teste de Mann-Whitney; INR: international normalized ratio.

O diagnóstico de TPV mecânica foi realizado por presunção clínica e utilização de métodos complementares disponíveis na instituição, sendo, para nós, o exame ecocardiográfico transesofágico o de maior importância. A radioscopia revelou-se de valia no auxílio diagnóstico complementar ao ecocardiograma. As estratégias de anticoagulação para próteses valvares mecânicas não estão bem definidas, havendo diferenças entre as diretrizes europeia e americana, por exemplo. A diretriz americana relata complicações relacionadas às flutuações nos valores de INR com o uso da varfarina, sugerindo a aplicação de um índice alvo único de INR.¹⁹ Para próteses em posição aórtica, INR alvo de 2,5; posição mitral ou posição aórtica com fatores de risco associados (fibrilação atrial, tromboembolismo prévio, disfunção ventricular esquerda, condição de hipercoagulabilidade), INR alvo de 3,0, associado ao uso de aspirina na dose de 75-100 mg (classe IA). Já a diretriz europeia determina o valor de INR de acordo com a trombogenicidade da prótese e fatores de risco associados do paciente, acrescentando a aspirina se houver doença aterosclerótica concomitante e/ou tromboembolismo apesar de INR adequado.²⁰ Considerando valores de INR alvo nas diretrizes (entre 2,0 e 3,5), tanto do ponto de vista de efeito protetor antitrombótico como também o fator sangramento, nossos pacientes com próteses mecânicas em posição mitral ou aórtica se apresentaram no alvo referido em apenas 40,6% das vezes, com base nos resultados laboratoriais dos seis

meses anteriores a sua última consulta. Há vários artigos que dissertam sobre o desafio que é manter o alvo de anticoagulação.²¹⁻²³ A variação dos valores de INR nos seis últimos meses não mostrou diferenças estatisticamente significantes entre pacientes que não tiveram TPV e pacientes com TPV, tampouco quando comparados entre as posições protéticas. Já quando todos os pacientes com TPV foram comparados aos sem TPV, detectamos diferença estatística quanto ao último INR aferido. Embora esperássemos mais diferenças nessas comparações, isso não ocorreu possivelmente pelo pequeno número de eventos da amostra.

A formação de *pannus* associou-se de maneira estatisticamente significativa à presença de trombos. Tal fato está em conformidade com a literatura, em que vários estudos sugeriram que a trombose ocorre com outras causas de disfunção de prótese valvar, como é o caso do crescimento do *pannus*. A presença de *pannus* é um fator pró-trombótico.⁷

Com relação ao tratamento e desfechos dos pacientes com TPV, dos cinco pacientes, três pacientes utilizaram tratamento medicamentoso com heparina não fracionada seguindo-se a terapia trombolítica. Há publicações que dissertam sobre a efetividade da heparina não fracionada de longa duração, associada à anticoagulação oral, em prevenir eventos tromboembólicos precoces em trombos obstrutivos e pequenos (< 5 mm) após troca valvar mitral.²⁴ Há consenso para seu uso somente em trombos não obstrutivos e pequenos no lado esquerdo do coração,

ainda assim com efetividade reduzida, com recorrência de trombose em 16%.²⁵ Já em trombos obstrutivos, comenta-se a inefetividade da heparina.²⁶ Em nosso estudo, três pacientes submeteram-se à terapia trombolítica com o ativador do plasminogênio tissular recombinante (rT-PA). Houve boa resposta em todos eles, com recorrência de trombose em dois pacientes em intervalo de tempo de sete meses e dois anos respectivamente. A nossa amostra diminuta não permite uma comparação precisa com dados da literatura. A heparina não fracionada se mostrou inefetiva em nossos pacientes. As diretrizes americanas e europeias definem que o tratamento cirúrgico é o de escolha nas TPV mecânica para pacientes com classe funcional NYHA III e IV, a menos que sejam de alto risco cirúrgico (classe IIa). Relatos de literatura têm reforçado a ideia de que a terapia trombolítica vem se consolidando cada vez mais no tratamento da TPV, entre eles os estudos TROIA e o PROMETEE,²⁷ utilizando baixas doses em infusão lenta e ultralenta de rT-PA respectivamente. O ato cirúrgico na trombose de prótese mecânica é um procedimento de retroca valvar e seus riscos não podem ser subestimados; há relatos de índices de mortalidade em média de 12% nessas circunstâncias.²⁸ Cirurgia na urgência ou emergência tem sido a estratégia de escolha, mas acompanha-se de significativa mortalidade, variando de 7,1% a 69%, dependendo do estado funcional do paciente.²⁹ Dois de nossos pacientes submeteram-se diretamente ao procedimento cirúrgico, sendo em um deles evidenciada gravidez e endocardite infecciosa associada ao quadro.

A taxa de sangramento em nosso estudo foi semelhante ao estudo italiano de 2018.²⁰ Todos necessitaram internação hospitalar, e tratamento e acompanhamento específicos. Há estudo brasileiro de acompanhamento em 40,6 meses em pacientes que implantaram prótese valvar mecânica, observando incidência de sangramento de 0,95% por paciente-ano.⁹ Outro trabalho comenta que em paciente sob uso de varfarina com INR na faixa de 2,5-4,5, a possibilidade de sangramento é de 3% por paciente-ano.²⁹

Em relação a eventos cerebrais vasculares isquêmicos, os valores são semelhantes aos de dados de literatura que relata 0,9 – 3,6 por 100 pacientes por ano.²¹

As limitações do estudo são ser um estudo de único centro, abrangendo população atendida pelo SUS, de modo que as conclusões podem não ser aplicáveis a outros centros. Por ser de caráter retrospectivo, alguns dados não foram passíveis de obtenção. Além disso, o número de eventos observado foi pequeno, como a própria trombose de prótese e sangramentos, sendo fator limitante para a análise de variáveis

possivelmente associadas a esses eventos. Uma possível limitação seria a perda de eventos (TPV ou sangramento) que tenham ocorrido em outros hospitais.

Conclusões

Nossa população de estudo é jovem e tem um histórico de trocas valvares cirúrgicas anteriores, tendo a etiologia reumática como a mais prevalente.

A incidência de TPV foi de 1,1% em conformidade com a literatura mundial, com eventos tardios após o implante. Dada a baixa escolaridade e renda de nossos pacientes, este achado foi positivo, o que nos encoraja a recomendar o implante de próteses mecânicas para pacientes neste perfil.

Fatores associados à TPV em todas as posições valvares avaliadas em conjunto foram INR fora do alvo, tabagismo e presença de *pannus*. Os fatores fortemente relacionados a óbito pós-troca valvar mecânica foram *status* funcional cardíaco no seguimento ambulatorial e presença de insuficiência renal crônica como comorbidade.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Tagliari F, Lamas C; Obtenção de dados: Tagliari F, Amorim GD; Análise e interpretação dos dados: Tagliari F, Correia MG, Colafranceschi AS, Pedroso JM, Rodrigues Junior LF, Tagliari TR, Lamas C; Análise estatística: Correia MG; Redação do manuscrito: Tagliari F, Correia MG, Rodrigues Junior LF, Tagliari TR, Lamas C; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Colafranceschi AS, Pedroso JM, Weksler C, Lamas C.

Potencial conflito de interesse

Não há conflito com o presente artigo.

Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de mestrado de Fábio Tagliari pelo Instituto Nacional de Cardiologia.

Referências

1. Lung B, Vahanian A. Epidemiology of Valvular Heart Disease in the Adult. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8(3):162-72. doi: 10.1038/nrcardio.2010.202.
2. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Piñeiro DJ, Sánchez CR, Bacelar AC, et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011/ I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. 2011;97(5 Suppl 1):1-67. doi: 10.1590/s0066-782x2011002000001.
3. World Health Organization. Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. Geneva: WHO Library; 2004.
4. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic Heart Valves: Selection of the Optimal Prosthesis and Long-term Management. *Circulation*. 2009;119(7):1034-48. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.778886.

- Sun JC, Davidson MJ, Lamy A, Eikelboom JW. Antithrombotic Management of Patients with Prosthetic Heart Valves: Current Evidence and Future Trends. *Lancet*. 2009;374(9689):565-76. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60780-7.
- Lim WY, Lloyd G, Bhattacharyya S. Mechanical and Surgical Bioprosthetic Valve Thrombosis. *Heart*. 2017;103(24):1934-41. doi: 10.1136/heartjnl-2017-311856.
- Dangas GD, Weitz JI, Giustino G, Makkar R, Mehran R. Prosthetic Heart Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(24):2670-89. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.958.
- Lima MS, Vieira ML. Mechanical Prosthetic Valve Thrombosis. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3):e57. doi: 10.1590/s0066-782x2009000900023.
- Brandão CMA, Pomerantzeff PMA, Brandão LCA, Grinberg M, Stolf NAG, Verginelli G, et al. Análise da Evolução Tardia de 291 Pacientes Submetidos a Substituição Valvar por Próteses Metálicas. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 1995;10(1):50-5. doi: 10.1590/S0102-76381995000100007.
- Ribeiro GS, Tartof SY, Oliveira DW, Guedes AC, Reis MG, Riley LW, et al. Surgery for Valvular Heart Disease: A Population-based Study in a Brazilian Urban Center. *PLoS One*. 2012;7(5):e37855. doi: 10.1371/journal.pone.0037855.
- Aquino Xavier RM, Azevedo VMP, Godoy PH, Migowski A, Ribeiro ALP, Chaves RBM, et al. Medium-term Outcomes of 78,808 Patients After Heart Valve Surgery in a Middle-income Country: A Nationwide Population-based Study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17(1):302. doi: 10.1186/s12872-017-0725-9.
- Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years After Valve Replacement with a Mechanical Versus a Bioprosthetic Valve: Final Report of the Veterans Affairs Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1152-8. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00834-2.
- Baykut D, Grize L, Schindler C, Keil AS, Bernet F, Zerkowski HR. Eleven-year Single-center Experience with the ATS Open Pivot Bileaflet Heart Valve. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(3):847-52. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.04.042.
- Van Nooten GJ, Caes F, François K, Van Belleghem Y, Bové T, Vandeplass G, et al. Twenty years' Single-center Experience with Mechanical Heart Valves: A Critical Review of Anticoagulation Policy. *J Heart Valve Dis*. 2012;21(1):88-98.
- Bernet FH, Baykut D, Grize L, Zerkowski HR. Single-center Outcome Analysis of 1,161 Patients with St. Jude medical and ATS Open Pivot Mechanical Heart Valves. *J Heart Valve Dis*. 2007;16(2):151-8.
- Tominaga R, Kurisu K, Ochiai Y, Tomita Y, Masuda M, Morita S, et al. A 10-year Experience with the Carbomedics Cardiac Prosthesis. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(3):784-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.08.067.
- Desai S, Kavinsky C. Localized Left Atrial Administration of tPA for the Treatment of Mechanical Mitral Valve Thrombosis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72(2):151-5. doi: 10.1002/ccd.21585.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with valvular heart disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57-185. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536.
- Singh M, Sporn ZA, Schaff HV, Pellikka PA. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Prosthetic Heart Valve Management: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(13):1707-18. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.038.
- Poli D, Antonucci E, Pengo V, Migliaccio L, Testa S, Lodigiani C, et al. Mechanical Prosthetic Heart Valves: Quality of Anticoagulation and Thromboembolic Risk. The Observational Multicenter PLECTRUM Study. *Int J Cardiol*. 2018;267:68-73. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.042.
- Koertke H, Zittermann A, Wagner O, Secer S, Sciungula A, Saggau W, et al. Telemedicine-guided, Very Low-dose International Normalized Ratio Self-control in Patients with Mechanical Heart Valve Implants. *Eur Heart J*. 2015;36(21):1297-305. doi: 10.1093/eurheartj/ehu330.
- Tan CSY, Fong AYY, Jong YH, Ong TK. INR Control of Patients with Mechanical Heart Valve on Long-Term Warfarin Therapy. *Glob Heart*. 2018;13(4):241-4. doi: 10.1016/j.gheart.2018.08.003.
- Roudaut R, Serri K, Lafitte S. Thrombosis of Prosthetic Heart Valves: Diagnosis and Therapeutic Considerations. *Heart*. 2007;93(1):137-42. doi: 10.1136/hrt.2005.071183.
- Gürsoy MO, Kalçık M, Yesin M, Karakoyun S, Bayam E, Gündüz S, et al. A global Perspective on Mechanical Prosthetic Heart Valve Thrombosis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Anatol J Cardiol*. 2016;16(12):980-9. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2016.7486.
- Lengyel M, Horstkotte D, Völler H, Mistiaen WP. Recommendations for the Management of Prosthetic Valve Thrombosis. *J Heart Valve Dis*. 2005;14(5):567-75.
- Caceres-Loriga FM. Heparin in the Treatment of Prosthetic Valve Thrombosis. *Heart Lung Circ*. 2015;24(4):423. doi: 10.1016/j.hlc.2014.11.006.
- Özkan M, Gündüz S, Gürsoy OM, Karakoyun S, Astarcıoğlu MA, Kalçık M, et al. Ultraslow Thrombolytic Therapy: A novel Strategy in the Management of PROsthetic MEchanical Valve Thrombosis and the prEdictors of outcome: The Ultra-slow PROMETEE Trial. *Am Heart J*. 2015;170(2):409-18. doi: 10.1016/j.ahj.2015.04.025.
- Karhikeyan G, Senguttuvan NB, Joseph J, Devasenapathy N, Bahl VK, Airan B. Urgent Surgery Compared with Fibrinolytic Therapy for the Treatment of Left-sided Prosthetic Heart Valve Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Eur Heart J*. 2013;34(21):1557-66. doi: 10.1093/eurheartj/ehs486.
- Sousa C, Almeida J, Dias P, Almeida P, Rangel I, Araújo V, et al. Conservative Management of a Prosthetic Valve Thrombosis--Report of a Successful Case. *Heart Lung Circ*. 2014;23(10):e207-9. doi: 10.1016/j.hlc.2014.04.257.

*Material suplementar

Para informação adicional do Material Suplementar 1, por favor, clique aqui.
Para informação adicional do Material Suplementar 2, por favor, clique aqui.
Para informação adicional do Material Suplementar 3, por favor, clique aqui.
Para informação adicional do Material Suplementar 4, por favor, clique aqui.
Para informação adicional do Material Suplementar 5, por favor, clique aqui.
Para informação adicional do Material Suplementar 6, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons