



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**FÁBIO TAGLIARI**

ASPECTOS CLINICOS E DE SOBREVIDA EM PACIENTES  
SUBMETIDOS A TROCA VALVAR MECÂNICA, COM ÊNFASE  
NA INCIDÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À TROMBOSE  
DE PROTESE

RIO DE JANEIRO

2020

FÁBIO TAGLIARI

ASPECTOS CLINICOS E DE SOBREVIDA EM PACIENTES  
SUBMETIDOS A TROCA VALVAR MECÂNICA, COM ÊNFASE  
NA INCIDÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS À TROMBOSE  
DE PROTESE

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-Graduação em  
Ciências Cardiovasculares, do  
Instituto Nacional de Cardiologia,  
como pré-requisito à obtenção do  
título de Mestre em Ciências  
Cardiovasculares

Orientador: Profa. Dra. Cristiane da Cruz Lamas

RIO DE JANEIRO

2020

T126t Tagliari, Fábio .

Aspectos clínicos e de sobrevida em pacientes submetidos a troca valvar mecânica, com ênfase na incidência e fatores associados à trombose de prótese / Fábio Tagliari. – Rio de Janeiro, 2020.

56 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. Prótese Valvar Mecânica . 2. Trombose. 3. Cirurgia de Troca Valvar. 4. Mortalidade. 5. Cirurgia Cardíaca. I. Título.

CDU 616-77

Autorizo, para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

\_\_\_\_\_  
Assinatura

\_\_\_\_\_  
Data

FÁBIO TAGLIARI

ASPECTOS CLINICOS E DE SOBREVIDA EM PACIENTES SUBMETIDOS A  
TROCA VALVAR MECÂNICA, COM ÊNFASE NA INCIDÊNCIA E FATORES  
ASSOCIADOS A TROMBOSE DE PROTESE

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Medicina, do  
Instituto Nacional de Cardiologia, como pré  
requisito à obtenção do título de Mestre em  
Ciências Cardiovasculares

Aprovada em: 30/03/2020

Banca Examinadora:

Membros Titulares

---

Prof. Dr. Alexandre Siciliano

Instituto Nacional de Cardiologia / Hospital Pró-Cardíaco

---

Prof. Dr. Luiz Fernando Rodrigues.

Instituto Nacional de Cardiologia/UniRio

---

Prof. Dr. João Manoel Pedroso

Instituto Nacional de Cardiologia/UFRJ/UERJ

Suplentes:

---

Prof. Dr. Fernando Rangel

Instituto Nacional de Cardiologia/Hospital Pró Cardíaco

---

Prof. Dr. Daniel Kasal

Instituto Nacional de Cardiologia/UERJ

RIO DE JANEIRO

2020

## AGRADECIMENTOS

À minha família, esposa Maria do Socorro Pedroso Tagliari, pela compreensão de minha falta ao compartilhamento das necessidades do nosso lar no dia a dia e incentivo em muitos momentos. Aos meus filhos, que me socorreram em inúmeros momentos de “pane”, me auxiliando com a destreza e conhecimento de sua juventude.

À minha orientadora, Dra. Cristiane da Cruz Lamas, que pela sua paciência na lida de um aluno muitas vezes indeciso, sua segurança e conhecimento me conduziram ao desfecho deste trabalho, o que seria impossível sem a sua ajuda.

Aos colegas de curso que incentivaram este que era o mais velho da turma.

Aos amigos colegas da enfermagem das doenças orofaríngeas e sua chefia representada pela Dra. Clara Weksler, pela compreensão e cooperação ao estudo.

Ao pessoal da biblioteca e funcionários pelo auxílio constante. Ao Marcelo, nosso estatístico que me socorreu inúmeras vezes com paciência.

As secretárias do Departamento de Orovalvar Delmar e Laurena pela constante colaboração na pesquisa de dados do sistema eletrônico.

“A verdade é o descanso da inteligência”

Homilia Pe. Rafael

## RESUMO

**Introdução :** As doenças orovalvares tem prevalência expressiva, afetando mais de 100 milhões de pessoas no mundo. Com o implante de próteses valvares houve clara melhora da sobrevida e qualidade de vida. Entretanto, o procedimento resultou em novas entidades patológicas, como o *pannus*, a endocardite infecciosa e a trombose de prótese valvar mecânica. **Objetivos:** Descrever aspectos clínicos e laboratoriais de pacientes que foram submetidos a troca valvar mecânica no período de 2011 a 2017 no Instituto Nacional de Cardiologia (INC), Rio de Janeiro; determinar a incidência de trombose de próteses valvares mecânicas (TPV); traçar o perfil dos pacientes com TPV e descrever os fatores associados a este desfecho; descrever o tratamento dispensado aos pacientes com trombose de prótese valvar mecânica e os desfechos desses casos. **Métodos:** Este é um estudo de coorte retrospectivo com seguimento de até nove anos. Os pacientes foram identificados no banco de dados do Serviço de Doenças Orovalvares do INC e do registro de cirurgias do Serviço de Cirurgia, INC. As variáveis de estudo foram buscadas em prontuários físicos e eletrônicos. Os cálculos foram feitos pelo programa Jamovi 1.2.2.;  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Curvas de Kaplan Meier para óbito e trombose de prótese foram construídas. **Resultados:** Foram incluídos 473 pacientes no período de estudo, sendo 231 (48,8%) homens. A idade média foi  $46,9 \pm 11,3$  anos. Etiologias primárias da doença valvar foram reumática (57,7%), degenerativa (12,9%) e válvula aórtica bicúspide (12,1%). Pacientes com prótese aórtica St. Jude tiveram taxa de sobrevida estatisticamente superior àqueles com ATS. Houve diferença estatística na sobrevida de próteses valvares em posição aórtica comparativamente à posição mitroaórtica. A mortalidade dos pacientes com implante de prótese mecânica foi de 16,1% no seguimento. A incidência de TPV foi de 1,4% (7 eventos), e de 1,1% por paciente (5 pacientes). A taxa anual de TPV foi de 0,24/100 pacientes-ano, em média de acompanhamento de 4,43 anos. O primeiro evento de TPV se deu após 1000 dias de observação. O tabagismo foi estatisticamente associado a TPV ( $p < 0,001$ ; IC 95%) assim como a presença de *pannus*. Houve diferença estatística apenas para o valor de INR do mês precedendo o evento trombose em 6 avaliações. Não houve diferença estatística para a variabilidade entre os valores de INR para os pacientes com e sem trombose de prótese por posição protética. Quando comparado o INR no último mês de aferição nos pacientes que fizeram TPV, houve diferença estatística ( INR de 2.20[1.80-2.20] vs 2.80[2.20-3.40];  $p = 0,040$ ). A frequência de acidentes vasculares cerebrais (AVC) após o implante protético foi de 4,4%. A frequência de eventos de sangramento, maiores e menores, foi de 5,2%. **Conclusões:** A população do estudo mostrou-se jovem e com prevalência de etiologia reumática. Os índices de trombose valvar protética mecânica encontram-se dentro daquelas relatadas pela literatura, e não houve desfecho do evento precocemente ao implante valvar.

**Palavras chave:** Prótese valvar mecânica, trombose, cirurgia de troca valvar, mortalidade, cirurgia cardíaca, anticoagulação.

## ABSTRACT

**Introduction:** Valvular heart diseases are highly prevalent, affecting more than 100 million people worldwide. Heart valve replacement surgery with bioprosthetic or mechanical valves clearly improved patients' quality of life and survival. However, the procedure resulted in new pathological entities, which can cause prosthetic dysfunction, such as *pannus*, infective endocarditis and mechanical prosthetic valve thrombosis (PVT). **Objectives:** To describe clinical and laboratory features of patients who underwent heart valve replacement with mechanical valves, from 2011 to 2017, at the Instituto Nacional de Cardiologia (INC), Rio de Janeiro; to determine the incidence of PVT; to describe the features of patients with PVT and factors associated to this outcome; to describe treatment strategies implemented for PVT and related outcomes. **Methods:** This is a retrospective cohort study with a follow-up time of up to nine years. Patients were identified in the Heart Valve Department database as well as in the Cardiovascular Surgery registry at INC. Study variables were obtained in patients' records, both physical and electronic. A datasheet was created for the study variables. A p value <0,05 was considered statistically significant. Kaplan Meier curves for death and prosthetic thrombosis were constructed. Calculations were made utilizing the Jamovi program version 1.2.2. **Results:** Four hundred and seventy-three patients were included in the study period; 231(48.8%) were male and 242(51.2%) female. Mean age ( $\pm$ SD) was 46.9 $\pm$  11.3 years. Primary etiologies of valve disease were rheumatic (57.7%), degenerative (12.9%), and bicuspid aortic valve (12,1%). The incidence of PVT was 1.4% (7 episodes) and 1.1% if thrombosis in patients were taken into account (5 patients had PVT). The mean annual rate of thrombosis was 0.24%, in a 9- year follow up period. The first episode of PVT occurred after 1000 days of valve implantation. There was an association between smoking and PVT that reached statistical significance as well as the presence of *pannus*. Differences in INR values were observed only in the last month in the 6-month period preceding the event (2.20[1.80-2.20] for patients with PVT vs 2.80[2.20-3.40]; p 0,040) . There was no difference in the variability of INR values for patients with and without PVT. Patients presented INR values in the target range (between 2.0-and 3.5) for only 40.6% of the evaluated time. The incidence of cerebral vascular events after mechanical valve replacement was 4.4%. Bleeding events, both major and minor, were seen in 5.1%. Overall mortality of patients with mechanical valve replacement was 16.1%. **Conclusions:** Our study population was young and had predominantly rheumatic valvulopathy as the primary cause for heart valve surgery. The incidence of PVT was similar to the literature and was seen only late after the implant.

**Keywords:** mechanical valve prosthesis; prosthetic thrombosis; cardiac surgery; heart valve replacement surgery; mortality; anticoagulation.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Modelos de próteses valvares mecânica.....	17
Figura 2 - Algoritmo proposto para o uso de imagem em diagnóstico de trombose de prótese valvar.....	19
Gráfico 1 - Distribuição das Etiologias Primárias,INC 2011-2017.....	32
Gráfico 2 - Sobrevida de próteses implantadas em posição aórtica das marcas ATS e St. Jude, INC 2011-2019.....	35
Gráfico 3 - Sobrevida das próteses implantadas em posição mitral das marcas ATS e St. Jude, INC 2001-2019.....	37
Gráfico 4 - Curva de sobrevida das próteses implantadas na população divididas nas posições aórtica, mitral e mitroaórtica, INC 2011-2019.....	38
Gráfico 5 - Sobrevida ao implante protético cirúrgico conforme idade, INC 2011-2019.....	40
Gráfico 6 - Sobrevida ao implante valvar protético conforme o gênero, INC 2011-2019.....	41
Gráfico 7 - Prevalência do evento trombose relacionado ao gênero, INC 2011-2019.....	46
Gráfico 8 - Prevalência do evento trombose conforme faixa etária, INC 2011-2019.....	47
Gráfico 9 - Tempo de implante valvar protético cirúrgico e evento trombose, INC 2011-2019.....	48
Quadro 1 - Aspectos clínicos, ecocardiográficos e desfechos dos cinco pacientes diagnosticados com trombose de prótese valvar mecânica, INC 2011-2019.....	49
Quadro 2 - Dados ecocardiográficos seriada pré e pós intervenção medicamentosa (trombolítica- paciente 1).....	50
Quadro 3 - Dados ecocardiográficos pré e pós intervenção cirúrgica e/ou trombolítica ( paciente 2 ).....	51
Quadro4 - Dados ecocardiográficos pré e pós intervenção cirúrgica e/ou trombolítica ( paciente 3 ).....	52
Quadro 5 - Dados ecocardiográficos pré intervenção cirúrgica (paciente 4 ).....	52

Quadro 6 - Dados ecocardiográficos pré intervenção cirúrgica ( paciente 6 ).....	53
Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes submetidos a troca valvar mecânica , INC 2011-2017.....	30
Tabela 2 – Localidade de origem em regiões do estado do Rio de Janeiro.....	31
Tabela 3 – Frequência da classe funcional (NYHA), INC 2011-2019.....	33
Tabela 4 – Graduação da classe funcional (NYHA) divididas por posições de implante de prótese mecânica, INC 2011-2019.....	33
Tabela 5 – Comparação de dados de ecocardiografia pós implante valvar e o mais atual conforme posição de prótese mecânica, INC 2011-2019.....	34
Tabela 6 – Marcas das próteses e incidência no local de implante, INC 2011-2017.....	35
Tabela 7 – Incidência de óbito conforme a posição da prótese em até dois anos de implante cirúrgico, INC 2011-2019.....	39
Tabela 8 – Dados comparativos da variabilidade do valor de INR dos pacientes com trombose e sem trombose, INC 2011-2019.....	42
Tabela 9 – Análise comparativa dos valores dos INR mensais entre os pacientes com trombose e sem trombose conforme posição da prótese mecânica implantada, INC 2011-2019.....	43
Tabela 10 – Análise comparativa do valor de INR entre as próteses em geral dos pacientes com trombose e sem trombose no mês prévio ao evento ou o mais atual, INC 2011-2019.....	44
Tabela 11 – Frequência de tabagismo na amostra de pacientes portadores de prótese mecânica comparando-se as com e sem trombose de prótese, INC 2011-2019.....	44
Tabela 12 – Comparativo da presença de <i>pannus</i> em pacientes com trombose de prótese valvar versus ausência de trombose, INC 2011-2019.....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AE	Átrio esquerdo
Ao	Aorta
AIT	Ataque isquêmico transitório
AVC	Acidente vascular cerebral
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes mellitus
DPOC	Doença pulmonar crônica obstrutiva
DRC	Doença renal crônica
Eao	Estenose aórtica
EI	Endocardite infecciosa
EM	Estenose mitral
ETT	Ecocardiografia transtorácica
ETE	Ecocardiografia transesofágica
ETT/ETE 2D	Ecocardiografia transtorácica/transesofágica bidimensional
ETT/ETE 3D	Ecocardiografia transtorácica/transesofágica tridimensional
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
FA	Fibrilação atrial
FDA	Food Drug Association
Grad	Gradiente pressórico transvalvar
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HBPM	Heparina de baixo peso molecular

HNF	Heparina não fracionada
laa	Insuficiência aórtica
IM	Insuficiência mitral
INR	Índice internacional normalizado
MDTC	Tomografia de multidetecção
NYHA	New York Heart Association
PAo	Prótese aórtica
PM	Prótese mitral
PVM	Prótese valvar mecânica
PAI-1	Inibidor do plasminogênio 1
PSAP	Pressão sistólica da artéria pulmonar
rT-PA	Ativador do plasminogênio tissular recombinante
SUS	Sistema Único de Saúde
TAP	Tempo de atividade da protrombina
TC	Tomografia computadorizada
TVP	Trombose valvar protética
TE	Tromboembólico
VE	Ventrículo esquerdo

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2.REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
3. OBJETIVOS .....	24
3.1 OBJETIVO GERAL .....	24
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	24
4. MÉTODOS .....	25
4.1 TIPO DE ESTUDO .....	25
4.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO .....	25
4.3 VARIÁVEIS DO ESTUDO .....	25
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	26
4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	26
4.6 ASPECTOS ÉTICOS .....	27
4.7 DEFINIÇÕES OPERACIONAIS.....	27
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	28
6. RESULTADOS.....	29
7. DISCUSSÃO.....	54
8. CONCLUSÃO.....	62
9.REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA .....	64
10. ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	72
11 .ANEXO 2 - PROTOCOLO ANTICOAGULAÇÃO.....	76

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças orovalvares tem prevalência expressiva, afetando mais de 100 milhões de pessoas em todo o mundo[1], e portanto tem apresentado atenção crescente no campo da medicina cardiovascular, particularmente devido às mudanças na sua apresentação e terapêutica desde os anos 60. As características das doenças valvares têm sofrido uma mudança, tanto em sua etiologia (de doenças reumáticas para as degenerativas nos países industrializados), como na distribuição dos tipos de lesões valvares. Não obstante, em países em desenvolvimento, tais como o Brasil, a doença valvar reumática incide de maneira preponderante [2], sendo um problema de saúde pública que tem consequências na saúde individual, além de impactos sociais e econômicos, atingindo sobremaneira a população mais humilde e jovem [3]. Atualmente a prevalência de doenças orovalvares nos Estados Unidos é de 2.5% da população geral, atingindo mais de 10% das pessoas em torno dos 75 anos de idade, sendo a estenose aórtica degenerativa a principal nessa faixa etária [1]. Diferentemente de países mais desenvolvidos, a febre reumática (FR) é a principal etiologia das valvopatias no território brasileiro, responsável por até 70% dos casos. No Brasil, a doença valvar representa uma significativa parcela das internações por doença cardiovascular. Os dados brasileiros sobre FR são obtidos por meio de pesquisa feita no sistema DataSUS, que se referem basicamente ao número de internações hospitalares e de intervenções valvares, subestimando o número real de casos de FR, uma vez que não inclui os pacientes que têm FR diagnosticada ambulatorialmente e que não necessitaram de internação.[2]

Com relação ao tratamento das doenças orovalvares, quando a lesão se demonstra grave, havendo consequente deterioração cardíaca na história natural, o implante valvar protético cirúrgico, de biopróteses ou de próteses mecânicas, se faz necessário como terapia para impedir processo da insuficiência e remodelamento cardíaco, assim como melhorar a sobrevida. As válvulas mecânicas protéticas são mais trombogênicas, ou seja, têm maior probabilidade de formação de trombos e eventos tromboembólicos, devido à suas características; porém, por outro lado, apresentam extensa durabilidade, sendo, por esse motivo, largamente utilizadas em pacientes mais jovens [5,6]. A preferência pela válvula mecânica deve ser individualizada mesmo dentro desta população, considerando as variáveis de presença de risco de sangramento, incluindo coagulopatias, assim como o nível

educacional e de compreensão do paciente, seu local de moradia e a distância dos recursos médico-hospitalares na região, desejo ao tipo de prótese pelo paciente e, no que se refere às mulheres, se estão em idade fértil.

As próteses mecânicas são bastante duráveis, com taxa de sobrevida global atingindo aproximadamente 94% em dez anos para a bifolheto, de 85% em nove anos para a monodisco e de 60-70% para a bola gaiola, respectivamente[4]. Há estudos que relatam durabilidade de prótese mecânica acima de 30 anos[55]. As principais indicações para o implante da prótese valvar mecânica são as lesões valvares mitral e aórtica, tanto regurgitantes quanto estenóticas. Como terapia antitrombótica em próteses valvares mecânicas, os antagonistas da vitamina K são utilizados preferencialmente, sendo a varfarina a principal categoria dos anticoagulantes orais. A adição de agentes antiplaquetários à varfarina tem se mostrado útil ao reduzir os eventos embólicos, incluindo naqueles pacientes com concomitante fibrilação atrial, tromboembolismo prévio e próteses mitrais, por adicionarem benefícios na anticoagulação, mas com maior incidência de sangramentos menores (sem interferir a ocorrência de sangramentos maiores). O uso de anticoagulantes não vitamina K ainda não é recomendado para próteses mecânicas, uma vez que estudos apresentando o uso de dabigatrana foram interrompidos dado o aumento de acidentes vasculares encefálicos isquêmicos [7]. A anticoagulação inadequada pode levar à trombose de prótese, que é uma entidade patológica caracterizada por formação de trombo na estrutura protética, com consequente disfunção, com ou sem tromboembolismo [6]. A disfunção, consequente à reduzida mobilidade dos folhetos ou de estruturas móveis, gera a diminuição ou aumento da área efetiva valvar (acarretando estenose ou insuficiência, respectivamente), aumento do gradiente pressórico transvalvar ou de regurgitação, com ou sem sintomas clínicos.

Há poucos estudos que abordam a prótese mecânica; no Brasil, há estudos de próteses mecânicas tipo monodisco, além de relatos de caso de trombose protética aguda e seu manejo, assim como revisões sistemáticas comparando próteses mecânicas e biológicas[25,38,39]. Propomos estudar as características demográficas, clínicas, cirúrgicas e os desfechos de pacientes submetidos a implante de prótese valvar mecânica em uma instituição pública terciária do Sistema Único de Saúde voltada à cardiologia de alta complexidade, com ênfase na

incidência de trombose de prótese mecânica, com intuito de conhecer melhor esse cenário. Estes dados nos proporcionarão melhor entendimento com vistas a políticas de manejo mais eficientes, suprimindo uma lacuna de conhecimento sobre o assunto em nosso país.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

Com o advento do implante de próteses valvares desde os anos 1960, sejam elas mecânicas ou biológicas, houve clara mudança nos índices de sobrevida e qualidade de vida[9]. Entretanto, o procedimento resultou no desenvolvimento de novas entidades patológicas, todas elas ocasionando disfunção protética como consequência, como o *pannus*, a endocardite infecciosa e a trombose protética, esse último em ênfase em nosso trabalho. A escolha da prótese ideal, no que concerne ao uso de próteses biológicas ou mecânicas, tem originado vários questionamentos. Existem cerca de 90.000 implantes nos Estados Unidos e 280.000 no mundo todo atualmente[6]. O total de implantes de próteses biológicas ultrapassa os implantes de próteses mecânicas, muito pela observação dos avanços de sua confecção, aumento da durabilidade e por não requerer uso permanente de anticoagulação. Uma revisão sistemática de estudos controlados randomizados comparando próteses mecânicas e biológicas não encontrou diferenças quanto ao risco de tromboembolismo, endocardite e de mortalidade entre elas, havendo, porém, níveis de sangramento até um terço mais baixo em próteses biológicas e índices de reoperação três vezes menor em próteses mecânicas[8]. A diretriz americana de 2014 referenda próteses mecânicas aórtica ou mitral para pacientes com menos de 60 anos(IIa, nível B), bioprótese em torno dos 70 anos, e mecânica ou biológica são recomendadas entre 60 a 70 anos(IIa, nível B). Já a diretriz européia de 2012 recomenda próteses valvares mecânicas abaixo dos 60 anos em posição aórtica, e abaixo dos 65 anos em posição mitral(IIa, nível C)[10-22]. As considerações relacionadas à escolha, além da idade cronológica, são a expectativa de vida, contraindicação absoluta ou relativa ao uso de anticoagulante, comorbidades, desejo pessoal e prática de atividades desportivas. De importância é o segmento de mulheres jovens em idade fértil, em que o uso de varfarina possui o inconveniente de atravessar a barreira placentária, e seu uso no primeiro trimestre

pode resultar em embriopatias em 6,4% dos casos e a heparina de baixo peso molecular nestas condições possui um *clearance* e volume de distribuição maiores.

## 2.1. Tipos de prótese mecânica

As próteses mecânicas, que se dividem em três tipos valvares básicos, quais sejam: a) tipo bola-gaiola; b) disco simples; c) duplo folheto. Cada um desses *designs* possui vantagens e desvantagens, com características hemodinâmicas próprias[4]. Os tipos protéticos estão representados na bola-gaiola pela Star Edwards, na monodisco pela Medtronic-Hall e Omniscience, e as de duplo folheto pela ATS, St Jude e Carbomedics.

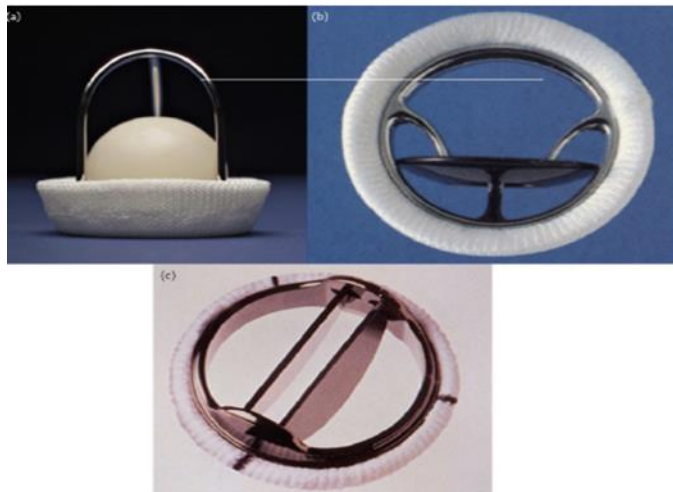


Figura 1. Modelos de próteses valvares mecânicas. A: Tipo bola gaiola; B: Monodisco; C: Bifolheto (Oxford Medicine).

## 2.2. Incidência e patogenia de trombose de válvula mecânica

A incidência total de trombose valvar mecânica é na ordem de 0,4 por 100 pacientes/ano. A incidência de trombose valvar mitral é de 0,5 por 100 pacientes/ano sendo aproximadamente cinco vezes mais frequente do que a trombose valvar aórtica (0,1 por 100 pacientes/ano)[11,12]. De outra maneira, a incidência anual/paciente é expressa como sendo entre 0,3-1,3%[13]. A deposição de plaquetas ocorre no anel protético de dacron nas primeiras 24 horas de implante,

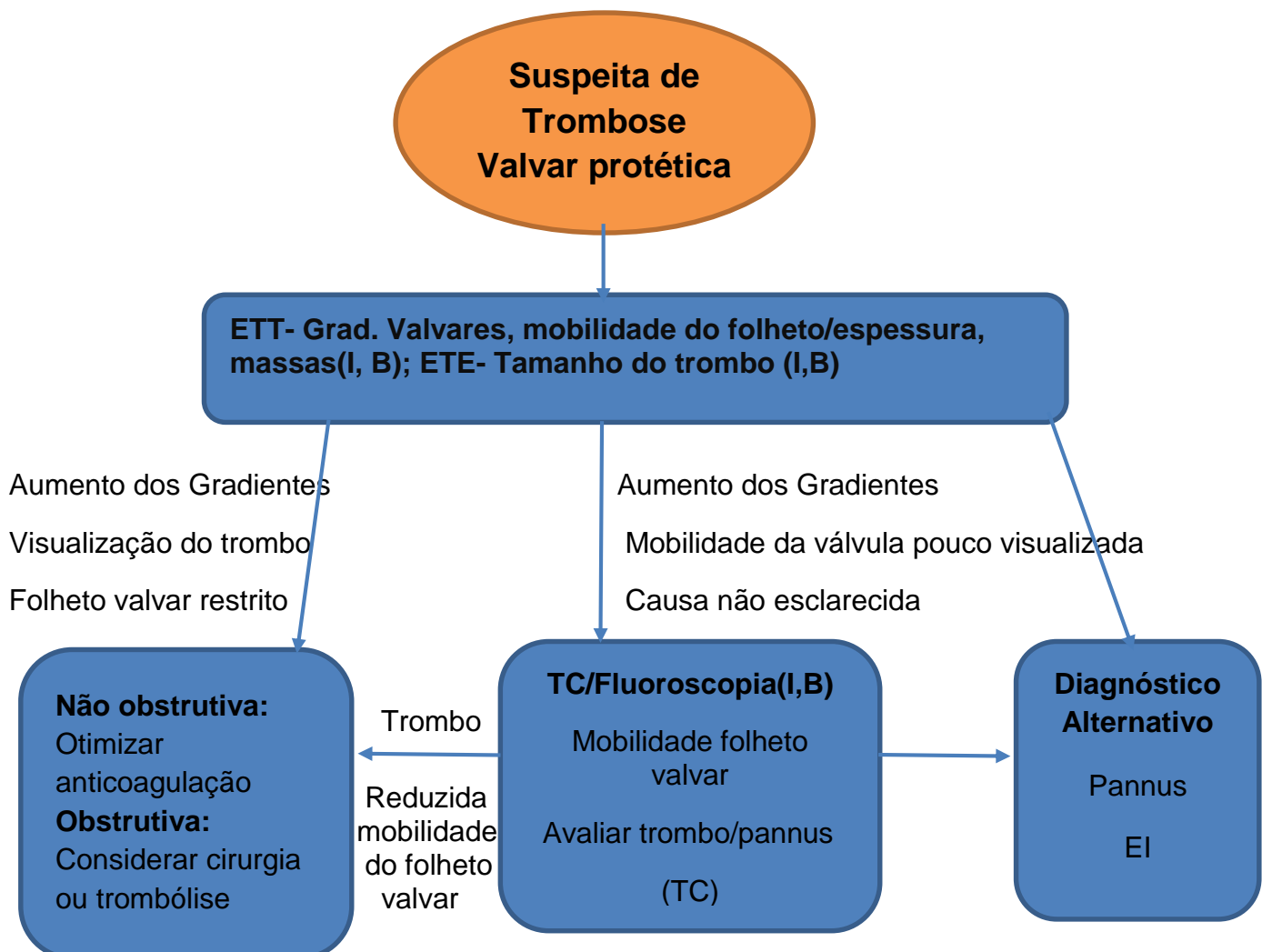
onde fluxos sanguíneos não fisiológicos como áreas de alto stress ou baixa velocidade do sangue promovem ativação plaquetária e trombose[14]. Há artigos em que, através de testes de reatividade plaquetária em pacientes com trombose valvar protética, quando comparados a grupo controle, apresentavam valores mais elevados[15]. Estudo sugere que em pacientes do grupo sanguíneo não O apresentam maior tendência a eventos tromboembólicos cerebrais e trombóticos protéticos, pois estariam relacionados a maiores níveis plasmáticos do Fator de Von Willebrand e fator VIII, quando comparados com indivíduos do grupo O. O mesmo estudo, porém, apresenta limitações na metodologia do trabalho[16].

Na patogênese da trombose há vários mecanismos: O primeiro mecanismo envolve a interação molecular entre os componentes corpusculares do sangue, plasma e superfície protética, seguido à adesão plaquetária. O segundo mecanismo é dependente do fluxo sanguíneo transprotético no local da formação do trombo. O fluxo turbulento aumenta o stress de cisalhamento. O terceiro mecanismo é a anticoagulação ineficaz. Quanto aos fatores de hemostasia, o estado de hipercoagulabilidade primária ou secundária é o mecanismo da trombose menos frequente, mas podem contribuir em pacientes de alto risco. Causas adquiridas nesse âmbito são comorbidades, como: doença renal crônica, anemia, tabagismo e obesidade. Agressão tecidual local decorrente da cirurgia induziriam a ativação da via de coagulação extrínseca[6]. Outros fatores protrombóticos, além dos relatados, seriam a incompleta epitelização do anel valvar, fibrilação atrial, átrio esquerdo aumentado, múltiplos reimplantes valvares, disfunção ventricular, presença de *pannus*, determinadas drogas (como contraceptivos orais combinados), doenças sistêmicas (como o lúpus eritematoso sistêmico e malignidade), gravidez, presença de anticorpos específicos (anticardiolipina, anticorpo ativador de plasminogênio anti-tecidual, etc.), trombocitopenia induzida por heparina, e potencial causas inerentes (methylenetra hidrofolato redutase A 1298 C e polimorfismos do fibrinogênio), esse último necessitando mais estudos [12,17]. O material protético, sendo trombogênico, ativa a cascata de coagulação através do fator XII, bem como de plaquetas[12].

### 2.3. Diagnóstico clínico e por imagem de trombose valvar

O espectro de sintomas na apresentação clínica de uma trombose de prótese mecânica é amplo. A maioria dos casos apresenta-se de maneira insidiosa com sintomas progressivos. Os pacientes com trombose valvar podem apresentar dispnéia, diminuição da capacidade de exercício, palpitação, dor torácica, vertigem, acidente vascular cerebral (AVC) ou mesmo dor nos flancos.

Há um algoritmo proposto para o uso da imagem cardiovascular em suspeita de trombose valvar mecânica, como demonstrado na figura 1.



**Figura 2. Algoritmo proposto para o uso de imagem em suspeita de trombose de prótese valvar.**

ETT, ecocardiograma transtorácico; ETE, ecocardiograma transesofágico; TC, tomografia computadorizada; EI, endocardite infecciosa. Adaptado de Lim W, 2017.

Os métodos de imagem são de fundamental importância, ressaltando-se que o primeiro método utilizado é o ecocardiograma transtorácico (ETT), seguido pelo ecocardiograma transesofágico (ETE). O ETE tridimensional (3D) é um método efetivo de imagem complementar, provendo informação geométrica com mais acurácia do que o ETE bidimensional (2D), assim como definindo áreas ocultas da base da prótese mecânica, o qual pode ter um potencial risco para tromboembolismo, especialmente para aqueles casos de trombos não obstrutivos, quando os parâmetros do doppler estão dentro da normalidade[18]. É importante ressaltar que a obstrução da válvula resulta em um tempo de aceleração (velocidade de pico) retardado. Ben Zekry et al. perceberam que um tempo de aceleração  $\geq 100$ ms tinha 86% de sensibilidade e especificidade para detectar obstrução de próteses valvares aórticas, conseqüentemente auxiliando na diferenciação de próteses normofuncionantes, ou pacientes com *mismatch* protético e válvulas estenóticas/obstruídas[12].

Outra ferramenta importante de fácil realização é a cinefluoroscopia, que complementa as imagens ecocardiográficas e ajudam a constatação de processo obstrutivo na prótese valvar. A tomografia computadorizada de multidetecção (MDCT) é uma técnica promissora para avaliação de próteses valvares mecânicas bivalvares. Apesar de o ETE ser o método diagnóstico mais confiável, o MDCT pode ser usado como ferramenta complementar em próteses do lado esquerdo, auxiliando a melhorar o entendimento das relações das estruturas cardíacas e a diferenciação entre trombo e *pannus* [6,19,20]. Em evento obstrutivo protético lembramos que a diferenciação do trombo com *pannus* ainda é um desafio clínico e necessário com vistas ao tratamento a ser proposto, tendo em mente as potenciais complicações da utilização de trombolíticos, que variam entre 17 e 25% dos casos [20]. O ETE pode visualizar melhor a face atrial de próteses mitral do que o ETT. Características sugestivas de trombo incluem uma grande massa de tecido mole no sítio da obstrução com restrição do folheto, enquanto no *pannus* o folheto pode ser normal. Sob a visão da TC (3D), em princípio o *pannus* localiza-se na região subvalvar do anel valvar protético, como uma imagem de uma massa com hipodensidade e configuração anatômica, enquanto os trombos são sub ou supraválvares com anatomia irregular, presos aos folhetos e pontos de articulação. Dados recentes têm

mostrado que o valor de atenuação da massa (medida pela unidade Hounsfield) é útil para diferenciar entre *pannus* e trombo[19,20].

#### 2.4. Estratégias de anticoagulação

As estratégias de anticoagulação não estão bem definidas, havendo diferenças entre as diretrizes européia e americana, por exemplo. A recomendação da diretriz americana[22] relata a observação de complicações relacionadas às flutuações nos valores de INR com o uso da varfarina, sugerindo dessa forma a aplicação de um índice alvo único de INR. 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 européia determina o valor de INR de acordo com a trombogenicidade da prótese e fatores de risco associados do paciente, associando a aspirina se concomitante doença aterosclerótica e/ou tromboembolismo apesar de adequado INR[10].

Usualmente a incidência das complicações hemorrágicas é de 3,0% por paciente/ano, quando o INR varia entre 2,5 e 4,5[16]. A incidência é duas vezes maior comparado com eventos trombóticos. Em um ensaio clínico com a prótese mecânica On-X, precisamente no estudo PROACT, testou-se terapia anticoagulante menos agressiva que o recomendado em comparação a grupo controle. Houve 62% de redução em eventos de sangramento, e não houve diferença estatística na frequência de eventos trombóticos e na mortalidade. É importante ressaltar a observação no estudo de que a incidência de tromboembolismo aumentava somente quando o INR era menor que 1,5 [21]. Foi aprovada pela Food, drug and associations (FDA), porém não dispomos desta prótese em nosso hospital e desconhecemos sua utilização em outros centros de referência cirúrgica em nosso país. Por meio da telemedicina realizou-se acompanhamento de pacientes realizando aferição do Tempo de Atividade da Protrombina(TAP) uma vez e duas vezes por semana com valores considerados baixos de INR (prótese Ao : 1.8-2.8; prótese M e dupla prótese: 2.5-3.4), e muito baixos de INR (prótese Ao: 1.6-2.1; prótese M e dupla prótese: 2.0-2.5). Houve demonstração que o risco trombótico foi

semelhante independente de ser mensurado uma ou duas vezes por semana, com risco de sangramento menor em valores muito baixos de INR [23].

Com relação à anticoagulação em gestantes portadoras de próteses mecânicas, não há uma indicação classe I das diretrizes com relação à tromboprolifaxia. Gravidez é associada com aumento do risco de trombose valvar e complicações hemorrágicas. A magnitude do risco está associada com o regime de anticoagulação durante a gestação. Apesar de a varfarina ser considerada a melhor estratégia, há o inconveniente de atravessar a barreira placentária, e seu uso no primeiro trimestre pode resultar em embriopatias em 6,4% dos casos. A heparina é um método alternativo, pois não atravessa a placenta; entretanto, quando em dose fixa não produz um efeito protetor ao longo da gestação adequado, com aumento de eventos trombóticos protéticos. Há estudos de uso de varfarina entre 6 a 12 semanas de gestação em dose <5mg diárias, em abordagem consecutiva ou concomitante a heparina; tal estratégia produziria menor efeito teratogênico ao feto, devido a ser efeito dose dependente, porém mais estudos são necessários a esse respeito [29,30].

## 2.5. Tratamento de trombose de prótese valvar mecânica

As diretrizes americana e europeia definem que o tratamento cirúrgico é o de escolha nas trombozes mecânicas protéticas para pacientes que se apresentam clinicamente com classe funcional NYHA III e IV, a menos que sejam de alto risco cirúrgico (classe IIa). Há a definição pela Sociedade de Doenças Valvares Cardíacas do trombolítico como primeira linha no tratamento de trombos no lado esquerdo cardíaco, essencialmente naqueles com volume <0,8 cm<sup>2</sup>. Karthikeyan et al. avaliaram sete estudos em uma revisão sistemática e não encontraram diferenças na cirurgia e terapia trombolítica nos desfechos restauração da função valvar e mortalidade. Os autores confirmam, porém, a preferência pela cirurgia nos casos de urgência clínica[32]. A abordagem cirúrgica para trombose de prótese valvar mecânica era frequentemente realizada, mas os índices de mortalidade eram de 6 a 69% (média de 12%)[32]. Deste modo, o uso de trombolíticos passou a ser estudado. O estudo TROIA apresenta uma coorte em que foram utilizados os trombolíticos estreptoquinase e o Ativador do Plasminogênio Tissular recombinante

(rt-PA) de infusões rápida e lenta guiados por ETE. Os autores obtiveram 83,2% de sucesso na trombólise independente do trombolítico, porém com menores complicações naqueles de infusão lenta [9], como é o caso do estudo PROMETEE, que utilizou baixas dosagens de rt-PA (25 mg) em infusão em 25 horas intercalados com heparina não fracionada, de sessões repetitivas até atingir objetivo e/ou até a dose máxima de 200mg (8 sessões). O valor mediano do número das sessões foi de duas, com dosagem média de sucesso de  $57 \pm 37$  mg. As doses foram maiores para trombos obstrutivos, em pacientes com classe funcional NYHA III, do que para as não obstrutivas e em pacientes com classes funcionais NYHA I e II respectivamente. As taxas de insucesso foram relacionadas com maiores classes funcionais NYHA, anticoagulação subótima até 3 meses antes do evento, a área do trombo, presença de fibrilação atrial, trombos obstrutivos e em área abaixo da linha de base valvar. Houve recorrência do evento trombo em 6,3% em 10 meses, evento tromboembólico em 1,7% e sangramento intracerebral em 0,8% [33]. Em estudo comparativo de terapia com estreptoquinase (SK) e tenecteplase (TNK) em trombose de prótese mecânica mitral, o sucesso de trombólise foi semelhante, havendo maior eficiência da TNK nas primeiras 12 horas de infusão. Sabendo das dificuldades operacionais cirúrgicas em determinados centros, além dos riscos de uma cirurgia, a terapia trombolítica deverá ser considerada como uma alternativa atraente [34]. Em verdade, sem um estudo randomizado entre a lise e o tratamento cirúrgico, a superioridade de um sobre o outro irá permanecer especulativa.

Em gestantes o tratamento segue as mesmas recomendações do que pacientes não gestantes, observando-se nesse contexto clínico a ausência de estudos randomizados que possam nos guiar baseado em evidências bem fundamentadas. A cirurgia está relacionada a uma importante taxa de mortalidade materna e fetal de 6% e 30% respectivamente, com morbidade de 24% e 9%, respectivamente[9].

A anticoagulação, feita com o uso de heparina não fracionada associado à varfarina e aspirina, não tem dados definidos claramente quanto a sua eficácia. Alguns estudos mostram resposta efetiva da heparina em infusão prolongada em pacientes com pequenos trombos não obstrutivos (<10 mm) e na capacidade de prevenir eventos tromboembólicos de pequenos trombos (<5mm) na fase precoce do implante valvar protético [9] . Já Lengyel et al. descreve o baixo índice de sucesso

em trombos não obstrutivos. O uso de heparina de baixo peso molecular não está bem consolidado em trombos valvares não obstrutivos do lado esquerdo do coração.

A trombose de prótese mecânica é uma entidade patológica presente no nosso meio, em que mesmo com os avanços tecnológicos do material utilizado na confecção das próteses, com melhora do *design* e hemodinâmica, ainda não nos oferece um produto livre de eventos tromboembólicos, agregado à sua já reconhecida durabilidade. De agravante neste contexto, soma-se a ausência de alternativas profiláticas de tratamento, além dos anticoagulantes orais cumarínicos tipo varfarina, que trazem tanto ao paciente quanto ao médico dificuldades no seu manuseio a curto e longo prazo. É de esperança nossa o surgimento de novos agentes antitrombóticos que sejam efetivos, seguros, e mais convenientes na prática clínica diária. Nesse interim, nos propusemos a realizar o estudo para avaliar a incidência de trombose de prótese mecânica em um centro terciário brasileiro, a fim de identificar os fatores associados e oportunizar estratégias de prevenção a esse evento.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo Geral

Descrever aspectos demográficos, clínicos e laboratoriais de pacientes que foram submetidos a troca valvar mecânica no período de janeiro de 2011 a dezembro 2017 no Instituto Nacional de Cardiologia.

#### 3.2. Objetivos específicos

Determinar a sobrevida dos pacientes submetidos a implante de válvula mecânica de acordo com gênero, faixa etária, posição da prótese e marca da prótese.

Determinar a ocorrência de trombose de próteses valvares mecânicas.

Traçar o perfil dos pacientes com trombose de prótese e descrever os fatores associados a este desfecho.

Descrever o tratamento dispensado aos pacientes com trombose de prótese valvar mecânica e os desfechos desses casos.

## 4. MÉTODOS

### 4.1. Tipo de Estudo

Este é um estudo de coorte retrospectivo. Os pacientes foram identificados no banco de dados do Serviço de Doenças Orovalvares do INC e do registro de cirurgias do serviço de cirurgia, INC, e as variáveis de estudo foram buscadas em prontuários físicos e eletrônicos. Foram coletadas informações junto ao Portal Extrajudicial do Estado do Rio de Janeiro referente a óbito em pacientes que perderam seguimento no INC. Foi criada planilha própria com as variáveis descritas a seguir.

### 4.2. Local e período do estudo

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

### 4.3. Variáveis do Estudo

- Perfil do paciente: sexo, idade e condição socioeconômica, comorbidades, uso de medicação associada: Amiodarona e AAS. Incidência de fibrilação atrial.
- Localidade de origem dos pacientes divididos nas regiões do estado do Rio de Janeiro.
- Etiologia da lesão valvar (degenerativa e/ou calcífica, reumática, bicúspide, endocardite infecciosa, outras).

- Lesões valvares de base : Insuficiência aórtica, estenose aórtica, insuficiência mitral, estenose mitral, as classificadas como graves.
- Avaliação recente da classe funcional (NYHA) em prontuário médico.
- Posição da válvula implantada: mitral, aórtica ou mitro-aórtica; marca do fabricante.
- Tipo de prótese: St Jude, ATS, Carbomedics.
- Avaliação de comportamento hemodinâmico através de estudo ecocardiográfico após cirurgia pré alta hospitalar e exame mais recente.
- Óbito /Data do óbito. Análise de sobrevida conforme marca da prótese e observação comparativa.
- Obtenção do nível de anticoagulação pela quantificação do tempo de ativação da protrombina (TAP), através dos valores de INR adquiridos de forma seriada nos últimos 6 meses ou prévios ao diagnóstico de trombose. Análise da variabilidade do INR.
- Anticoagulação realizada para o evento trombose, cirurgia para o evento trombose, desfechos relativos ao evento, presença de *pannus* associado a trombose ou não.
- Sangramentos.

#### 4.4. Critérios de Inclusão

Foram incluídos todos os pacientes adultos com implantes de próteses valvares mecânicas no INC no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2017.

#### 4.5. Critérios de Exclusão

Pacientes cuja prótese valvar mecânica não tenha sido implantada no INC, menores de 18 anos.

#### 4.6. Aspectos éticos

O estudo foi submetido a apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa do INC, sendo aprovado pelo CEP em 01/08/18, sob número CAAE: 87442918.3.0000.5272, parecer no. 2.793.851.

#### 4.7. Definições Operacionais

**Trombose valvar protética:** Qualquer trombo, na ausência de infecção, inserido ou perto da prótese valvar, ocluindo parte do fluxo sanguíneo ou interferindo com a função valvar[36].

**Novo episódio de trombose valvar mecânica:** pacientes que apresentaram trombose da prótese avaliada por método de imagem com melhora hemodinâmica após intervenção medicamentosa, mas que incidiram em novo evento trombótico protético diagnosticado; definimos um intervalo ao evento anterior maior que 3 meses. OBS: Não encontramos na literatura um valor de intervalo de tempo definido para considerar retrombose.

**Pannus:** Definido histopatologicamente por material removido da cirurgia demonstrando exagerada reação biológica ao corpo estranho implantado, caracterizada por proliferação fibroblástica e deposição na matriz extracelular sobre os folhetos protéticos[6].

**Mismatch:** Diminuição da área efetiva do orifício valvar provocada por prótese desproporcionalmente pequena em relação a superfície corpórea a esses na posição de implante, provocando gradientes transvalvares elevados, com área do orifício efetivo valvar indexado  $< 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , e prótese normofuncionante[38].

Intervenção na trombose:

Medicamentosa: Trombolíticos e/ou heparina não fracionada plena

Nova cirurgia: Troca ou limpeza cirúrgica da prótese valvar.

Sangramento grave: Aquelas nas quais há risco iminente de morte, com intervenção cirúrgica de urgência, com uso de hemoderivados ou não

Sangramento maior: Sangramento potencialmente grave, com internação obrigatória, porém de conduta predominantemente conservadora, de intervenção clínica, com uso ou não de hemoderivados.

As comorbidades como DPOC, diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemia, acidente vascular encefálico, ataque isquêmico transitório, fibrilação atrial, hepatopatia e doença renal crônica foram baseados em relato ou descrição das mesmas nos prontuários médicos do paciente. Os hábitos tabagismo e etilismo também foram baseados nas informações de prontuário médico.

## 5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram expressos frequências, médias  $\pm$  desvio padrão, valores mínimos e máximos e medianas. Na análise bivariada foram usados os testes do Chi-quadrado e Fisher. Para tabelas de contingência com pelo menos 25% dos valores menores ou iguais a 5, teste exato de Fisher foi utilizado. Para as variáveis contínuas, foi utilizado o teste t de Student. Para variáveis com distribuição não paramétrica, foi usado o teste de Mann-Whitney. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. Curvas de Kaplan Meier para óbito e trombose de prótese foram construídas. Foi utilizado análise da variância (ANOVA) para medidas repetidas (INR). Os cálculos foram feitos por estatístico pelo programa Jamovi versão 1.2.2.

## 6. RESULTADOS

Foram incluídos 473 pacientes que realizaram troca valvar mecânica no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2017, acompanhados no ambulatório de nosso hospital até dezembro de 2019, com um seguimento médio por paciente de 4,43 anos. Dezesete pacientes não seguiram em nosso ambulatório, estando em acompanhamento médico em outras localidades. Foram implantadas 609 próteses mecânicas em 473 pacientes, sendo 49,9% na posição aórtica isolada, 30,2% nas posições mitroaórtica e 19,9% em posição mitral.

Na tabela 1, estão mostradas as características demográficas e clínicas dos pacientes. Na tabela 2 os pacientes foram alocados conforme sua localidade de origem.

**Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes submetidos a troca valvar mecânica, INC jan 2011 a dez 2017.**

Variável, n em que foi obtida		N (%)
<b>Gênero</b> <b>N=473</b>	Masculino	231 (48.8%)
	Feminino	242 (51.2%)
<b>Idade em anos</b> <b>N=473</b>	Menos de 20	2 (0.4%)
	20-29	38 (8%)
	30-39	80 (16.9%)
	40-49	136 (28.8%)
	50-59	147 (31.1%)
	60-69	69 (14.6%)
	70 ou mais	1 (0.2%)
	<b>Escolaridade</b> <b>N=380</b>	Analfabeto
Fundamental		227 (59.4%)
Medio		121 (31.7%)
Superior		32 (8.4%)
<b>Renda familiar mensal em salários mínimos</b> <b>N=143</b>	Até 1	39 (25.5%)
	De 1 a 2	40 (26.1%)
	De 2 a 3	29 (19%)
	> 3	45 (29.4%)
<b>Comorbidades</b> <b>N=473</b>	HAS	257 (54.3%)
	DLP	123 (26%)
	DM	55 (11.6%)
	Tabagismo	32 (6.8%)
	AVC pré implante valvar	24 (5.1%)
	AVC pós implante valvar	21 (4.4%)
	DRC	21 (4.4%)
	DPOC	17 (3.6%)
	Etilismo	7 (1.5%)
	Hepatopatia	3 (0,6%)
	AIT pós implante valvar	3 (0,6%)
	AIT pré implante valvar	1 (0,2%)
<b>Medicamentos</b> <b>N=431</b>	AAS	23 (5,3%)
	Amiodarona	40 (9,3%)
<b>Fibrilação Atrial</b> <b>N=473</b>	Presente	132 (28%)

HAS=Hipertensão arterial sistêmica; DLP=Dislipidemia; DM=Diabetes Mellitus; AVC=Acidente vascular cerebral; DRC=Doença renal crônica; DPOC=Doença pulmonar obstrutiva crônica; AIT= ataque isquêmico transitório; AAS=Ácido acetilsalicílico.

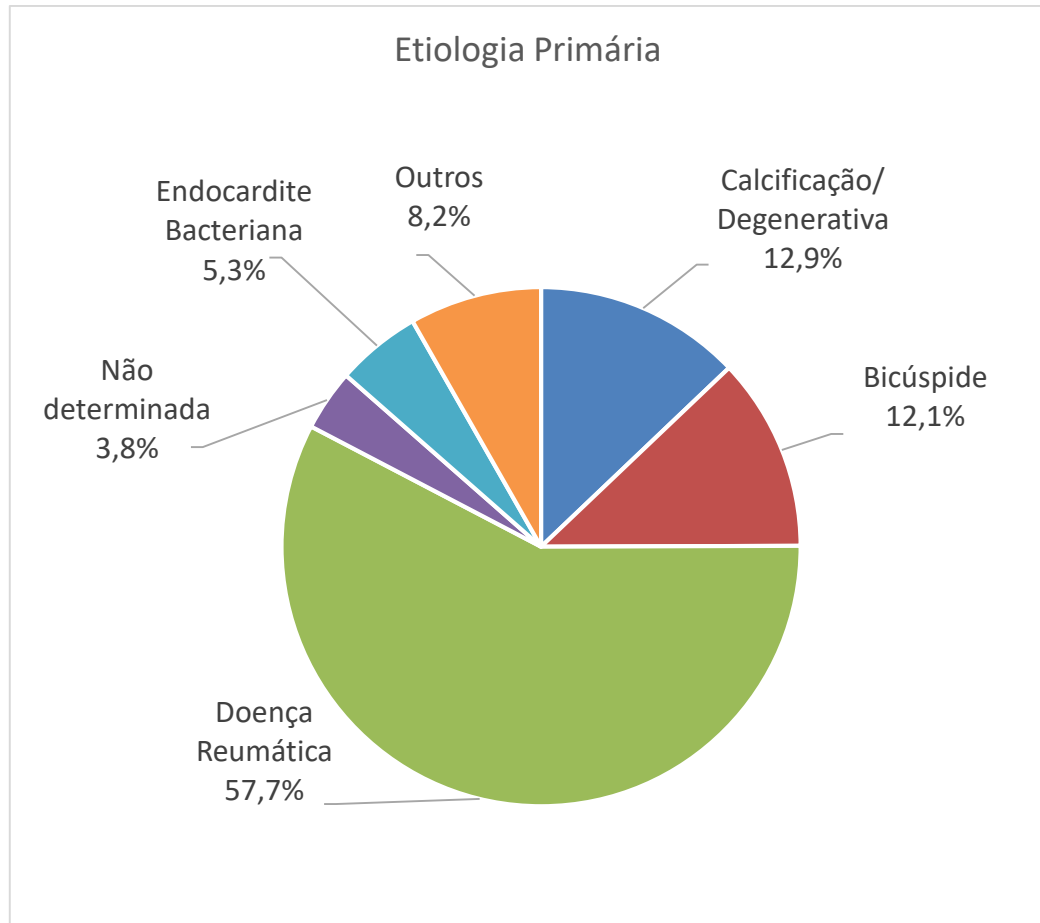
A média de idade foi de  $46,9 \pm 11,3$  anos. A maior parte dos pacientes incluídos nas informações coletadas possuíam o ensino fundamental (completo ou incompleto), e 70,6% ganhavam até 3 salários mínimos.

**Tabela 2. Localidade de origem dos pacientes analisado em regiões do estado do Rio de Janeiro, INC Jan 2011-Dez 2017.**

<b>Local de moradia</b>	<b>Valor absoluto e em % do total</b>
Município do Rio de Janeiro	220 (46,5%)
Região Metropolitana I	177 (37,3%)
Região Metropolitana II	44 (9,3%)
Região Baixada Litorânea	11 (2,2%)
Região Serrana	10 (2,0%)
Região Baixada Ilha Grande	4 (0,8%)
Baixada Médio Paraíba	4 (0,8%)
Região Centro Sul	1 (0,2%)
Região Noroeste	1 (0,2%)

A região metropolitana I compreende os municípios da Baixada Fluminense. A região metropolitana II abrange os municípios de Niterói e São Gonçalo como principais representantes.

No gráfico 1, estão apresentadas as etiologias primárias da doença valvar que motivou a troca para prótese mecânica.



**Gráfico 1. Distribuição das Etiologias Primárias de doença valvar que motivaram a inserção de prótese mecânica, INC 2011-2017.**

Quanto às etiologias primárias da doença valvar, a etiologia reumática predominou com 57,7% dos casos, seguida da etiologia degenerativa e em 3º lugar, válvula aórtica bicúspide. É interessante ressaltar que a endocardite infecciosa apresentou-se como etiologia secundária, isto é, motivou a segunda troca valvar em 24 casos (5,1%).

A tabela 3 apresenta a classe funcional NYHA caracterizada em prontuário da última consulta médica efetuada em 422 pacientes acompanhados até dez/2019.

**Tabela 3. Frequência de Classe Funcional (NYHA) - I,II,III ou IV em 422 pacientes, INC Jan 2011-Dez 2019**

Classe	N	% do Total	Cumulativo %
I	323	76.5 %	76.5 %
II	85	20.1 %	96.7 %
III	12	2.8 %	99.5 %
IV	2	0.5 %	100.0 %

Após o implante cirúrgico da prótese mecânica, 76,5% encontravam-se em classe funcional NYHA I na última consulta.

**Tabela 4. Graduação da Classe Funcional (NYHA) nos 422 pacientes definidas em consulta médica recente divididas por posições de implante da prótese mecânica , INC Jan 2011- Dez 2019.**

Classe funcional NYHA	Próteses Aórticas n=234	Próteses Mitrais n=98	Próteses Mitroaórticas n=141
I	80.5%	66.7%	76.7%
II	18.1%	26.2%	19.2%
III	6.9%	6.0%	4.2%
IV	0.5%	1.2%	-

Lesões valvares definidas como graves foram estenose na válvula aórtica em 107 (45,9%), insuficiência aórtica em 93 (39,9%) e dupla lesão em 16 (6,8%). Dentre as lesões mitrales graves, 41 (44%) foram estenose, 30 (32,2%) insuficiência e 8 (8,6%) dupla lesão. Nos implantes de próteses mitroaórticas identificamos que 40 pacientes (28,3%) apresentavam lesões graves concomitantes nas válvulas mitral e aórtica.

A tabela 5 refere-se aos dados ecocardiográficos (fração de ejeção, gradientes pressóricos valvar transprotéticos máximos e médios) comparativos pós implante cirúrgico valvar (pré alta hospitalar) e o exame mais recente realizado no paciente conforme posição valvar da prótese.

**Tabela 5. Comparação de dados de ecocardiografia pós implante valvar e o mais atual conforme posição da prótese mecânica, INC Jan 2011 – Dez 2019.**

<b>Prótese posição Aórtica n= 233</b>	<b>Ecocardiograma pós implante valvar (pré alta hospitalar)</b>	<b>Ecocardiograma mais recente</b>	<b>Valor de p</b>
Fração de ejeção em % (média±DP)	54.1 (14.7)	62.6 (12.0)	< 0.001
Grad. pressórico VE/AO máximo em mmHg	32.0 [25.0 - 41.8]	26.0 [20.0 - 34.0]	< 0.001
Grad. pressórico VE/AO médio em mmHg	18.0 [13.0 - 23.0]	14.0 [11.5 - 15.8]	< 0.001

<b>Prótese posição Mitral n= 93</b>	<b>Ecocardiograma pós implante valvar (pré alta hospitalar)</b>	<b>Ecocardiograma mais recente</b>	<b>Valor de p</b>
Fração de ejeção em % (média±DP)	54.2 ( 2.7 )	56.8 ( 13.4 )	0,028
Grad. pressórico AE/VE max.(média±DP) em mmHg	13.3 (4.55 )	26.6 ( 4.04 )	0,837
Grad. pressórico AE/VE médio em mmHg	5.00 [4.00 - 6.00]	4.00 [ 4.00 - 5.00 ]	0,036

<b>Prótese posições Mitroaórtico n= 141</b>	<b>Ecocardiograma pós implante valvar (pré alta hospitalar)</b>	<b>Ecocardiograma mais atual</b>	<b>Valor de p</b>
Fração de ejeção em % (média±DP)	55.5 (14.2)	61.2 (12.7)	<0,001
Grad. pressórico VE/AO máximo(média±DP)	30.0 [23.0 - 39.5]	29.0 [21.0 -40.5]	0,477
Grad. pressórico VE/AO médio em mmHg	17.0 [11.0 -23.0]	16.0 [11.0 -22.3]	0,642
Grad. pressórico AE/VE máximo (média±DP) em mmHg	12.4 (5.05)	12.4 (5.15)	0,749
Grad. pressórico AE/VE médio em mmHg	5.00 [3.00 - 6.00]	4.00 [ 3.00 - 5.00]	0,003

AE= Átrio esquerdo; VE= Ventrículo esquerdo; AO= Aorta; Grad.= Gradiente

Nas próteses em posição aórtica houve melhora da fração de ejeção e queda dos gradientes pressóricos VE/Ao máximo e médio. Na posição mitral houve aumento da fração de ejeção e queda do gradiente médio AE/VE; nos

ecocardiogramas com próteses em posição mitroaórtica houve aumento da fração de ejeção e queda no gradiente pressórico médio AE/VE estatisticamente significante.

A tabela 6 nos mostra as marcas de próteses utilizadas nas posições aórtica e mitral.

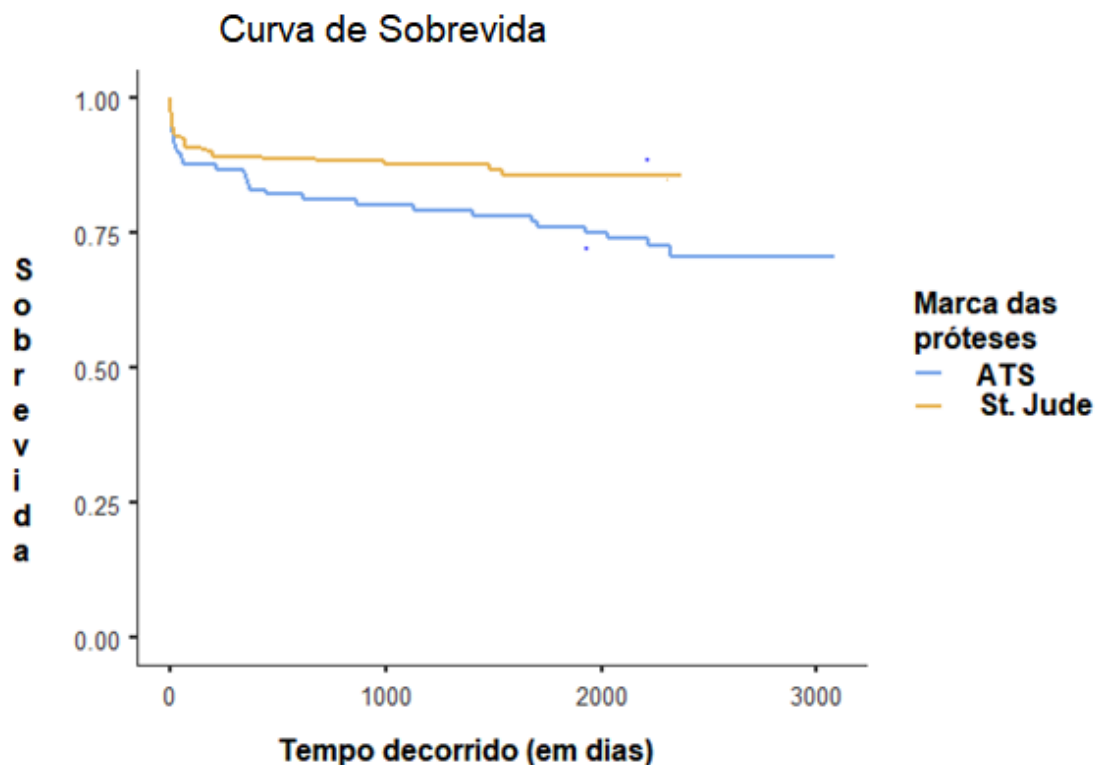
**Tabela 6. Marcas das próteses e incidência no local de implante cirúrgico, INC Jan 2011- Dez 2017.**

Marca	Posição aórtica N= 375	Posição mitral N= 234
ATS	109(29%)	43(18.4%)
St Jude	265(70.6%)	191(81.6%)
Carbomedics	1(3.7%)	-

A grande maioria das próteses utilizadas no período foram da marca St. Jude.

O gráfico 2 avalia a sobrevida dos pacientes relacionadas às marcas das próteses implantadas em posição aórtica.

**Gráfico 2. Sobrevida de próteses implantadas em posição aórtica das marcas ATS e St. Jude, INC Jan 2011- Dez 2019.**



**Análise de sobrevida de válvula aórtica por marca**

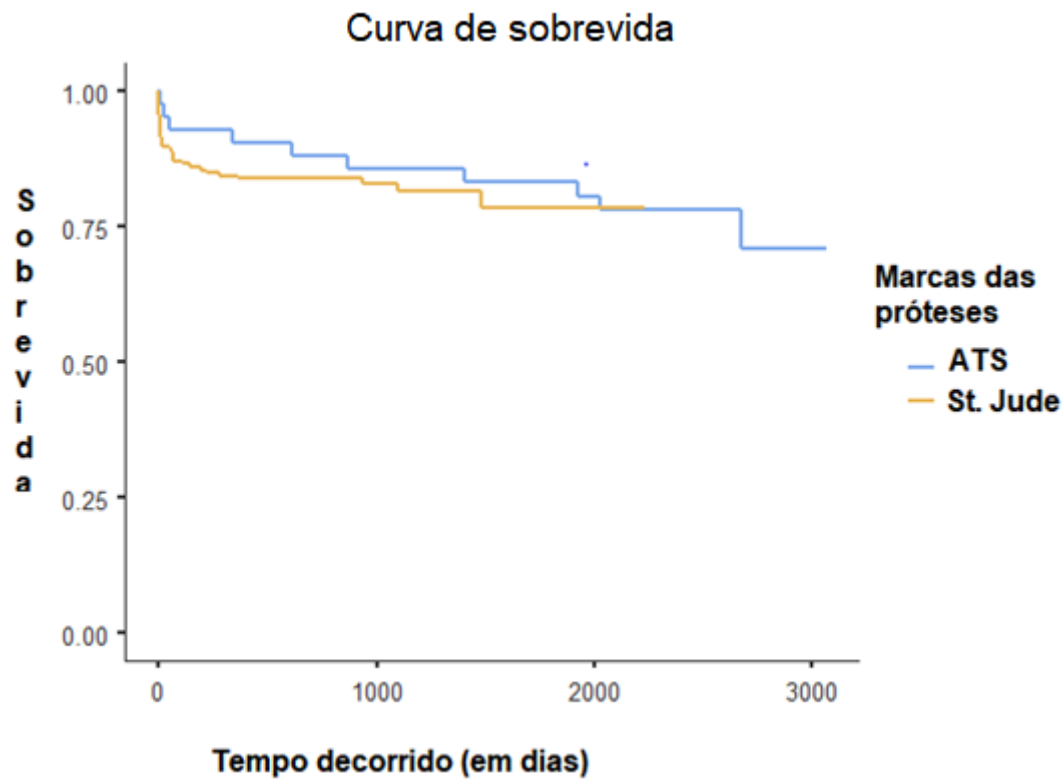
	Isentos	Eventos	N	Proporção
<b>ATS</b>	77	29	106	27.4 %
<b>St. Jude</b>	228	33	261	12.6 %

Comparação entre sobrevida de válvulas ATS e St Jude			v	SE	z	p
<b>ATS</b>	<b>St. Jude</b>	Log-rank	7.69	3.56	2.161	0.031

A análise da comparação de sobrevida entre as marcas demonstra uma taxa de sobrevida maior da marca St. Jude em comparação a ATS com p significativa na posição aórtica.

No gráfico 3 é demonstrado a comparação de sobrevida entre as duas marcas de próteses na posição mitral.

**Gráfico 3. Sobrevida de próteses implantadas em posição mitral das marcas ATS e St. Jude, INC Jan 2011-Dez 2019.**



**Análise de sobrevida das próteses em posição mitral**

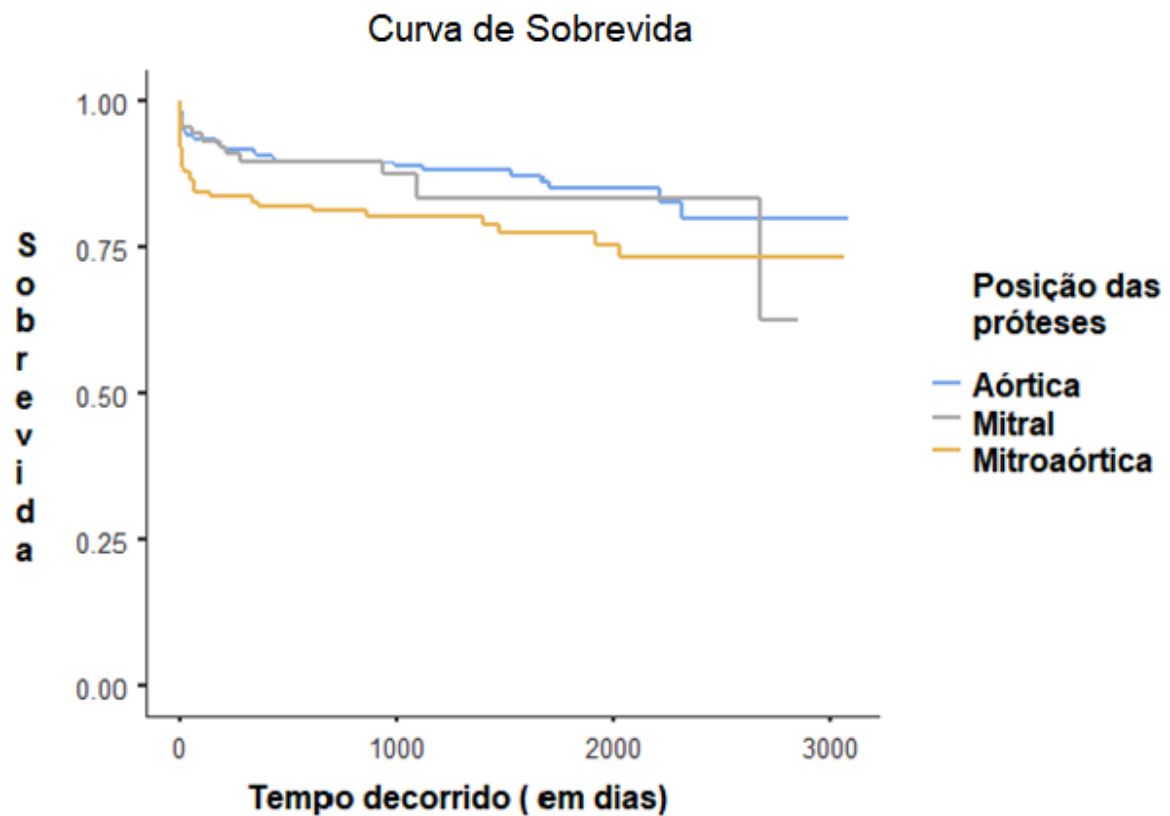
	Isentos	Eventos	N	Proporção	Mediana
<b>ATS</b>	32	10	42	23.8 %	-
<b>St. Jude</b>	154	33	187	17.6 %	-

Teste de sobrevida mitral		v	SE	z	p
<b>ATS / St.Jude</b>	Log-rank	1.31	2.63	0.500	0.617

Na posição mitral, houve predominância da marca St. Jude; não foi constatado diferenças de sobrevida entre as marcas ATS e St. Jude.

No gráfico 4 são analisados a curva de sobrevida da população de acordo com as posições aórtica, mitral e mitroaórtica dos implantes valvares protéticos, e estudo comparativo entre os mesmos.

**Gráfico 4. Curva de sobrevida das próteses implantadas na população divididas nas posições aórtica, mitral e mitroaórtica, INC 2011-Dez 2019.**



**Análise de sobrevida em relação às posições das próteses metálicas**

	Isentos	Eventos	N	Proporção
<b>Aórtica</b>	197	31	228	13.6 %
<b>Mitral</b>	78	12	90	13.3 %
<b>Mitro-Aórtica</b>	108	31	139	22.3 %

**Comparação da sobrevida entre as posições de implante.**

			<b>v</b>	<b>SE</b>	<b>z</b>	<b>p</b>
<b>Aórtica</b>	<b>Mitral</b>	<i>Log-rank</i>	1.61	2.76	0.585	0.559
<b>Aórtica</b>	<b>Mitroaórtica</b>	<i>Log-rank</i>	8.41	3.78	2.223	0.026
<b>Mitral</b>	<b>Mitroaórtica</b>	<i>Log-rank</i>	3.72	3.09	1.207	0.228

Na análise estatística de sobrevida os pacientes com implantes de próteses na posição aórtica tiveram sobrevida melhor que os portadores em posição mitroaórtica. Não houve diferenças entre as demais comparações.

Na tabela 7 são apresentados os índices de óbitos precoces e tardios ao implante cirúrgico, divididos conforme a posição protética.

**Tabela 7. Incidência de óbito conforme a posição da prótese e o total da amostra em até dois anos de implante cirúrgico, INC Jan 2011- Dez 2019.**

<b>Posição Aortica (n=234)</b>	<b>5 dias</b>	<b>30 dias</b>	<b>90 dias</b>	<b>1 ano</b>	<b>2 anos</b>
<b>Nº de óbitos até o final do período</b>	4	12	14	19	20
<b>Pacientes vivos ao final do período</b>	230	222	220	215	214
<b>Taxa de Óbito</b>	1.7%	5.1%	6.0%	8.1%	8.5%

<b>Posição Mitral (n=98)</b>	<b>5 dias</b>	<b>30 dias</b>	<b>90 dias</b>	<b>1 ano</b>	<b>2 anos</b>
<b>Nº de óbitos até o final do período</b>	5	7	8	12	12
<b>Pacientes vivos ao final do período</b>	93	91	90	86	86
<b>Taxa de Óbito</b>	5.1%	7.1%	8.2%	12.2%	12.2%

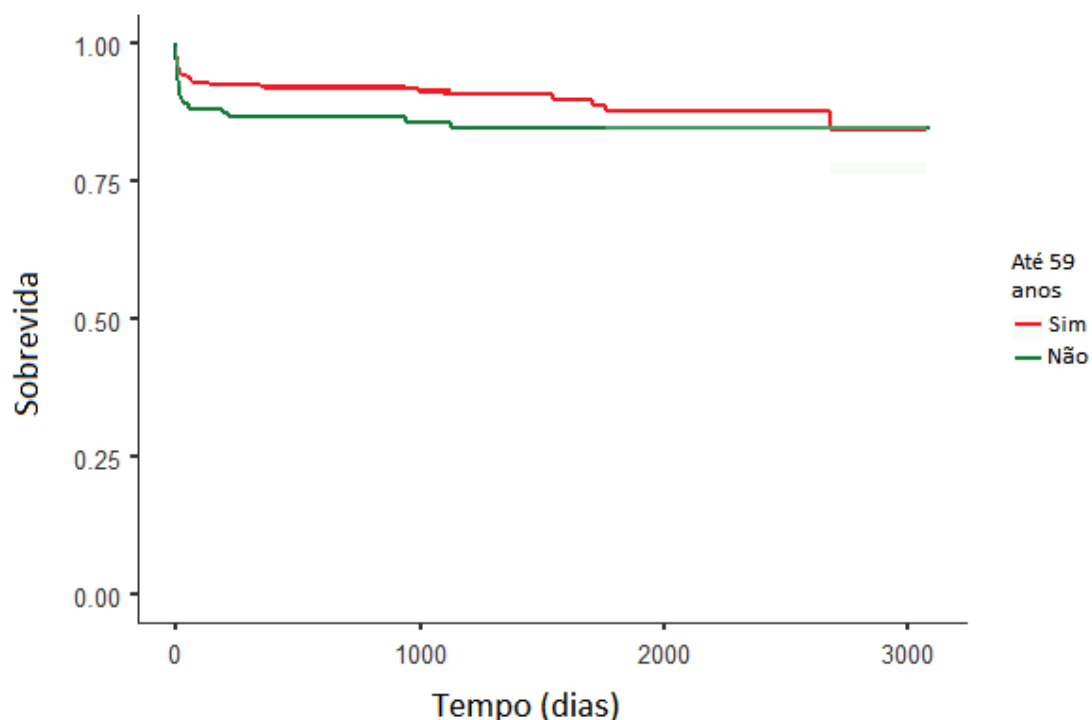
<b>Posição Mitroaórtica(n=141)</b>	<b>5 dias</b>	<b>30 dias</b>	<b>90 dias</b>	<b>1 ano</b>	<b>2 anos</b>
<b>Nº de óbitos até o final do período</b>	11	16	20	24	26
<b>Pacientes vivos ao final do período</b>	130	125	121	117	115
<b>Taxa de Óbito</b>	7.8%	11.3%	14.2%	17.0%	18.4%

Todos os pacientes (n=473)	5 dias	30 dias	90 dias	1 ano	2 anos
Número de óbitos até o final do período	20	35	42	55	58
Pacientes vivos ao final do período	438	438	431	418	415
Taxa de Óbito	4,4%	7,4%	8,9%	11,6%	12,3%

Na tabela acima foi avaliado o acompanhamento pós-cirúrgico pelo tempo médio mínimo, onde toda população do estudo pode ser incluída. Nesta análise observa-se maior mortalidade em todos os momentos avaliados dos pacientes com próteses mitroaórticas.

O gráfico 5 demonstra a curva de sobrevida dos pacientes que se submeteram ao implante valvar protético ao longo do período estratificados por idade até os 59 anos em comparação idade igual ou maior que 60 anos.

**Gráfico 5. Curvas de sobrevida ao implante protético cirúrgico conforme idade, INC Jan 2011- Dez 2019.**



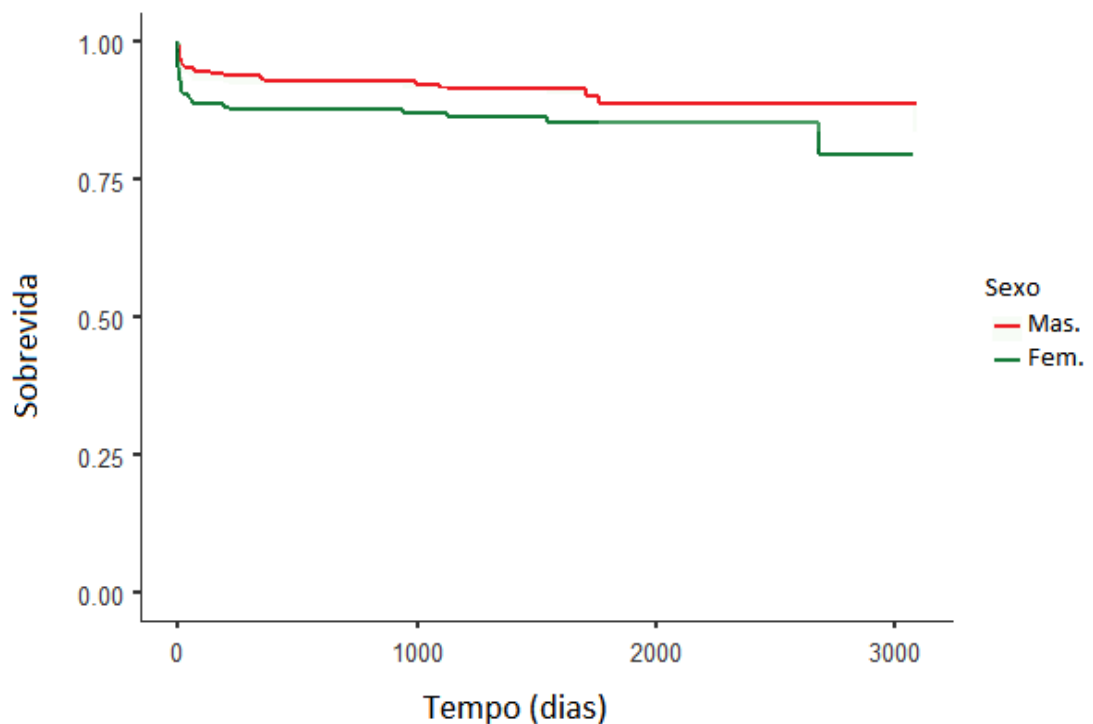
Resultado do teste de Log-rank

	N	SE	z	p
Log-rank	4.46	3.31	1.349	0.177

Não houve diferenças estatísticas entre as faixas etárias em termo de sobrevida.

O gráfico 6 nos mostra a curva de sobrevida ao implante valvar protético estratificado por gênero.

**Gráfico 6. Curvas de sobrevida ao implante valvar protético conforme o gênero, INC Jan 2011- Dez 2019.**



Resultado do teste de Log-rank

	<b>N</b>	<b>SE</b>	<b>z</b>	<b>p</b>
Log-rank	6.54	3.63	1.801	0.072

O gráfico mostra que não houve diferenças com significância estatística em sobrevida entre os gêneros.

Nos pacientes do estudo ao longo do período compreendido de janeiro do primeiro ano de implante (2011) até dezembro de 2019, ocorreram 76 óbitos (16,1%) por todas as causas. Foram observados 12 óbitos em pós operatorio imediato

somando-se mais 30 óbitos em até 3 meses de pós operatório, sendo os demais depois de três meses após o implante cirúrgico. Desses óbitos tardios ( após 3 meses da cirurgia ), doze ocorreram em nosso hospital, sendo dois associados a neoplasia, um após cirurgia de implante de prótese valvar tricúspide biológica, com a prótese valvar mecânica aórtica normofuncionante; quatro pacientes por insuficiência cardíaca, sendo um com associação de tromboembolismo pulmonar; um secundário a osteomielite crônica; quatro apresentaram disfunção protética mecânica, sendo dois por endocardite infecciosa, um por trombose da prótese e um por estrutura aderida aos folhetos protéticos potencialmente emboligênica segundo relato cirúrgico. Neste último, não houve diagnóstico de trombose de prótese visto que os dados de prontuário, citopatológico e descrição cirúrgica não definiram a patologia. O restante dos óbitos foi identificado através do portal extrajudicial do estado do Rio de Janeiro.

A incidência total de trombose por paciente de 2011 a 2019 foi de 1,1%. Em um espaço de tempo cumulativo de nove anos e tempo médio de 4,43 anos de acompanhamento, houve índice de trombose de prótese mecânica de 0,24 por 100 pacientes-ano. A ocorrência de trombose de prótese mecânica ocorreu em tempo tardio ao implante valvar protético, sendo o primeiro evento após 5 anos de implante.

A tabela 8 faz comparação da variabilidade do valor de INR ao longo do tempo, sendo o INR 6 o valor mais recente, e o INR 1 o valor mais distante, entre os pacientes que apresentaram trombose e os que não tiveram trombose.

**Tabela 8. Dados comparativos da variabilidade do valor de INR dos pacientes com trombose e sem trombose INC Jan 2011- Dez 2019**

<b>Trombose</b>	<b>INR mês 1 (n=52)</b>	<b>INR mês 2 (n=144)</b>	<b>INR mês 3 (n=256)</b>	<b>INR mês 4 (n=335)</b>	<b>INR mês 5 (n=381)</b>	<b>INR mês 6 (n=407)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Sim</b>	4.70 ( - )	1.50 ( - )	2.37 (0.61)	3.00 (2.02)	2.30 (0.673)	2.06 (0.42)	0,392
<b>Não</b>	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(±DP)

Não houve variabilidade estatisticamente significativa do valor de INR entre os grupos que fizeram trombose e os que não fizeram trombose ao longo do tempo, avaliados por ANOVA. A ausência de valores entre os parênteses refere-se que não houve desvio padrão devido a presença de amostra de um paciente com trombose apenas.

A tabela 9 demonstra os valores de INR em pacientes com e sem trombose e especificadas conforme a posição da prótese.

**Tabela 9. Análise comparativa dos valores dos INR mensais entre os pacientes com trombose e sem trombose conforme posição da prótese mecânica implantada, INC Jan 2011- Dez 2019.**

Prótese/Posição	Mitral		Mitroaórtica		Aórtica	
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
<b>INR mês 1</b>	-----	-----	4.70 [4.70 - 4.70]	2.80 [2.55 - 4.00]	-----	-----
<b>Valor de p</b>	-----	-----	0.193		-----	-----
<b>INR mês 2</b>	-----	-----	1.50 [1.50 - 1.50]	3.15 [2.32 -3.60]	-----	-----
<b>Valor de p</b>	-----	-----	0.163		-----	-----
<b>INR mês 3</b>	-----	-----	2.70 [2.60 - 2.80]	3.00 [2.30 - 3.50]	1.70 [1.70-1.70]	2.70 [2.10-3.30]
<b>Valor de p</b>	-----	-----	0.600		0.161	
<b>INR mês 4</b>	-----	-----	1.85 [1.68 - 2.03]	2.95 [2.40 - 3.73]	5.30 [5.30-5.30]	2.60 [2.20-3.20]
<b>Valor de p</b>	-----	-----	0.063		0.098	
<b>INR mês 5</b>	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]
<b>Valor de p</b>	0.100		0.565		0.865	
<b>INR mês 6</b>	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]
<b>Valor de p</b>	0.71		0.073		0.211	

Os valores de INR entre os pacientes com trombose e sem trombose levando-se em consideração a posição do implante protético valvar não se apresentaram com diferenças estatísticas significantes. A ausência de números observados em INRs das próteses em posição mitral e aórtica

impossibilita haver valores para efeito comparativo. Entretanto, em comparação dos valores de INR nos pacientes que apresentaram trombose com os pacientes sem trombose no mês prévio ao evento ou o mais atual (INR mês 6), verificamos haver diferenças de significância estatística, conforme expressado na Tabela 10.

**Tabela 10. Análise comparativa do valor de INR entre os pacientes com trombose e sem trombose no mês prévio ao evento ou o mais atual (INR mês 6), INC Jan 2011- Dez 2019.**

<b>Trombose</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Valor de p</b>
<b>INR mês 6</b>	2.20[1.80-2.20]	2.80[2.20-3.40]	p 0,040

**Tabela 11. Frequência de tabagismo na amostra dos pacientes portadores de prótese mecânica comparando-se os pacientes com e sem trombose de prótese, INC 2011-2017**

<b>Variáveis</b>	<b>Valor</b>	<b>Trombose sim</b>	<b>Trombose não</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Tabagismo</b>	Ausente	3	441	<0,001
	Presente	2	27	

A tabela 11 mostra a frequência de tabagismo entre os pacientes com próteses mecânicas que evoluíram e que não evoluíram para trombose de prótese. Houve associação de trombose de prótese valvar mecânica e tabagismo em que se observou significância estatística (2/5 vs 27/441 respectivamente); embora haja plausibilidade biológica para tal, a imprecisão na quantificação da carga tabágica, na dificuldade da confiabilidade da informação do hábito e o tamanho pequeno da amostra, não permitem conclusões definitivas.

Na tabela 12 demonstra-se associação significativa de *pannus* e trombose.

**Tabela 12. Comparativo da presença de *pannus* em paciente com trombose de prótese valvar versus ausência de trombose, INC 2011-2017.**

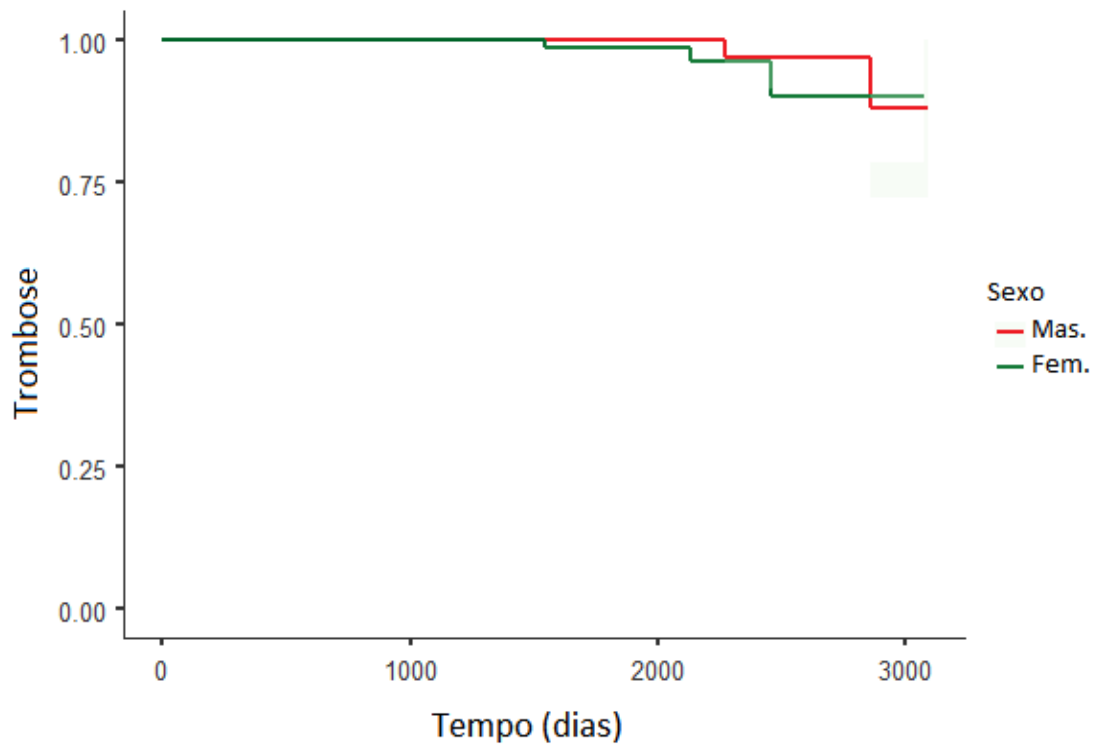
Variável	Valor	Trombose sim	Trombose não	Valor de p
<b>Pannus</b>	Ausente (0)	1	461	<0,001
	Presente (1)	4	7	

A presença de *pannus* foi diagnosticada no ato cirúrgico, seja como fator único da disfunção protética, ou associada às trombozes, nestes casos como evento apenas secundário na causa do mecanismo obstrutivo valvar protético.

Em análise da frequência de coletas mensais do INR dos pacientes do estudo ocorreu um decréscimo na assiduidade em avaliação regressiva dos meses em medição mais recente (mês nº 6) ao mais antigo (mês 1), ou seja, 76% ,71%, 63%, 48%, 26%, 10% de coleta . Quando impomos níveis alvo de INR entre 2,0 a 3,5 para toda a nossa população, independente de posição protética, constatamos valores de aferição de INR ( do mês 6 ao mês 1) de 39,8%, 37,8%, 34,8%, 35,7%, 41,2%, 54,5% respectivamente, estando na média de 40,6% desta população dentro do alvo estabelecido. Os valores de INR aqui escolhidos em nosso estudo foi compreendido quanto a razoabilidade de proteção anticoagulante para riscos de trombose valvar protética e a baixa probabilidade de sangramentos por acidente cumarínico[41].

O gráfico 7 demonstra a presença do evento trombose estratificado quanto a gênero.

**Gráfico 7. Prevalência do evento trombose relacionado ao gênero, INC Jan 2011- Dez 2017.**



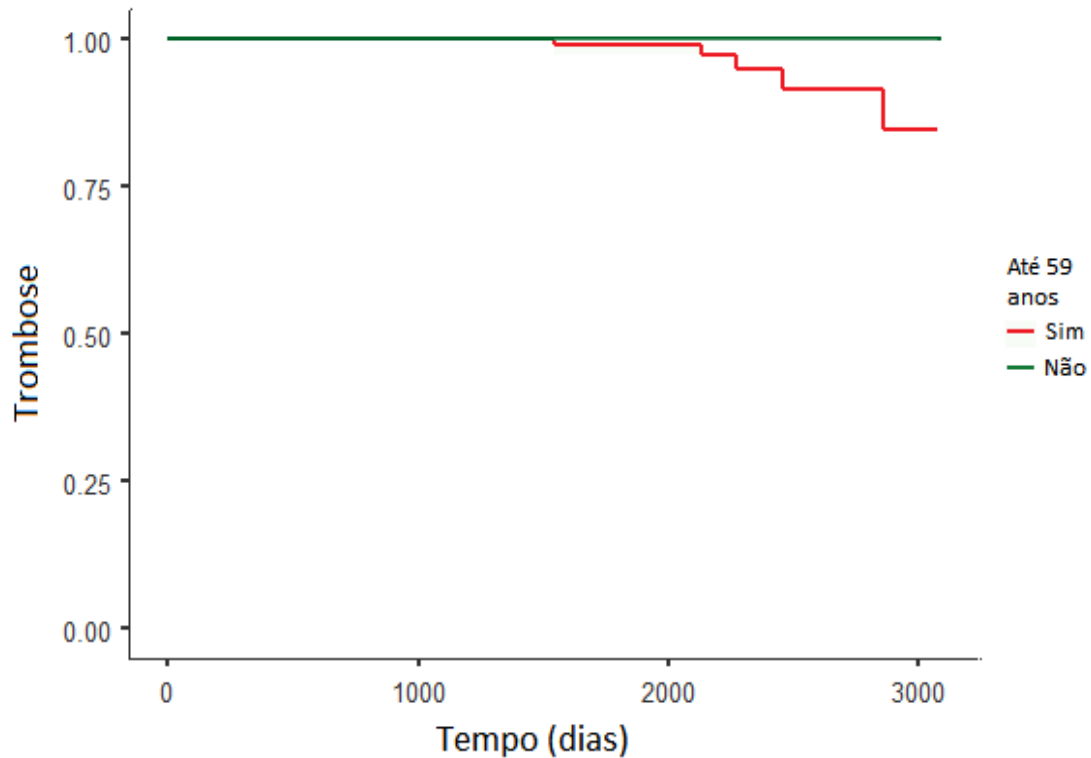
Resultado do teste de Log-rank				
	<b>N</b>	<b>SE</b>	<b>z</b>	<b>p</b>
Log-rank	0.757	1.11	0.683	0.495

Vermelho: masculino; verde: feminino

Não houve diferenças entre os gêneros na incidência de trombose.

O gráfico 8 nos mostra a relação evento de trombose estratificado de acordo com as faixas etárias até 59 anos e os iguais ou maiores que 60 anos.

**Gráfico 8. Prevalência do evento trombose conforme faixa etária, INC 2011-2017.**



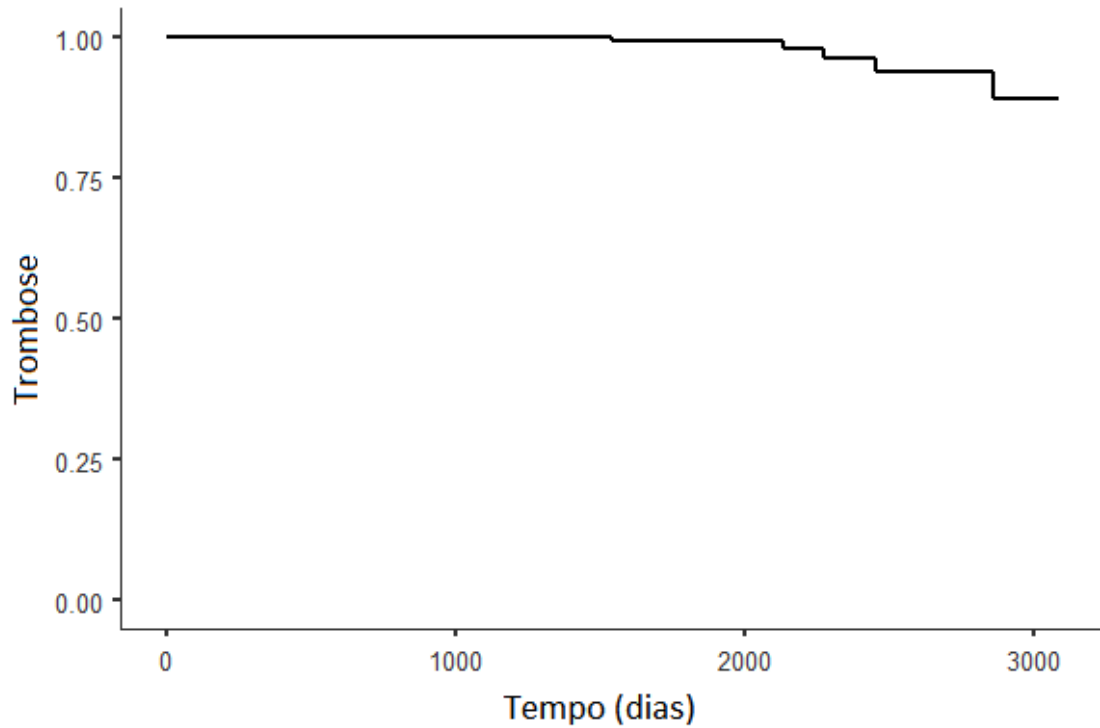
Resultado do teste de Log-rank

	<b>N</b>	<b>SE</b>	<b>z</b>	<b>p</b>
Log-rank	-1.54	1.03	-1.494	0.135

Não ocorreu nenhum evento na faixa etária igual ou maior que 60 anos, e não houve diferenças estatísticas significativas na amostra dos nossos pacientes.

O gráfico 9 nos demonstra o tempo transcorrido desde o implante protético cirúrgico à incidência do evento trombose na população acometida.

**Gráfico 9. Tempo de implante valvar protético cirúrgico e evento trombose, INC Jan 2011- Dez 2019.**



Trombose			
Pacientes sem trombose	Pacientes com trombose	N	Proporção
467	5	472	1.1 %

O quadro 1 detalha os diversos aspectos nos pacientes que evoluíram com trombose de prótese mecânica.

**Quadro 1. Aspectos clínicos, ecocardiográficos e desfechos dos cinco pacientes, em 7 eventos, diagnosticados com trombose de prótese valvar mecânica, INC Jan 2011- Dez 2019.**

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 meses	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 aos episódios de trombose valvar protética em primeiro e segundo eventos, 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: Grau de insuficiência do ventrículo esquerdo caracterizada como fração de ejeção (FE) calculada pelo método de Teicholz igual ou menor que 52% de acordo com a American Society of Echocardiography.

**Quadro 2. Dados ecocardiográficos seriada pré e pós intervenção medicamentosa (trombolítica).**

**Trombose (Paciente 1)**

Medidas	AE (cm)	FE (% Teicholz)	PSAP (mmHg)	Grad VE/Ao (mmHg)	Grad médio AE/VE (mmHg)	Observações ecocardiografia
ECO 1	47	32%	80	-----	17	Imobilização de ambos discos
ECO 2	47	37%	49	-----	10	-----

Os valores de INR (INR6 a INR1) realizados nos últimos 6 meses pré evento: 2,5 -1,3 - 1,1 - 1,8. Tratamento proposto: Heparina não fracionada (HNF) por 6 dias, com insucesso. Trombolítico (rt-PA) com sucesso. Nota: Paciente de alto risco cirúrgico.

**Quadro 3. Dados ecocardiográficos pré e pós intervenção cirúrgica e/ou trombolítica.**

**Trombose (Paciente 2)**

1º Evento (A)	AE (cm)	FE (% Teicholz)	PSAP (mmHg)	Grad VE/Ao máx/med (mmHg)	Grad AE/VE máx/med (mmHg)	Observações ecocardiografia
ECO 1	50	48	36	63/41	17/9	Ao - imagem maior 7mm M - alguns "strands"
ECO 2	48	45	27	45/25	8/3	Boa mobilidade de folhetos

2º Evento (B)	AE (cm)	FE (% Teicholz)	PSAP (mmHg)	Grad VE/Ao máx/med (mmHg)	Grad AE/VE máx/med (mmHg)	Observações ecocardiografia
ECO 1	-----	55	77	46/21	31/19	Trombo - 1,0x 0,8 cm em disco mitral

**1ºEvento (A):** Valores de INR realizados (INR6 a INR1) nos últimos 6 meses pré evento: 2,2 - 2,5 - 2,2 - 2,5. Tratamento proposto: Heparina não fracionada com melhora parcial; trombolítico com sucesso total.

**2ºEvento (B):** Valores de INR realizados ( INR6 a INR1) nos últimos 6 meses pré evento: 1,8 - 2,8 - 2,8 - 3,0 - 2,5 - 7,9. Tratamento proposto: Cirurgia. Limpeza de trombos em prótese mitral e AE. Nota: Presença de pannus em anel da prótese mitral.

**Quadro 4. Dados ecocardiográficos pré e pós intervenção cirúrgica e/ou trombolítica.**

**Trombose (Paciente 3)**

1º Evento ( A )	AE ( cm)	FE (% Teicholz)	PSAP (mmHg)	Grad VE/Ao máx/med (mmHg)	Grad AE/VE máx/med (mmHg)	Observações ecocardiografia
ECO 1	39	64	38	58/34	16/9	Imagem anel mitral 0,8 cm
ECO 2	-----	61	30	----/27	----/5	-----
2º Evento ( B )	-----	-----	65	----/25	----/20	Trombo mitral 1,0 cm

**1ºEvento (A):** Valores de INR (INR6 a INR1) realizados nos últimos 6 meses pré evento: 2,7 - 1,5 - 2,9 - 1,5.

Tratamento proposto: Heparina não fracionada (8 dias) seguido de trombolítico (rt-PA) com sucesso.

**2ºEvento (B):** Valores de INR (INR6 a INR1) realizados nos últimos 6 meses pré evento: 2,1 - 2,2 - 3,1 - 4,5 - 2,1 - 2,8.

Tratamento proposto: Cirúrgico com implante de prótese valvar mitral.

Nota: Presença de trombos + pannus em prótese.

**Quadro 5. Dados ecocardiográficos pré intervenção cirúrgica.**

**Trombose (Paciente 4)**

Evento	AE (cm)	FE (%Teicholz)	PSAP (mmHg)	Grad VE/Ao máx/med (mmHg)	Grad AE/VE máx/med (mmHg)	Observações ecocardiografia
ECO 1	43	68	-----	118/72	34/14	Ao – 1 disco imóvel M – Imagem em face atrial de anel de sutura.

Valores de INR (INR6 a INR1) realizados nos últimos 6 meses pré evento: 1,5. Neste caso o paciente apresentava apenas um valor ( na pré admissão ao

evento). Tratamento proposto: Cirúrgico, com implante de próteses mitroaórtica mecânicas. Nota: Paciente gestante 8 semanas, apresentando quadro de endocardite infecciosa associada; ocorreu abortamento fetal pós-operatório espontâneo.

#### **Quadro 6. Dados ecocardiográficos pré intervenção cirúrgica.**

##### **Trombose (Paciente 5)**

<b>Evento</b>	<b>AE (cm)</b>	<b>FE (%Teicholz)</b>	<b>Grad VE/Ao máx/med (mmHg)</b>	<b>Grad AE/VE (mmHg)</b>
<b>ECO 1</b>	32	70	120/90	-----

Valores de INR (INR6 a INR1) realizados nos últimos 6 meses pré evento: 3,1 - 2,1 - 1,8.

Tratamento proposto: Heparina de baixo peso molecular (HBPM) seguindo-se de implante de tubo valvado aórtico mecânico. Nota: Trombos entre os discos da prótese aórtica com pannus subvalvar. Paciente com histórico de graves complicações cirúrgicas em abordagem anterior (2014), com revascularização miocárdica associada ao implante protético aórtico na ocasião, evoluindo com sepse, trombose precoce da prótese valvar e amputação de membro superior esquerdo por isquemia. Em segunda intervenção ocorreu óbito no período transoperatório.

Dos dados de coleta em prontuário foram identificados 23 pacientes com episódio de sangramento, sendo 8 (1,7%) por sangramento grave, e 15 (3,5%) por sangramento maior. Dos pacientes em uso de amiodarona de maneira provisória ou permanente, quatro apresentaram sangramento tipo maior e nenhum grave; houve um paciente com episódio grave em uso de ácido acetilsalicílico. Ocorreram dois óbitos com sangramento grave, sendo um em nosso hospital por tamponamento cardíaco e outro transferido a hospital referendado por evento hemorrágico encefálico.

Dos sete eventos de trombose de prótese valvar detectados em cinco pacientes, ocorreu um óbito em pós-operatório imediato na retroca cirúrgica. No período de estudo, foram detectados mais quatro pacientes que apresentaram episódio de trombose de prótese mecânica, que não foram incluídos na presente análise devido a data de implante valvar ter sido anterior a do estudo.

## 7. DISCUSSÃO

Foram coletados dados no Instituto Nacional de Cardiologia (INC) de 473 pacientes que realizaram implante de próteses valvares mecânicas no período de janeiro de 2011 a dezembro 2017, com seguimento clínico dos mesmos até dezembro de 2019, com média de acompanhamento de 4,43 anos. A proporção entre os sexos foi semelhante, comparável a outros artigos nacionais mais recentes [62,63], mas diferente de estudo brasileiro de Brandão et al., publicado há 3 décadas, no estado de São Paulo, onde o gênero masculino correspondeu a 64,3% dos pacientes [39]. O perfil sócio- econômico de nossa amostra nos revelou nível sócio econômico baixo, em que 70,6% ganhavam até 3 salários mínimos e a grande maioria possuía até o ensino fundamental, completo ou incompleto. Os pacientes foram mais jovens que os descritos na literatura internacional [53,58,60], com média de idade foi de  $46,9 \pm 11,3$  anos, semelhante às médias de artigos brasileiros [62,63]. A maioria da população estudada era oriunda da cidade do Rio de Janeiro (46,4%), seguida da região metropolitana I que compreende a Baixada Fluminense (37,3%). A importância do local de moradia diz respeito a possível facilidade de acesso para um bom seguimento ambulatorial da anticoagulação dos pacientes.

A doença reumática foi prevalente na etiologia primária da valvopatia (57,7%), seguindo-se as degenerativas/calcíficas com 12,9% e aorta bicúspide 12,1%. A predominância da valvopatia reumática é semelhante a dados nacionais como em estudo no município de Salvador de 2012 e em artigo de Aquino Xavier et al, de uma grande coorte de pacientes operados para troca valvar no âmbito do SUS, que demonstram a prevalência da etiologia reumática como causa das cirurgias de próteses valvares em 60,3% e 53,7% respectivamente[62,63], contrastando com países desenvolvidos[1,2,6] . Esses dados vêm a confirmar a baixa condição social e econômica dos pacientes. Das próteses relatadas em prontuário verificamos 608 próteses mecânicas implantadas em 468 pacientes,

sendo 50,1% (234) na posição aórtica isolada, 30,1% (141) nas posições mitroaórtica e 9,8% (98) em posição mitral. A maioria dos pacientes encontrava-se em classe funcional (NYHA) I (323 pacientes-76,5%) e classe funcional II (85 pacientes-20,1%) após a troca valvar. Todos os parâmetros ecocardiográficos apontaram melhora hemodinâmica transprotética e da fração de ejeção ao compararmos os valores dos ecocardiogramas realizados pré alta hospitalar e o mais recente realizado, divididos por posição protética, excetuando-se o gradiente pressórico máximo entre o átrio esquerdo e ventrículo esquerdo (AE/VE máx.) nas posições mitral e mitroaórtica, e do gradiente pressórico médio entre ventrículo esquerdo e aorta (VE/Ao med.).

Dois tipos de próteses, a ATS e a St Jude, foram as marcas quase que exclusivas utilizadas no período, com prevalência da última. Não foi constatado diferenças significativas quanto a mortalidade em posição mitral, diferente da comparação em posição aórtica onde pacientes com prótese St. Jude tiveram melhor sobrevida ( $p = 0,031$ ). Bernet et al. em seu artigo do ano de 2007 na comparação entre as marcas ATS e St. Jude não verificaram diferenças estatísticas. Em nossa população a grande maioria das próteses implantadas nos dois primeiros anos de estudo, principalmente nos anos 2011, foram da marca ATS, portanto as de maior tempo de acompanhamento, de certa forma poderia influenciar tal diferença na mortalidade; também não temos o comparativo em relação a geração das próteses, e portanto conhecimento do material e *design* da ATS e St. Jude, podendo haver uma geração da marca de próteses mais nova do que a outra. A análise da posição das próteses implantadas e sobrevida desde as cirurgias em 2011 e acompanhamento até 2019, verificamos melhor sobrevida dos pacientes com implante na posição aórtica em comparação àqueles com dupla troca mitroaórtica ( $p 0,026$ ), o que corrobora outros estudos na literatura[58,59,61]. Não houve diferenças de sobrevida quando ao gênero e idade menor de 59 ou maior que 60 anos, contudo nossa população tem média de idade mais baixa, como já enfatizado. Na faixa etária acima de 60 anos, 46 pacientes (82,1%) situavam-se entre 61 a 65 anos, e somente 10 (17,1%) estavam acima de 65 anos. A ausência de uma diferença de idade significativa na faixa etária dita idosa, associado a um acompanhamento médio de 4,43 anos, pode explicar ter sido a taxa de sobrevida similar nesta população. Em relação ao gênero, estudo brasileiro apresentou taxa de

sobrevida estatisticamente superior ao sexo feminino no primeiro e quinto ano de seguimento[62], diferente de nossos resultados, que foi igualitário.

Houve 16,1% de óbitos por todas as causas, alguns destes tendo ocorrido fora de nossa instituição. Em estudo nacional de coletas de dados de vários hospitais do SUS (Sistema Único de Saúde), em seguimento máximo de 7 anos e médio de 2,8 anos, que incluiu tanto implante protético quanto reparo valvar cirúrgico, verificou-se taxa de mortalidade de 22,1% [63]. Tivemos 42 pacientes (8,9%) que morreram em até 3 meses após o implante cirúrgico, dos quais 35 pacientes (7,4%) com óbito no primeiro mês de cirurgia. Nesses três meses ocorreram: 14 óbitos em posição aórtica (mortalidade de 6%), 8 pacientes em posição mitral (mortalidade de 8,2%), e 20 em posição mitroaórtica (mortalidade de 14,2%). Por não obtermos todas as datas exatas da alta hospitalar, não poderíamos afirmar que todos os óbitos teriam sido durante o período intra hospitalar, mas em uma procura mais detalhada individual, houve nítida compreensão de que os três primeiros meses contiveram a quase totalidade da população em questão. Tominaga et al., em um acompanhamento por 10 anos em pacientes portadores da prótese mecânica tipo bifolheto Carbomedics em 2005 no Japão descreve no período de mortalidade precoce (hospitalar) uma taxa de 2,8%, sendo 1,2% para posição aórtica, 3,6% mitral e 3,8% mitroaórtica, demonstrando ser uma taxa de mortalidade inferior à nossa. Outro artigo , na década de 90, na Suíça, descreve a taxa de óbito hospitalar de 5,7% [59]. Já van Nooten et al. no seu artigo belga de 2012 descrevem uma mortalidade intra-hospitalar de 5,2%. Nesse artigo, a média de idade era maior que nossa população (57 anos), e 23% dos pacientes tinham tido retroca valvar protética, versus 61 re-trocas valvares (28,8%) do nosso trabalho; além disso, os óbitos do nosso estudo caracterizados acima ocorreram em 25 pacientes que eram portadores de disfunção protética, endocardite infecciosa ou associação concomitantes destas duas entidades, além de terem sido submetidos a cirurgias combinadas com revascularização miocárdica, que explicaria desta maneira a diferença na mortalidade sob o aspecto da gravidade de doença pré operatória. Ao compararmos com dados na literatura brasileira, tendo perfis da população semelhantes em vários aspectos, verificamos a prevalência de cirurgia em posição mitral , diferentemente de nós, em que houve predominância valvar aórtica, e no artigo de Salvador de 2012 houve 12% de mortalidade intra-hospitalar[62]. Em artigo também brasileiro de Aquino Xavier et al. de 2017 a mortalidade intra-hospitalar foi

de 7,6%[63], comparável a porcentagem de mortes em 1 mês após o implante de nossa população (7,3%), porém menor do que os três meses de óbitos após a cirurgia definida como período intra-hospitalar adotado em nosso estudo[63]. Em seguimento desde a cirurgia até o período dois anos, que contempla toda a amostra populacional de 2011 a 2017 (473 pacientes), ocorreram 58 óbitos (12,3% de todos os pacientes) divididos em 20 (8,5% de todos os pacientes) na posição aórtica, 12 (12,2% de todos os pacientes) mitral e 26 (18,4% de todos os pacientes) na posição mitroaórtica. Aqui houve uma taxa de sobrevida após a cirurgia de 87,7%, contra os 81,9% de Aquino Xavier et al. neste intervalo de tempo. Em um tempo de seguimento de 5 anos, que é aproximada com a média de tempo de implante protético (4,43 anos) é possível projetar uma taxa de óbito de 16,6%, com 14,2% na posição aórtica e 21,2% na mitroaórtica. Na posição mitral não foi possível a averiguação, por limitações de amostra desta população. Em artigo dos Estados Unidos de 2006 com uso da prótese Carbomedics, a sobrevida em acompanhamento de 5 anos pós implante valvar foi de 79% para posição aórtica e 64% para mitroaórtica[59]; aqui expressado de outra maneira, a taxa de sobrevida de nossos pacientes neste intervalo de tempo foi de 85,8% na posição aórtica e 79% na posição mitroaórtica, neste caso uma melhor sobrevida que o do trabalho norte americano. Igualmente em análise de sobrevida dos pacientes submetidos a cirurgia neste intervalo de tempo, houve 83,4% versus 74,5% dos pacientes do estudo brasileiro [63]. Vale comentar a limitação dessa avaliação de óbitos em 5 anos, uma vez que os implantes realizados em 2015, 2016 e 2017, assim como o número de amostra da posição mitral, não puderam ser computados.

A frequência global de eventos trombose de prótese mecânica foi 1,1%, e de 1,4% se considerarmos duas recidivas de trombozes ocorridas tardiamente ao primeiro evento trombótico. A nossa taxa anual de trombose foi de 1,06%. Estes dados vão ao encontro com a literatura internacional de taxa anual de 0,1 a 5,7% [6]; outros artigos apresentam trombose de prótese valvar obstrutiva em incidência anual de 0,3-1,3% por paciente[51]. Em uma projeção de incidência de trombose/100 pacientes-ano, levando-se em consideração a média de tempo de acompanhamento dos pacientes de 4,43 anos e seguimento por nove anos, a incidência de trombose da nossa população apresentou 0,24 por 100 pacientes-ano. A literatura nos fala em incidência global na ordem de 0,4 por 100 pacientes-ano[12], e outro artigo em 0,31 por 100 pacientes-ano[60], o que mostra que foi baixa a taxa deste evento em nosso

hospital. A média de tempo após implante valvar e primeiro evento de trombose foi de  $70,4 \pm 14,3$  meses. Já o estudo de acompanhamento de Montreal acusou o tempo médio de primeiro evento de  $39 \pm 42$  meses, demonstrando um tempo mais prolongado do aparecimento desta complicação em nosso estudo[50]. A baixa taxa de trombose, considerando o nível sócio econômico de nossa população, é um resultado positivo.

Há relatos de que em muitos casos a formação do trombo em pós operatório que se mantém não detectada. Em um estudo com 680 pacientes que se submeteram a um ecocardiograma transesofágico de rotina nove dias após o implante de próteses mecânicas em posição mitral identificaram trombos em 64 pacientes(9,4%)[6]. Geralmente nesses casos, o trombo é pequeno e não obstrutivo, com resolução à anticoagulação, muitas vezes só detectado com ecocardiografia transesofágica, e em 10% dos casos. Ainda de acordo com artigo, o primeiro ano pós operatório é marcado por 24% de incidência de trombose. Sobre os eventos de trombose em até 30 dias ou primeiro ano, ambos após alta hospitalar, nenhum caso é conhecido em nosso banco de dados. Quando observamos as orientações ministradas ao paciente quando de sua alta hospitalar, assim como o rigoroso cuidado nas avaliações do INR no intuito de mantê-lo dentro dos valores alvo preconizados para a sua prótese através de consultas seriadas nas primeiras semanas pós alta, compreendemos que o evento trombose neste período foi nulo.

O tabagismo, visto como estatisticamente significativo em associação com trombose de prótese em nosso estudo, foi identificado através de prontuário médico. Não havia descrição de carga tabágica. Pelo exposto, há o entendimento do tabagismo possa ser um fator de hipercoagulabilidade secundária, contribuinte no mecanismo pró-trombótico, como descrito na literatura[6].

Todos os pacientes foram diagnosticados como apresentando trombose de prótese mecânica por presunção clínica e utilização dos métodos complementares que o INC dispõe, sendo para nós o exame ecocardiográfico transtorácico e transesofágico o de maior valia. Na literatura a radioscopia concomitante é apresentada como um método auxiliar extremamente útil ao raciocínio e no direcionamento de diagnóstico e estratégias de tratamento, sendo considerado método de primeira linha para o diagnóstico[6,22], e em nossos casos, foi bastante

utilizada como exame complementar na ajuda diagnóstica ao ecocardiograma, conforme observações do prontuário médico. Na linha de imagens que melhoram a acuidade de diagnóstico das lesões valvares a ecocardiografia tridimensional (3D) vem se mostrando ferramenta importante, pois possui uma informação geométrica com maior resolução das patologias da válvula mitral do que o ETE(2D)[20]. Este método não esteve disponibilizado para a maioria dos pacientes, principalmente nos eventos de trombose mais antigos, e não dispomos da informação do número de pacientes submetidos ao ecocardiograma tridimensional. Ainda assim, o diagnóstico preciso de uma obstrução protética valvar continua sendo um desafio para o clínico, e propostas como a tomografia computadorizada de multidetecção(MDTC) podem trazer informações mais minuciosas[6,19], sendo para nós um método ainda indisponível.

A literatura de uma forma geral discute sobre qual valores de INR seriam mais adequadas, não havendo consenso em alguns aspectos [19]. Há estudos que referem valores de INR menores que o habitualmente preconizados, com bons resultados de proteção para o evento trombótico, e menor incidência de sangramentos [19,26], estes últimos, em verdade, são duas vezes mais frequentes que os fenômenos trombóticos[15]. Artigos de novas gerações de próteses demonstraram a efetividade de valores mais baixos de INR em próteses valvares em posição aórtica, na faixa de 1,5-2,0, e que associado a baixa dose de aspirina, resultou em menor risco de sangramento do que os valores habituais de 2,0-3,0, sem um significativo aumento nos eventos tromboembólicos, os quais foram mais comuns quando os valores de INR eram  $<1,5$ , e diminuição de 62% de redução de sangramentos em comparativo com o grupo controle[21]. Contudo, na prática do SUS, não temos acesso a essas próteses de novas gerações. As diretrizes definem valores de INR alvo, tanto do ponto de vista de efeito protetor anti trombótico como também o fator sangramentos, englobando as próteses mecânicas em posição mitral ou aórtica, em valores adequados de INR entre 2,0 e 3,5[13,39]. Nossos pacientes, além de apresentarem uma baixa frequência de aferição do valor da anticoagulação, apresentaram valor de INR alvo referido acima em apenas 40,6% das vezes no período em que os estudamos. Há varias descrições de artigos, inclusive em países desenvolvidos, que relatam o grande desafio que é manter o controle alvo de anticoagulação[19,23]. Fazendo uma comparação da variabilidade dos valores do

INR nos seis últimos meses mais recentes nos pacientes que não fizeram trombose de prótese com os valores de pacientes antes do episódio de trombose, não houve diferenças estatisticamente significantes ( $p= 0,392$ ). Tampouco o estudo da variabilidade do INR não apresentou diferenças estatísticas entre as posições protéticas. Somente quando comparamos todos os pacientes que fizeram trombose com aqueles que não fizeram é que detectamos diferença quanto ao último INR aferido. Embora esperássemos mais diferenças nessas comparações, possivelmente pelo pequeno número de eventos da amostra isso não foi possível.

A presença de *pannus* associado ao trombo foi de presença estatisticamente significativa em conformidade com a literatura [19]. Vários estudos sugerem que a trombose ocorre em conjunto com outras causas de disfunção de prótese valvar, como é o caso do crescimento do *pannus*, ocasionada por uma exagerada reação biológica à presença do corpo estranho implantado, caracterizada por proliferação fibroblástica e deposição em matriz extracelular sobre os folhetos protéticos. A presença de *pannus* é um fator pró-trombótico [6,9].

Com relação ao tratamento e desfechos dos pacientes com trombose de prótese, ressaltamos que dos cinco pacientes e sete episódios, três pacientes utilizaram tratamento medicamentoso, ambos com uso de heparina não fracionada (HNF) seguindo-se a terapia trombolítica. Há publicações que dissertam sobre a efetividade da heparina não fracionada, havendo consenso para seu uso somente em trombos não obstrutivos e pequenos (<5mm) no lado esquerdo do coração, ainda assim com efetividade reduzida, havendo recorrência da trombose em 17%[12,35]. Já em trombos obstrutivos comenta-se a inefetividade da heparina em alguns artigos[36]. No caso de nossos pacientes, todos se submeteram a terapia trombolítica com sucesso, subsequente à heparina não fracionada, que não foi efetiva. Quatro dos pacientes tinham etiologia reumática, e um doença congênita, todos com lesões valvares primárias e de primeira troca valvar. Houve recorrência de trombose valvar em dois dos pacientes, em intervalo de tempo de sete meses e dois anos respectivamente, sendo os pacientes então submetidos ao tratamento cirúrgico definitivo ao segundo evento. Há a descrição de recorrência de trombose protética de 24%[19]. A nossa amostra diminuta não permite uma comparação precisa com dados da literatura. Os dois pacientes com o segundo episódio de trombose foram encaminhados a tratamento cirúrgico e um deles foi a óbito. O

trombolítico utilizado em nosso hospital foi a alteplase, tendo promovido sucesso no desfecho melhora hemodinâmica do processo trombótico nos três casos utilizados, todavia com recorrência da trombose em dois destes. Sem dúvida, os relatos de literatura nos reforçam a idéia de que a terapia trombolítica cada vez mais vem se consolidando no tratamento da trombose valvar protética. Gupta et al. disserta sobre a eficácia e segurança ao uso da estreptoquinase em infusão lenta em trombozes do lado esquerdo do coração, assim como os estudos TROIA e o PROMETEE[33], ambos utilizando baixas doses em infusão lenta e ultralenta de rT-PA respectivamente, guardada as limitações da apresentação clínica e hemodinâmica. 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 variando de 6 a 69% (média de 12%) nestas circunstâncias[32]. Dois de nossos pacientes submeteram-se ao procedimento cirúrgico, sendo em um deles evidenciada endocardite infecciosa associada ao quadro. Em análise dos desfechos ao exame ecocardiográfico pré e pós implante valvar protético, houve melhora hemodinâmica observada através da melhora da função ventricular esquerda, diminuição dos gradientes transvalvares, bem como subjetivos através da percepção da classe funcional pelo paciente.

Com relação a eventos de sangramento, estes ocorreram no total de 23 episódios (5,2%), sendo quinze maior (3,2%), e nove graves (1,7%). Todos necessitaram internação hospitalar, tratamento e acompanhamento específico. Dos pacientes que utilizavam amiodarona, medicação que interage de modo importante com a varfarina, não houve a associação com sangramento do tipo grave. Ocorreram dois óbitos por sangramento grave sendo um em nosso hospital por tamponamento cardíaco e o segundo transferido a hospital de referencia por episódio de hemorragia intracraniana. Há estudo brasileiro de acompanhamento em 40,6 meses em pacientes que implantaram prótese valvar mecânica, observando incidência de sangramento de 0,95% pacientes/ano[26]. Outro trabalho comenta que paciente sob uso de varfarina com INR na faixa de 2,5-4,5, a possibilidade de sangramento é de 3% por paciente-ano[23]. Ocorreu 4,4% de acidente vascular cerebral (AVC). A literatura relata 0,9 – 3,6% pacientes/ano[23]. Não foi possível precisar a data dos episódios de ambos quadros patológicos, sangramento e AVC, e desta forma confrontar adequadamente com os dados de literatura.

Os desafios na tentativa de melhorar os cuidados assistenciais a pacientes portadores de próteses mecânicas fazem parte de nosso cotidiano, tais como diminuir os deslocamentos do paciente para consulta ambulatorial (que envolve tempo e custos), a descentralização do atendimento desafogando os nossos ambulatórios, contribuindo com maiores intervalos para o retorno às consultas. O nosso estudo nos leva a conhecer melhor o perfil do nosso paciente, conseqüentemente entendendo melhor as dificuldades de seu manejo e possivelmente melhorando a qualidade de seu atendimento.

## 8. CONCLUSÃO

Nossa população é jovem e tem histórico de trocas valvares cirúrgicas em uma ou duas instâncias anteriores por serem, em maior parte, portadores de valvopatia reumática como etiologia prevalente da doença valvar.

No comparativo entre os tipos protéticos, a marca St. Jude teve melhor curva de sobrevida estatística à marca ATS na posição aórtica, mas não na posição mitral. Em análise de sobrevida entre as posições aórtica, mitral e mitroaórtica, houve maior sobrevida, com significância estatística, para a posição aórtica com relação à posição mitroaórtica.

A mortalidade dos pacientes com implante de prótese mecânica, em um seguimento médio de 4,43 anos foi de 16,1%, menor que os 22,1% de artigo multicêntrico nacional que teve média de 2,8 anos de seguimento. A mortalidade intra-hospitalar (até 3 meses) apresentou 42 pacientes (8,9%), em incidência maior que a descrição de literatura internacional; e na faixa de 7,4 a 12% de dois artigos nacionais.

A incidência de trombose valvar protética foi de 1,1% (0,24/100 pacientes-ano), em conformidade com a literatura mundial, e foram eventos que ocorreram mais de 1000 dias após o implante.

Apesar dos pacientes encontrarem-se dentro de valores de INR alvo (entre 2,0-3,5) em apenas 40,6% das vezes, não foram encontradas variabilidade com significância estatística em valores de INR entre pacientes que evoluíram com

trombose de prótese com os que não evoluíram, nem nos valores individualizados por tipo de prótese nos últimos 6 meses anteriores ao evento ou ao momento de coleta dos dados.

O tabagismo foi estatisticamente associado a trombose de prótese valvar mecânica, o que tem plausibilidade biológica, porém o número pequeno de eventos e a correta quantificação de tabagismo pode não conferir valor real a essa associação. A presença de *pannus* em associação com o evento trombose foi estatisticamente significativa.

A frequência de acidentes vasculares cerebrais (AVC) após o implante protético foi de 4,4%. A frequência total de eventos de sangramento, maiores e menores, foi de 5,2%.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:162-72.
2. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 97(5 supl. 1): 1-67
3. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: World Health Organization. Geneva, 2001 OCT29- Nov1. Geneva:WHO;2004.
4. Pibarot P, Dumesnil Jg. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation.* 2009 Feb 24;119(7):1034-48.
5. Sun JC, Davidson MJ, Lamy A, Eikelboom JW. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet* 2009; 374:565-76.
6. Dangas G, Weitz JI, Giustino G, Makkar R, Mehran R. Prosthetic Heart Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(24):2670-89.
7. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013 Sep 26;369(13):1206-14.
8. Kiyose AT, Suzumura EA, Laranjeira L, Buehler AM, Santo JAE, Berwanger O et al. Comparison of Biological and Mechanical Prostheses for Heart Valve Surgery: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Arq Bras Cardiol* 2019 Mar;112(3):292-301.
9. 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: 980-9.

10. 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 Apr 9;73(13):1707-1718.
11. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994; 89:635–41.
12. Lim WY, Lloyd G, Bhattacharyya S. Mechanical and surgical bioprosthetic valve thrombosis. *Heart* 2017;103(24):1934-41.
13. Horstkotte D, Burckardt D. Prosthetic valve thrombosis. *J Heart Valve Dis* 1995; 4:141–53.
14. Lin SS, Tiong IY, Asher CR, Murphy MT, Thomas JD, Griffin BP. Prediction of thrombus-related mechanical prosthetic valve dysfunction using transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol*. 2000 Nov 15;86(10):1097-101.
15. Bouganim T1, Shapira Y, Sagie A, Vaturi M, Battler A, Kornowski R et al. Platelet reactivity in patients with a history of obstructive prosthetic valve thrombosis. *Am J Cardiol* 2009;103(12):1760-3.
16. Astarçioğlu MA, Kalçık M, Yesin M, Gürsoy MO, Şen T, Karakoyun S et al. AB0 blood types: impact on development of prosthetic mechanical valve thrombosis. *Anatol J Cardiol* 2016 Nov;16(11):820-823.
17. Sr K, G B, Jain S, Moorthy N, Manjunath SC, Christopher R. Prosthetic valve thrombosis-association of genetic polymorphisms of VKORC1, CYP2C9 and CYP4F2 genes. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb;98(6):e14365.
18. Ozkan M, Gürsoy OM, Astarçioğlu MA, Gündüz S, Cakal B, Karakoyun S et al. Real-time three-dimensional transesophageal echocardiography in the assessment of mechanical prosthetic mitral valve ring thrombosis. *Am J Cardiol* 2013 Oct 1;112(7):977-83.

19. Aladmawi MA, Pragliola C, Vríz O, Galzerano D. Use of multidetector-row computed tomography scan to detect pannus formation in prosthetic mechanical aortic valves. *J Thorac Dis* 2017 Apr;9(Suppl 4): S 343-S348.
20. Tanis W, Habets J, van den Brink RB, Symersky P, Budde RP, Chamuleau SA. Differentiation of thrombus from pannus as the cause of acquired mechanical prosthetic heart valve obstruction by non-invasive imaging: a review of the literature.
21. Puskas J, Gerdisch M, Nichols D, Quinn R, Anderson C, Rhenman B et al. Reduced anticoagulation after mechanical aortic valve replacement: interim results from the prospective randomized on-X valve anticoagulation clinical trial randomized Food and Drug Administration investigational device exemption trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Apr;147(4):1202-1210.
22. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin III JP, Fleisher LA 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; 6: e57-85.
23. Koertke H, Zittermann A, Wagner O et al. Telemedicine-guided, very low-dose international normalized ratio self-control in patients with mechanical heart valve implants. *Eur Heart J.* 2015 Jun 1;36(21):1297-305.
24. Le Torneau T, Lim V, Inamo J, Miller FA, Mahoney DW, Schaff HV et al. Achieve anticoagulation vs prosthesis selection for mechanical mitral valve replacement: a population-based outcome study. *Chest* 2009; 136:1503-13.
25. Lima MS, Vieira ML. Mechanical prosthetic valve thrombosis. *Arq Bras Cardiol* 2009 Sep;93(3):e57.
26. Otto ME, Atik FA, Moreira MDN, Ribeiro LCM, Mello BCR, Lima JGE et al. Determinants of Aortic Prosthesis Mismatch in a Brazilian Public Health System Hospital: Big Patients or Small Prosthesis? *Arq Bras Cardiol* 2020 Jan;114(1):12-22.
27. Çınar T, Hayıroğlu MI, Tanık VO, Aruğaslan E, Keskin M, Uluganyan M et al. The predictive value of the CHA2DS2-VASc score in patients with mechanical mitral thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2018 May;45(4):571-577.

28. Poli D, Antonucci E, Pengo V, Secer S; Christ of Huth, Sciangula A et al. Mechanical prosthetic heart valves: Quality of anticoagulation and thromboembolic risk. The observational multicenter PLECTRUM study. *Int J Cardiol.* 2018 Sep 15; 267:68-73.
29. Güner A, Bayam E, Kalkan S, Gündüz S, Özkan M. Is the use of low molecular weight heparin a rational choice during pregnancy in patients with a mechanical heart valve: A report of three cases. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2019 Jan;47(1):63-68.
30. Hassouna A, Allam H. Limited dose warfarin throughout pregnancy in patients with mechanical heart valve prosthesis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014 Jun;18(6):797-806.
31. Rondaut R, Serri K, Lafitte S. Thrombosis of prosthetic heart valves: diagnosis and therapeutic considerations. *Heart* 2007 Jan;93(1):137-42.
32. 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 Jun;34(21):1557-66.
33. Özkan M, Gündüz S, Gürsoy OM, Karakoyun S, Astarçioğlu 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 Aug;170(2):409-18.
34. Kathirvel D, Justin Paul G, Prathap Kumar G, Palanisamy G, Gnanavelu G, Ravishankar G. Tenecteplase versus streptokinase thrombolytic therapy in patients with mitral prosthetic valve thrombosis. *Indian Heart J* 2018;70(4):506-510.
35. Leiria TL, Lopes RD, Williams JB, Katz JN, Kalil RAK, Alexander JH. Antithrombotic therapies in pacientes with prosthetic heart valves: guidelines translated for de clinician. *J Thromb Trombolysis* 2011; 31:514-22.
36. Caceres-Loriga FM. Heparin in the treatment of prosthetic valve thrombosis. *Heart Lung Circ.* 2015 Apr;24(4):423.

37. Isherwood M, Serra M, Safirstein J, Shah N, Rosenthal M. Low-Dose Alteplase Infusion for the Treatment of Mechanical Aortic Valve Thrombosis: A Spotlight on the Importance of Medication Adherence. *J Cardiovasc Nurs* 2016 May-Jun;31(3):262-6.
38. Florez S, Di Stefano S, Carrascal Y, Bustamante J, Fulquet E, Echevarria JR et al. Troca de Valva com a Prótese Valvar modelo Omnicarbon: seguimento clínico de 10 anos. *Arq Bras Cardiol* 2005;84(5):371-5.
39. 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):50-55.
40. Gupta D, Kothari SS, Bahl VK, Goswami KC, Talwar KK, Manchanda SC et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis: short- and long-term results. *Am Heart J* 2000 Dec;140(6):906-16.
41. Tan CSY, Fong AYY, Jong YH, Ong TK. INR Control of Patients with Mechanical Heart Valve on Long-Term Warfarin Therapy. *Glob Heart*. 2018 Dec;13(4):241-244.
42. 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 Oct;23(10): e207-9.
43. Dalrymple-Hay MJ, Leung Y, Ohri SK, Haw MP, Ross JK, Livesey SA et al. Tricuspid valve replacement: bioprostheses are preferable. *J Heart Valve Dis*. 1999 Nov;8(6):644-8.
44. Pourafkari L, Nader ND. Commentary on the association of blood group antigens with post-implant thrombosis of mechanical heart valves. *Anatol J Cardiol* 2016 Nov;16(11):824.
45. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, et al. Acute Rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jan 14; 2:15084

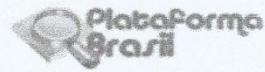
46. Laplace G1, Lafitte S, Labèque JN, Perron JM, Baudet E, Deville C et al. Clinical significance of early thrombosis after prosthetic mitral valve replacement: a postoperative monocentric study of 680 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 7;43(7):1283-90.
47. Yay K, Boysan E, Irtem A, Cetin E, Altinay L, Tutun U et al. Treatment of mechanical aortic valve thrombosis: fibrinolytic treatment versus surgical intervention: result of eight cases. *Innovations (Phila)* 2010 Nov;5(6):439-43.
48. Ikram S, Pant S, Hussain Z, Brown L. Fluoroscopy-guided thrombolysis of mechanical mitral valve thrombosis in a young female with antiphospholipid antibody syndrome. *BMJ Case Rep* 2015 May 7;2015. pii: bcr2015210146.
49. Kandzari DE, Carlson H, Gott JP, Kaul P, Brown WM. Balloon "Valvuloplasty" for Mechanical Valve Dysfunction. *JACC Cardiovasc Interv* 2017 Mar 13;10(5): e47-e49.
50. Dürrleman N, Pellerin M, Bouchard D, Hébert Y, Cartier R, Perrault LP et al. Prosthetic valve thrombosis: twenty-year experience at the Montreal Heart Institute. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004 May;127(5):1388-92.
51. Desai S, Kavinsky C. Localized left atrial administration of tPA for the treatment of mechanical mitral valve thrombosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008 Aug 1;72(2):151-5.
52. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M et al. Mechanical or biological prosthesis for aortic-valve and mitral-valve replacement. *NEJM*. 2017;377: 1847-57.
53. 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: 1152-8.
54. Glaser N., Jackson V, Holzmann MJ, Aortic valve replacement with mechanical vs biological prostheses in patients under 50-69 years. *Eur Heart J*. 2016; 377:2658-67.

55. Kaneko T, Cohn LH, Aranki SF. Tissue valve is the preferred option for patients aged 60 and older. *Circulation* 2013 Sep 17;128(12):1365-71.
56. Kytö V, Sipilä J, Ahtela E, Rautava P, Gunn J. Mechanical Versus Biologic Prostheses for Surgical Aortic Valve Replacement in Patients Aged 50 to 70. 2019 Nov 28.
56. Kurisu K, Ochiai Y, Tomita Y, Masuda M, Morita S, Yasui H. A 10-year experience with the Carbomedics cardiac prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2005 Mar;79(3):784-9.
57. Fiedler AG, Surgical Treatment of Valvular Heart Disease: Overview of Mechanical and Tissue Prostheses, Advantages, Disadvantages, and Implications for Clinical Use. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018 Feb 5;20(1):7.
58. Keil AS, Bernet F, Zerkowski HR. Eleven-year single-center experience with the ATS Open Pivot Bileaflet heart valve. *Ann Thorac Surg.* 2006 Sep;82(3):847-52.
59. Mody S, Grunkemeier GL, Ahmad A. Eleven-year single-center experience with the ATS Open Pivot Bileaflet heart valve. *Ann Thorac Surg.* 2006 Sep;82(3):847-52.
60. Caes F, François K, Van Belleghem Y, Bové T, Vandenplas G, et. al. Twenty years' single-center experience with mechanical heart valves: a critical review of anticoagulation policy. *J Heart Valve Dis.* 2012 Jan;21(1):88-98.
61. 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 Mar;16(2):151-8.
62. Ribeiro GS, Tartof SY, Oliveira DWS, Guedes ACS, Mitermayer-Reis, 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.
63. Aquino Xavier RM, Azevedo VMP, Godoy PH, Migowski A, Pinho Ribeiro AL, 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.

64. Casalino R, Tarasoutchi F, Spina G, Katz M, Bacelar A, Sampaio R et al. EuroSCORE models in a cohort of patients with valvular heart disease and a high prevalence of rheumatic fever submitted to surgical procedures. PLoS One, 2015. 10(2): p. e0118357.



INSTITUTO NACIONAL DE  
CARDIOLOGIA - INC



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Trombose de próteses valvares mecânicas: Incidência e fatores associados

**Pesquisador:** FABIO TAGLIARI

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 87442918.3.0000.5272

**Instituição Proponente:** Instituto Nacional de Cardiologia - INC

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.793.851

#### Apresentação do Projeto:

Serão estudados retrospectivamente todos os pacientes que implantaram prótese mecânica valvar no Instituto Nacional de Cardiologia do Rio de Janeiro, de julho de 2007 a julho de 2017, observando casos de trombose protética confirmada, e observando o perfil multivariável do paciente.

#### Metodologia Proposta:

Estudo retrospectivo, caso-controle

**Crítérios de Inclusão:** Serão incluídos todos os pacientes portadores de próteses valvares mecânicas com diagnóstico definitivo de trombose protética com critérios de imagem e melhora do padrão hemodinâmico após terapêutica específica, ou confirmação pós cirurgia de troca valvar como grupo de casos; e como controles todos aqueles que tiveram colocação de prótese valvar mecânica no Instituto Nacional de Cardiologia do

estado do Rio de Janeiro(INC) e não evoluíram com trombose de prótese.

**Crítérios de Exclusão:** Pacientes cuja prótese valvar mecânica não tenha sido implantada no INC. menores

**Endereço:** Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

**Bairro:** Laranjeiras

**CEP:** 22.240-006

**UF:** RJ

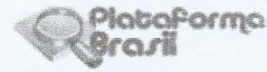
**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3037-2307

**E-mail:** cepinclaranjeiras@gmail.com



INSTITUTO NACIONAL DE  
CARDIOLOGIA - INC



Continuação do Parecer: 2.793.851

de 18 anos, grávidas, pacientes sem seguimento após 1 ano de implante valvar com os quais não se conseguiu contato.

Perfil do paciente: sexo, idade e condição socioeconômica, comorbidades, uso de medicações, motivo original da troca valvar. Avaliação do nível de anticoagulação pelo valor do tempo de ativação da protrombina(TAP), através do INR adquiridos de forma seriada nos últimos 6 meses a partir do diagnóstico de trombose, relativo ao índice preconizado.

Posição da válvula implantada: mitral, aórtica ou mitro-aórtica; marca do fabricante, tamanho da prótese, presença de mismatch. Presença de disfunção ou não do ventrículo esquerdo, avaliada pela fração de ejeção por ecocardiograma realizado nos últimos 6 a 12 meses, pressão sistólica de artéria pulmonar e classe funcional segundo a New York Heart Association. Presença de fibrilação atrial, seu tipo e duração, tamanho do átrio esquerdo e/ou remora em átrio esquerdo avaliados ecocardiograficamente. Será coletado através de banco de dados do hospital e possível contato com paciente quando for necessário.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Identificar a incidência de trombose de próteses valvares mecânica.

Objetivo Secundário:

Traçar o perfil do paciente portador desta disfunção protética e os fatores associados a este desfecho

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Mínimo, provável inclusão de algum dado pessoal do paciente, ou falta de dados para incluir no estudo

Benefícios:

Traçar a incidência de trombose protética valvar mecânica em nosso meio, e comparar aos estudos internacionais

**Endereço:** Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

**Bairro:** Laranjeiras

**CEP:** 22.240-006

**UF:** RJ

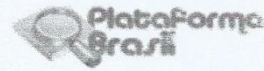
**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)3037-2307

**E-mail:** cepinclaranjeiras@gmail.com



INSTITUTO NACIONAL DE  
CARDIOLOGIA - INC



Continuação do Parecer: 2.793.851

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa relevante pois possibilita através dos dados fornecer subsídios para prevenção de trombose em prótese metálica.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Termos obrigatórios presentes

**Recomendações:**

Seja publicado após o término do estudo

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Pendência atendida.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Conforme Resolução CNS/MS 466/12 Capítulo XI Item 2.d cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar os relatórios parciais e final ao Comitê de Ética em que foi submetido o projeto.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1064232.pdf	01/08/2018 09:19:02		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Report_039433.pdf	11/04/2018 12:00:46	FABIO TAGLIARI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Trombose_protese_mecanica.docx	11/04/2018 11:58:20	FABIO TAGLIARI	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoplataformabrasil.docx	01/03/2018 15:38:17	FABIO TAGLIARI	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



INSTITUTO NACIONAL DE  
CARDIOLOGIA - INC



Continuação do Parecer: 2.793.851

RIO DE JANEIRO, 01 de Agosto de 2018

---

**Assinado por:**  
**Yolanda Maria Cyranka**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar  
**Bairro:** Laranjeiras **CEP:** 22.240-008  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)3037-2307 **E-mail:** cepinclaranjeiras@gmail.com

## POP ANTICOAGULAÇÃO

### ■ COMO DEVO AGIR EM RELAÇÃO AOS OUTROS REMÉDIOS?

Várias medicações interferem na ação do anticoagulante. Sempre que seu médico suspender, alterar a dose ou prescrever um novo medicamento, você deverá comparecer e informar ao Ambulatório de Anticoagulação, a fim de que o mesmo tome as providências necessárias.

### ■ QUAIS ALIMENTOS INTERFEREM?

Alguns alimentos como folhas verdes, azeite e fígado, tem ação contrária ao anticoagulante, porém não impede que você os inclua em sua alimentação, desde que seja de uma maneira regular.

### ■ O QUE FAZER CASO EU ESQUEÇA DE TOMAR A MEDICAÇÃO?

Mantenha as dosagens prescritas, NÃO INGERINDO dose adicional devido ao esquecimento.

### ■ COMO DEVO PROCEDER QUANDO NECESSITAR TRATAMENTO DENTÁRIO?

Avisar ao dentista que usa anticoagulante. Ele irá avaliar sobre a suspensão ou não da medicação.

### ORIENTAÇÃO DIETÉTICA DURANTE O TRATAMENTO COM ANTICOAGULANTE ORAL

#### ✓ Comer em dias fixos (2 ou 3 dias na semana) e sempre na mesma quantidade os alimentos listados a seguir:

- Acelga, agrião, alface, almeirão, aspargos, beralha, brócolis, caruru, chicória, couve, couve de Bruxelas, couve flor, endívia, ervilha fresca, espinafre, mostarda verde, repolho e rúcula.

#### ✓ Retirar da alimentação:

- Fígado de boi, de frango e de porco.
- Frituras e preparações gordurosas, maionese.
- Alimentos conservados em óleo e molhos industrializados.
- Chá verdes, preto e demais infusões de folhas e ervas.
- Suco verde, pepino com casca, kiwi, maçã verde, algas marinhas.

#### ✓ Consumir com moderação:

- Abacate, pimentas vermelhas, chia e linhaça.
- Temperos verdes: salsa, cebolinha, coentro, hortelã, louro.
- Leguminosas: ervilha seca, grão de bico, lentilha, soja.

### Recomendações

- Não consumir bebidas alcoólicas.
- Cozinhar com pouco óleo de milho ou de girassol e usar pouco azeite extra virgem em preparações frias e saladas (acidez < 0,5%)
- Suplementos nutricionais e vitamínicos, só com orientação do médico ou nutricionista.
- Permitido o consumo de chá de erva-doce e frutas.

**O SUCESSO DO TRATAMENTO TAMBÉM DEPENDE DE SUA ALIMENTAÇÃO. SIGA AS RECOMENDAÇÕES ACIMA.**



**AMBULATÓRIO de ANTICOAGULAÇÃO**

Nome:	
Prontuário:	Data Nasc:
Sexo:	Peso:
Médico Resp:	Clínica:
Tempo de Anticoagulação:	<input type="checkbox"/> Indefinido <input type="checkbox"/> Suspensão ant.
INR ALVO:	

PACIENTE DE ORIGEM CIRÚRGICA	
Prólise 1:	
Tipo:	No:
Prólise 2:	
Tipo:	No:
Fibrilação Atrial:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Outros:	

PACIENTE DE ORIGEM CLÍNICA	
Fibrilação Atrial:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
Diagnóstico 2:	
Diagnóstico 3:	

Em caso de dúvidas ou maiores informações, entrar em contato

**AMBULATÓRIO DE ANTICOAGULAÇÃO**

(2a. a 6a. FEIRA das 7:30 ÀS 16:00)

Rua das Laranjeiras, 374 - Laranjeiras  
Rio de Janeiro - RJ - BRASIL  
Tel: 55 21 3037-2213  
www.inc.saude.gov.br

## **ANEXO 2 - PROTOCOLO DO INR (ALVO TERAPÊUTICO)**

1. Iniciar o tratamento com anticoagulante oral após a realização dos exames a seguir: TAP/INR, PTTa, contagem de plaquetas e hepatograma;
2. Iniciar o tratamento com uma dose de 2,5 a 5,0 mg/dia de warfarina sódica para pacientes adultos. Crianças e adolescentes com menos de 50 kg deverão receber uma dose inicial de 0,09 mg/kg/dia do medicamento;
3. Realizar o 1º exame de controle do INR entre o 5º e 7º dia após o início do uso do medicamento;
4. Realizar controle clínico-laboratorial a cada 2 semanas no primeiro mês de tratamento e a cada 4-7 semanas nos meses subsequentes, caso o INR alvo terapêutico tenha sido alcançado, em função da patologia de base do paciente;
5. Orientar o paciente a procurar o Ambulatório de Anticoagulação do INC, fora da consulta agendada, caso apresente sinais e/ou sintomas de sangramento anormal ou trombose, sem alterar a dose prescrita ou suspender a medicação por conta própria;
6. Realizar os ajustes da dosagem do warfarin caso o INR - alvo terapêutico não tenha sido alcançado, em conformidade com o Anexo 3;
7. Verificar, nesta situação, a existência de fatores contribuintes para flutuação do INR encontrado, avaliando a necessidade de alteração da dose prescrita:
  - 7.1 Alteração da dieta;
  - 7.2 Nova associação medicamentosa e alteração de dose dos medicamentos associados;
  - 7.3 Uso de álcool
  - 7.4 Doenças associadas: insuficiência cardíaca congestiva, doença hepática, doença gastrointestinal, distúrbios tireoidianos, viroses respiratórias e intestinais (principalmente em crianças);
  - 7.5 **USO IRREGULAR OU INDEVIDO DA MEDICAÇÃO**
8. **INR - Alvo Terapêutico**

<b>Patologia</b>	<b>Tempo de anticoagulação</b>	<b>INR alvo terapêutico</b>
Síndrome de Anticorpo Anti-Fosfolípido (SAAF)	Contínuo	<b>3 - 4</b>
Prótese Biológica	3 meses	<b>2 - 3</b>
Prótese Mecânica Aórtica	Contínuo	<b>2,5 - 3,0</b>
Prótese Mecânica Mitral	Contínuo	<b>3,0 - 3,5</b>
Dupla Prótese Mecânica	Contínuo	<b>3,0 - 3,5</b>
Fibrilação Atrial / Flutter Atrial	Contínuo	<b>2 - 3</b>
Trombose Venosa Profunda	6 a 12 meses	<b>2 - 3</b>
Embolia Pulmonar	6 a 12 meses	<b>2 - 3</b>
Grande Aurícula Esquerda	Contínuo	<b>2 - 3</b>
Cardiomiopatia Dilatada	Avaliar clinicamente	<b>2 - 3</b>
Trombo de VE	Avaliar clinicamente	<b>2 - 3</b>
Próteses Vasculares	Contínuo	<b>2 - 3</b>

### ANEXO 3 - PROTOCOLO DE AJUSTE DE DOSE DE WARFARIN

#### 1. INR ABAIXO DO ALVO TERAPÊUTICO (abaixo de 10% do limite inferior do INR alvo terapêutico):

1.1 Investigar sinais e sintomas clínicos de eventos tromboembólicos (AVC, TEP, TVP, etc). Caso suspeita de evento tromboembólico, encaminhar o paciente para atendimento imediato na UD do INC, onde serão requisitados os exames de imagens pertinentes.

Caso ausentes, investigar causas de falha terapêutica, conforme Anexo 2;

1.2 Avaliar aumento da dose total semanal do warfarin em 10 – 20%;

1.3 Agendar retorno para reavaliação em 8 -15 dias;

1.4 Aumentar mais 10% da dose total semanal, caso após a reavaliação, o INR ainda estiver abaixo do alvo terapêutico, com controle a cada 8 -15 dias, até atingir o INR alvo, corrigindo sempre de acordo com esse esquema;

1.5 Manter a dose prescrita caso tenha alcançado o INR alvo, e marcar nova avaliação em 04 semanas.

#### 2. INR ACIMA DO INR ALVO TERAPÊUTICO CURSANDO SEM SANGRAMENTOS MAIORES (hemorragia digestiva, hematúria maciça, hemorragia pulmonar, hemorragia cerebral, epistaxe volumosa, hemartrose). Considerar como sangramentos menores os seguintes eventos: epistaxe discreta, gengivorragia, equimoses, hematomas, escarro hemoptóico, hipermenorréia. Estes achados deverão ser correlacionados com os dados clínico-hematológicos do paciente, a fim de caracterizá-los adequadamente.

2.1 Avaliar a presença de sangramentos, lembrando que as complicações hemorrágicas não costumam ocorrer com INR abaixo de 5,0;

2.2 Avaliar as condições **de risco acrescido** para sangramentos em presença de INR acima do alvo desejado, ao traçar conduta terapêutica:

- Paciente com mais de 70 anos
- Sexo feminino
- Uso concomitante de várias medicações, incluindo os antiagregantes plaquetários
- Insuficiência Renal
- Insuficiência Cardíaca Congestiva

- Doença Hepática
- História prévia de hemorragias graves

### **3. INR ATÉ 5,0 SEM RISCO ACRESCIDO DE SANGRAMENTO OU SANGRAMENTOS MENORES**

- 3.1** Reduzir a dose total semanal em 10% nos pacientes com INR até 3,9;
- 3.2** Suspender o anticoagulante por 1 dia e reduzir a dose total de warfarin em 10 - 20% nos pacientes com INR entre 4 – 5;
- 3.3** Retornar em 8 -15 dias para controle;
- 3.4** Manter esta dosagem e marcar consulta em 2 semanas caso tenha alcançado o INR alvo;
- 3.5** Reduzir a dose total semanal em 10%, se persistir com o INR acima do limite superior desejado, retornando semanalmente para controle clínico-laboratorial até atingir o INR alvo terapêutico.

### **4. INR ATÉ 5,0 COM RISCO ACRESCIDO DE SANGRAMENTO OU SANGRAMENTOS MENORES**

- 4.1** Administrar 1 mg de Vitamina K por via oral, sabendo-se que a ampola de 1 ml contém 10 mg (aspirar 0,1 ml com seringa de insulina e administrar com água);
- 4.2** Suspender o anticoagulante;
- 4.3** Repetir o INR em 24 horas, o qual deverá estar dentro de níveis terapêuticos;
- 4.4** Seguir, então, conduta descrita acima em item 2.1;
- 4.5** suspender o anticoagulante por 1 dia e reiniciar conforme o item 2.1 caso o paciente não tenha disponibilidade para repetir o exame em 24 horas;
- 4.6** O paciente deverá ser orientado para realizar investigação de patologia subjacente precipitando sangramentos, lembrando as condições que podem determinar plaquetopenia e/ou plaquetopatia.

### **5. INR ENTRE 5,0 – 9,9 SEM RISCO ACRESCIDO DE SANGRAMENTO OU SANGRAMENTOS MENORES**

- 5.1** Administrar 1 a 2 mg de Vitamina K ( 0,1 - 0,2 ml da ampola ) por via oral;
- 5.2** Suspender medicamento por 1 dia;
- 5.3** Repetir o INR em 24 horas;
- 5.4** Reintroduzir warfarin com redução de 20 – 30% da dose total semanal se o INR estiver dentro do alvo desejado;

**5.5** Suspender o anticoagulante por 2 dias, Caso o paciente não tenha disponibilidade para repetir o exame em 24 horas, e reiniciar com redução de 20 - 30% da dose total semanal;

**5.6** Reavaliar em 8 -15 dias;

**5.7** Reduzir a dose total semanal em 10%, se o INR ainda estiver acima do alvo terapêutico, retornando semanalmente para controle clínico-laboratorial até atingir o INR alvo terapêutico.

#### **6. INR ENTRE 5,0 – 9,9 COM RISCO ACRESCIDO DE SANGRAMENTO OU SANGRAMENTOS MENORES**

**6.1** Administrar 1 a 2 mg de Vitamina K ( 0,1 - 0,2 ml da ampola ) por via oral;

**6.2** Suspender medicamento;

**6.3** Repetir o INR em 24 horas;

**6.4** Repetir aplicação de Vitamina K por via oral na dose de 1 – 2 mg caso o INR permaneça acima de alvo terapêutico;

**6.5** Liberar o paciente com prescrição de warfarin com redução de 20 a 30% da dose total semanal ao alcançar o alvo terapêutico;

**6.6** Agendar retorno impreterivelmente em 7-8 dias;

**6.7** Entregar orientação ao paciente conforme Anexo 6;

**6.8** Reduzir a dose total semanal em 10%, se o INR ainda estiver acima do alvo terapêutico, retornando semanalmente para controle clínico-laboratorial até atingir o INR alvo terapêutico.

**6.9** O paciente deverá ser orientado para realizar investigação de patologia subjacente precipitando sangramentos, lembrando as condições que podem determinar plaquetopenia e/ou plaquetopatia.

#### **7.0 INR ACIMA DE 10,0 SEM RISCO ACRESCIDO DE SANGRAMENTO OU SANGRAMENTOS MENORES**

**7.1** Administrar 2 a 3 mg de Vitamina K ( 0,2 - 0,3 ml da ampola ) por via oral;

**7.2** Suspender medicamento por 1 dia;

**7.3** Repetir, impreterivelmente, o INR em 24 horas;

**7.4** Reintroduzir warfarin com redução de 30 - 40% da dose total semanal se o INR estiver dentro do alvo desejado;

**7.5** Reavaliar impreterivelmente em 8 dias;

**7.6** Se o INR ainda estiver acima do alvo terapêutico, poderá repetir conduta conforme protocolos anteriores;

7.7 Naqueles pacientes que, a despeito do seguimento dos protocolos mencionados acima, ainda mantiverem o INR acima do alvo, considerar a necessidade de realização de hepatograma, função tireoidiana, exames de hemostasia complementares e investigação das condições clínicas cursando com síndromes disabsortivas.

## **8.0 INR ACIMA DE 10,0 COM RISCO ACRESCIDO DE SANGRAMENTO OU SANGRAMENTOS MENORES**

**8.1** Administrar 5 mg de Vitamina K ( 0,5 ml da ampola ) por via oral;

**8.2** Suspender medicamento;

**8.3** Realizar de hemograma com contagem de plaquetas para avaliação de indicação de transfusão de Concentrado de Hemácias – hemoglobina abaixo de 7 g/dl e/ou instabilidade hemodinâmica - e de Concentrado de Plaquetas – contagem abaixo de 50.000 em vigência de sangramento ativo na ausência do uso concomitante de antiagregante plaquetário. O uso de antiagregantes plaquetários poderá desencadear sangramentos ainda com contagem normal de plaquetas;

**8.4** Repetir exame para controle de INR em 6 a 8 horas, através de encaminhamento à UD do INC;

**8.5** Repetir aplicação de Vitamina K por via oral na dose de 1 – 2 mg caso o INR permaneça acima de alvo terapêutico;

**8.6** Liberar paciente com prescrição de warfarin com redução de 30-50% da dose total semanal, ao alcançar o alvo terapêutico, com agendamento de retorno em 8 dias;

**8.7** O paciente deverá ser orientado para realizar investigação de patologia subjacente precipitando sangramentos, lembrando as condições que podem determinar plaquetopenia e/ou plaquetopatia;

8.8 Naqueles pacientes que, a despeito do seguimento dos protocolos mencionados acima, mantiverem o INR acima do alvo terapêutico, considerar a necessidade de realização de hepatograma, função tireoidiana, exames de hemostasia complementares e investigação das condições clínicas cursando com síndromes disabsortivas.

## 9. SANGRAMENTOS MAIORES (PRESENÇA DE HEMORRAGIA DIGESTIVA, CEREBRAL E/OU PULMONAR, HEMATÚRIA VOLUMOSA E DERRAME PERICÁRDIO COM QUALQUER INR E SOB RISCO DE VIDA)

9.1 Suspender o Warfarin;

9.2 Encaminhar para internação através da UD, onde deverá ser medicado com:

➤ **Complexo Protrombínico:** 25 UI/kg; correr conforme a orientação do fabricante, ou

➤ **Plasma Fresco Congelado (PFC):** 15 a 20 ml/kg até de 8/8horas

➤ **Vitamina K** na dose de 10 mg - IV diluída em 50 ml de SF 0,9%; correr em 30 a 60 minutos

9.3 Realizar hemograma com contagem de plaquetas para avaliação de indicação de transfusão de Concentrado de Hemácias – Hemoglobina abaixo de 7 g/dl e/ou instabilidade hemodinâmica - e de Concentrado de Plaquetas – contagem abaixo de 50.000 em vigência de sangramento ativo;

9.4 Repetir exame para controle de INR em 6 a 8 horas;

9.5 Na presença de INR ainda elevado e sangramento ativo, repetir transfusão de PFC em dose terapêutica associado à Vitamina K;

9.6 Na ausência de sangramento ativo e INR elevado, administrar dose de Vitamina K oral;

9.7 Indicar investigações de patologia de base em caso de sangramentos – lesão ulcerada de tubo digestivo, doença de trato urinário, de árvore respiratória, etc;

9.8 Quando cessado o sangramento e alcançado o INR alvo, reiniciar o Warfarin com 50% da dose total semanal prescrita anteriormente, e retornar em 5 - 7 dias.

9.9 Notificar o ambulatório de Anticoagulação para segmento deste paciente.

## 10. MANUSEIO DO PACIENTE PARA REALIZAÇÃO DE PROCEDIMENTO CIRÚRGICO DE EMERGÊNCIA

10.1 Suspender o anticoagulante oral;

10.2. Reverter a anticoagulação de acordo com conduta abaixo:

- **Complexo Protrombínico:** administrar caso o paciente possua contra-indicação para receber grandes volumes IV, na dose de 25 UI/kg; ou

- **Plasma fresco congelado:** 15 a 20 ml/kg até de 8/8 horas, associado ou não a furosemida - a critério do médico assistente;

- **Vitamina K:** na dose de 1-2 mg – VO

**10.3** O paciente poderá ser liberado para cirurgia quando INR alcançar níveis de 1,3 a 1,5, caso haja baixo risco de sangramento cirúrgico;

## **11. MANUSEIO DO PACIENTE PARA REALIZAÇÃO DE PROCEDIMENTO CIRÚRGICO ELETIVO**

**11.1** A conduta será estabelecida em função do risco tromboembólico do paciente:

- **Baixo risco** – suspender warfarin 3 a 5 dias antes do procedimento, reintroduzindo-o no pós-operatório caso não haja sangramento;
- **Médio risco/ Alto risco** – suspender warfarin 3 a 5 dias antes do procedimento, iniciando uso de heparina de baixo peso molecular SC, na dose de 40-80 mg/dia, até 12 horas antes do procedimento. Manter a heparina no pós-operatório, reiniciando 12-24 horas após cirurgia, caso não haja sangramento, seguida da reintrodução do warfarin e alcance do INR alvo terapêutico por dois dias consecutivos, com suspensão da heparina;

## **12. NOTA:**

**12.1** A via ideal para o uso de Vitamina K é a oral; o seu emprego pela via intravenosa deverá ser feito com cautela, visto ser frequente reações adversas associadas a essa via, em particular as reações anafiláticas, que podem colocar o paciente sob risco de vida.

**12.2** Quanto maior a dose de Vitamina K empregada, maior a chance de o doente desenvolver resistência ao cumarínico, por até 1 semana.

**12.3** Em pacientes com alto risco tromboembólico, deverá ser considerado o uso concomitante de heparina após o emprego de altas doses de Vitamina K.

**12.4** **As pacientes grávidas ou com suspeita de gravidez deverão ter a warfarina suspensa e iniciada heparina de baixo peso molecular por via subcutânea, além de ser avaliadas pelo cardiologista clínico responsável, a fim de serem encaminhadas ao Ambulatório de Gestante de Alto Risco em serviço especializado (encaminhar através do Núcleo Interno de Regulação).**

## **13. PACIENTES COM RESISTÊNCIA AO WARFARIN:**

Pacientes que tomam mais de 15 a 20 mg/dia de Warfarina e não apresentam resposta ao medicamento, permanecendo com INR abaixo do alvo desejado por um período de 6 meses, é realizada a substituição de Warfarina por Marcoumar, iniciando na dose de 3 mg /dia, se criança e 6 mg/dia, se adulto. Repetir exames após 3 dias, reajustando conforme necessário.

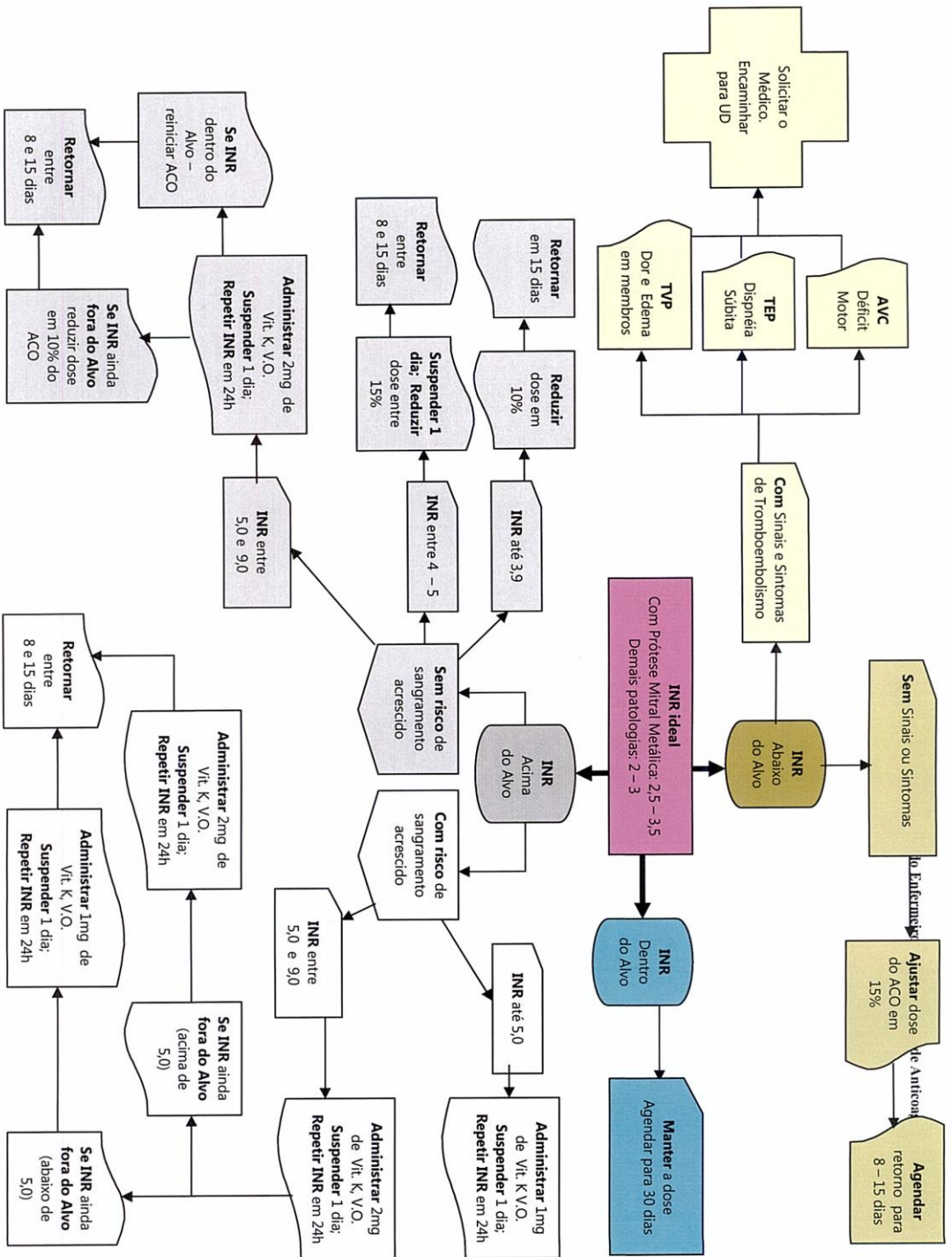
É indicado fazer uso associado de AAS - 200mg/dia.

**ANEXO 4 PROTOCOLO DE PRODUTOS QUE INTERFEREM NA  
ATIVIDADE DOS CUMARÍNICOS**

<b>Inibem a ação</b>	<b>Exarcebam a ação</b>	
Ag. antitireoidianos	Álcool	Fibrinolíticos
Barbitúricos	Alopurinol	Feniramidol
Carbamazepina	Amiodarona	Feprazona
Clordiazepóxido	Antidepressivos tricíclicos	Fitato
Colestiramina	Acido Etacrínico	Glucagon
Contraceptivos orais	Acido Mefenâmico	Heparina
Corticosteróides	Antiagr. plaquetários	Hidrato de cloral
Dicloxacina	Azaprazona	Hormônios tireoidianos
Diclorofenazona	Cefamandol	Indometacina
Estrógenos	Cefmetazol	Lovastatina
Espironolactona	Cefoperazona	Metronidazol
Etclorvinil	Cefotetano	Lovastatina
Fenitoína	Cetoconazol / Fluconazol	Metronidazol
Glutetimida	Itraconazol	Oximetazona
Griseofulvina	Cetoprofen	Omeprazol
Haloperidol	Cimetidina	<b>Propafenona</b>
Heptabarbital	Clofibrato	Pronebicida
Mecaptopurinal	Cloropromazina	Propanolol
Nafcilina	Cloroquina	Quinidina / Quinina
Penicilina	Colchicina	Reserpina
Rifampicina	Dissulfiram	Salicilatos
Sucralfato	Danazol	Sulfinpirazona
Inibidores serotonina	Esteróides anabolizantes	Sulfonamida
	Fenilbutazona	Tolbutamidas
	<b>Antiinflamatórios não hormonais</b>	<b>Antibióticos em geral</b>

**Alimentos Ricos em Vitamina K – inibem ação dos cumarínicos**

Couve de Bruxelas	Grão de bico	Couve-flor
Couve	Espinafre	Brócolis
Beterraba	Alface	Agrião
Nabo	Repolho	Ervilha
Vagem	Aspargo	Abacate
<b>Chá Verde</b>	Fígado animal	Outros vegetais folhosos



**A L G O R I T M O**