

## COMPARAÇÃO DE DIRETRIZES DO JACC

# Diretrizes do ACC/AHA *versus* diretrizes da ESC sobre o manejo de próteses valvares cardíacas



## Comparação de Diretrizes do JACC

Maninder Singh, MBBS,<sup>a,b</sup> Zachary A. Sporn, BS,<sup>b</sup> Hartzell V. Schaff, MD,<sup>c</sup> Patricia A. Pellikka, MD<sup>d</sup>

### RESUMO

As intervenções de próteses valvares cardíacas continuam a evoluir a partir de inovações em tecnologias cirúrgicas e de transcater. Comparamos as recomendações das diretrizes do American College of Cardiology/American Heart Association de 2017 com as diretrizes da European Society of Cardiology de 2017 quanto ao manejo de pacientes com próteses valvares cardíacas. Os dois documentos divergiram quanto a recomendações de seguimento de imagens, escolha de próteses biológicas *versus* mecânicas, terapias de ponte, papel da aspirina, uso de terapia fibrinolítica para trombose de prótese valvar e manejo de regurgitação paravalvar. Esta revisão destaca as diferenças entre as duas diretrizes, resume novas evidências e oferece recomendações ao manejo de pacientes com próteses valvares cardíacas nessas áreas controversas. (J Am Coll Cardiol 2019;73:1707-18) © 2019 pela American College of Cardiology Foundation.

A maioria das diretrizes da sociedade da European Society of Cardiology (ESC) (1) e do American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) quanto ao manejo de pacientes com doença valvular cardíaca (2) foi atualizada em 2017. Há diferenças consideráveis nas recomendações quanto ao manejo de pacientes com prótese valvar cardíaca (PVC), bem como novas evidências que foram disponibilizadas desde a publicação das diretrizes. O objetivo desta revisão é comparar as atuais recomendações de diretrizes do ACC/AHA e da ESC quanto ao manejo de pacientes com PVCs. Esta revisão tem como foco as diferenças entre as duas diretrizes e resume novos dados que abordam essas áreas de controvérsia.

### BASE DE EVIDÊNCIAS E FORÇA DAS RECOMENDAÇÕES

Poucas recomendações para PVCs foram baseadas no nível de evidência: "A" pelas duas diretrizes: 6,7% para

o ACC/AHA e 3% para a ESC (Ilustração Central). As diretrizes do ACC/AHA classificaram 57% das recomendações com base no nível de evidência: B; as diretrizes da ESC classificaram 79% das recomendações com base no nível de evidência: C.

### CONTROVÉRSIAS QUANTO AO MANEJO DE PACIENTES COM PVCs

As diferenças entre os dois documentos estão resumidas na Tabela 1.

**SEGUIMENTO POR IMAGEM DE ROTINA.** Concorde-se que o diagnóstico por imagem pós-operatório precoce é recomendado em todos os pacientes para o estabelecimento de uma linha de base da prótese em um paciente em particular. A ESC recomenda o seguimento por imagem em ~30 dias, enquanto o ACC/AHA o recomenda em 6 semanas a 3 meses após o implante valvar, embora ele geralmente seja realizado no momento da alta hospitalar. Para valvas mecânicas, as diretrizes não



Ouça o áudio com o resumo deste artigo, apresentado pelo editor-chefe, Dr. Valentin Fuster em [JACC.org](https://www.jacc.org).

<sup>a</sup>Department of Cardiology, Guthrie Medical Group/Robert Packer Hospital, Sayre, Pennsylvania, EUA; <sup>b</sup>Geisinger Commonwealth School of Medicine, Scranton, Pennsylvania, EUA; <sup>c</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA; e <sup>d</sup>Department of cardiovascular Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, EUA. Os autores informaram não ter relações relevantes para os conteúdos deste artigo a serem declaradas.

Manuscrito recebido 18 de novembro de 2018; manuscrito revisado recebido em 17 de janeiro de 2019, aceito em 21 de janeiro de 2019.

**ABREVIATURAS  
E ACRÔNIMOS**

**AAS** = ácido acetilsalicílico  
**ACC** = American College of Cardiology  
**AHA** = American Heart Association  
**AVK** = antagonista da vitamina K  
**ESC** = European Society of Cardiology  
**ETT** = ecocardiograma transtorácico  
**HBPM** = heparina de baixo peso molecular  
**HNF** = heparina não fracionada  
**PVC** = prótese valvar cardíaca  
**RNI** = razão normalizada internacional

recomendam o seguimento por imagem para pacientes estáveis, a menos que haja outra indicação. Com relação ao seguimento por imagem de biopróteses valvares em pacientes assintomáticos, o ecocardiograma transtorácico (ETT) anual de rotina é recomendada pelas diretrizes da ESC para valvas implantadas cirurgicamente e percutaneamente, enquanto as diretrizes do ACC/AHA recomendam o ETT anual somente após 10 anos da data do implante valvar. Ambas as diretrizes recomendam o ETT para sintomas/sinais de disfunção da PVC, independentemente da data de implante e inclusive na ausência de sintomas em determinados pacientes apresentando maior risco de deterioração acelerada da valva (Figura 1). A recomendação da ESC é baseada

em um documento de declaração consensual (3), que segue as recomendações do Valve Academic Research Consortium-2 (Consórcio de pesquisa acadêmica valvar 2) (4). A recomendação do ACC/AHA se baseia em observações de que a incidência da deterioração estrutural da valva é baixa em biopróteses valvares nos primeiros 10 anos após o implante.

**Novas evidências.** Já estão disponíveis definições padronizadas de deterioração valvar estrutural (5). Salaun et al. (6) mostraram que até 13,1% dos pacientes com bioprótese valvar aórtica cirúrgica desenvolveram disfunção valvar hemodinâmica entre duas avaliações ecocardiográficas consecutivas realizadas em uma mediana do tempo de 6,7 a 9,9 anos após o implante. Nesses pacientes, a deterioração valvar hemodinâmica predisse maior mortalidade ou reintervenção valvar.

A trombose é outra razão potencial para a falha da bioprótese valvar. Um estudo retrospectivo mostrou que a trombose da bioprótese valvar foi responsável pela maioria dos casos de disfunção precoce da PVC (mediana de tempo de 26 meses, amplitude interquartil: 12 a 43 meses), além de ser associada a um aumento do gradiente transvalvar, sugerindo um possível papel do ETT no reconhecimento da disfunção valvar em estágio precoce (7). A maioria desses pacientes era assintomática no momento do diagnóstico inicial. É provável que a deterioração da bioprótese valvar e a trombose tenham sido subestimadas em estudos anteriores, pois eles não incluíram uma definição uniforme e padronizada de deterioração valvar e, em vez disso, apresentaram a reoperação ou a reintervenção devido à falha da prótese como um desfecho (3, 8).

Com base nessas observações, recomendamos uma ecocardiografia de acompanhamento anual de rotina após o implante da bioprótese valvar, pois ela pode detectar a disfunção valvar devido a deterioração estrutural ou trombose em estágio subclínico. A anticoa-

**DESTAQUES**

- A substituição da prótese valvar cardíaca pela disfunção valvar nativa é semelhante a trocar uma cardiopatia por outra, levando ao seguimento e ao manejo a longo prazo.
- Esta revisão destaca as principais áreas de discordância entre as duas diretrizes de prática social.
- As diferenças destacadas podem ajudar na tomada de decisão clínica por fornecer mais conhecimento sobre as limitações das evidências disponíveis e catalisar pesquisas futuras.

gulação pode ser suficiente para o tratamento em casos apropriados. A ecocardiografia de acompanhamento de rotina precoce também é importante para determinados tipos de próteses (Mitroflow), que são conhecidas por sua associação à deterioração estrutural precoce (9).

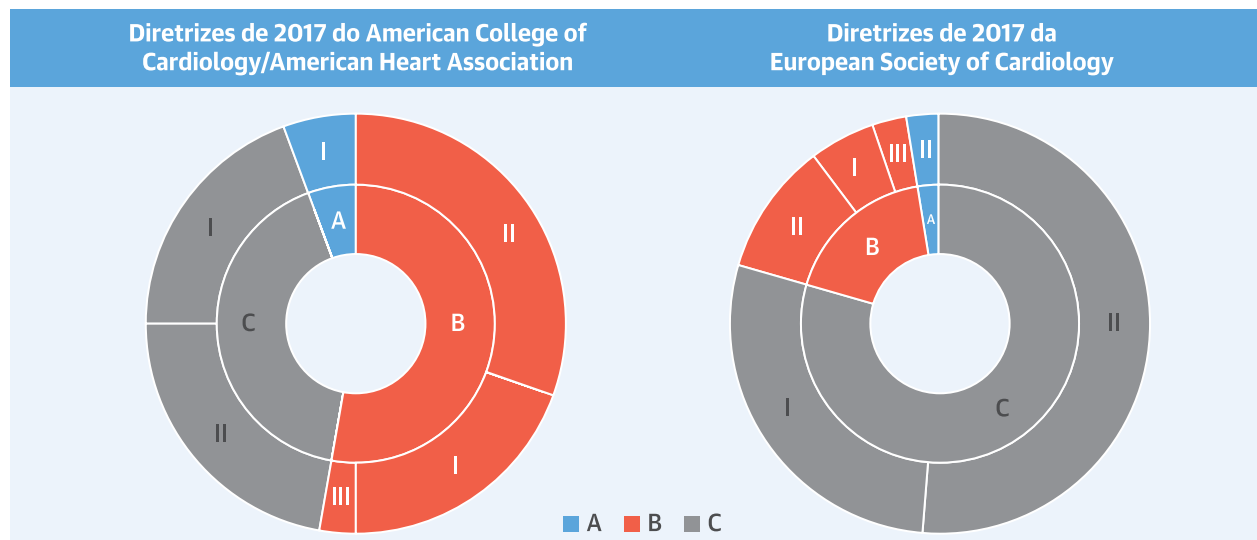
**ESCOLHA DE BIOPRÓTESE VERSUS VALVA MECÂNICA.**

As diretrizes do ACC/AHA recomendam um corte de idade menor (50 anos) em comparação às diretrizes da ESC (idade < 60 anos para aórtica, < 65 anos para mitral) por recomendar valvas mecânicas em vez da bioprótese valvar (Tabela 2). As biopróteses valvares da geração mais recente, que apresentam maior durabilidade e uso crescente de procedimento de valva em valva para biopróteses valvares degeneradas, também foram levadas em consideração pela força-tarefa do ACC/AHA. Além da idade, ambos os documentos também enfatizam claramente a importância de incluir a preferência do paciente (Classe I) e uma abordagem de decisão compartilhada na escolha do tipo de valva.

As evidências citadas pelas diretrizes quanto ao tipo de valva e os desfechos em pacientes com idade entre 50 e 70 anos são conflitantes. Um estudo retrospectivo do banco de dados do estado de Nova Iorque não mostrou diferença significativa nas taxas de acidente vascular cerebral ou mortalidade aos 15 anos em pacientes (com 50 a 69 anos de idade) submetidos a implante de valva mecânica versus bioprótese valvar. Embora a taxa de reoperação tenha sido maior em pacientes com biopróteses valvares, as taxas de hemorragia foram menores (10). No entanto, dois outros estudos realizados na Suíça (11) e na Suécia (12) também incluíram pacientes com menos de 60 anos e apresentaram vantagem de sobrevida da prótese aórtica mecânica sobre a prótese biológica.

**Novas evidências.** Um estudo recente (13) do banco de dados do estado da Califórnia (EUA) comparou mais de 20.000 pacientes submetidos à substituição de valva mecânica ou de bioprótese valvar. Houve vantagem de

**ILUSTRAÇÃO CENTRAL** Manejo da prótese valvar cardíaca: comparação do grau de recomendação e do nível de evidência



Singh, M. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;73(13):1707-18.

A = Nível de evidência: A; B = Nível de evidência: B; C = Nível de evidência: C; I-III = grau de recomendação.

sobrevida com a prótese mecânica para valvopatia mitral em pacientes com até 70 anos de idade. Em pacientes com valvopatia aórtica, a vantagem de sobrevida com prótese mecânica foi observada até os 50 anos de idade. Um estudo (14) composto por 41.227 pacientes apresentou maior chance de mortalidade com o uso de prótese biológica. Esses estudos sugerem uma vantagem de sobrevida das valvas mecânicas em relação a biopróteses valvares em pacientes com até 70 anos de idade.

Outro fator que provavelmente desempenhará um papel importante na tomada de decisão compartilhada sobre a escolha da valva mecânica ou da bioprótese valvar antes da cirurgia é o uso do procedimento de valva em valva, o que é viável apenas em biopróteses valvares. Isso está sendo cada vez mais usado em pacientes com deterioração valvar para evitar que a cirurgia seja refeita. As evidências atuais sobre esse procedimento ainda estão limitadas a pequenos estudos observacionais (15). Mais *insights* serão fornecidos pelo registro contínuo do VIVID (Valve In Valve International Data), um esforço internacional colaborativo (16).

**PONTE COM HEPARINA NÃO FRACIONADA OU HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR.** As diretrizes da ESC fornecem uma recomendação de Classe I para o uso de heparina não fracionada (HNF) ou heparina de baixo peso molecular (HBPM) em todos os pacientes quando a terapia com antagonista da vitamina K (AVK) precisar

ser interrompida. De modo contrário, as diretrizes do ACC/AHA usam uma abordagem baseada nos riscos e recomendam que não sejam feitas pontes (Classe I) para pacientes de baixo risco (Tabela 1). As diretrizes da ESC também recomendam o uso de uma ponte para os níveis subterapêuticos da razão normalizada internacional (RNI) observados durante o monitoramento de rotina. As diretrizes do ACC/AHA citam o American College of Chest Physicians: diretrizes de 2012 (17) e dois outros estudos anteriores (publicados em 1978 e 1997) (18, 19). As diretrizes da ESC citam outras diretrizes (20, 21).

**Outras evidências.** Estudos têm mostrado consistentemente altos eventos hemorrágicos em pacientes que recebem HNF ou HBPM para ponte periprocedural (22, 23). Um estudo observacional mostrou um risco quatro vezes maior de hemorragia em pacientes com valvas mecânicas que receberam pontes periprocedurais *versus* aqueles que não as receberam (23). Nenhum evento tromboembólico foi observado nesse estudo. Outro estudo observacional que avaliou a realização de ponte no período pós-operatório imediato após a substituição valvar aórtica mecânica mostrou taxas mais altas de eventos adversos, incluindo hemorragia, derrame pericárdico e reoperação em pacientes que receberam ponte com heparina (24). Um estudo observacional (25) mostrou uma baixa incidência de tromboembolismo em pacientes com valvas cardíacas mecânicas com baixo risco de tromboembolismo, nos quais a terapia com

**TABELA 1** Diferenças entre as recomendações de diretrizes para valvas protéticas

Recomendação	ESC 2017	Classe	Nível de evidência	ACC/AHA 2014/2017	Classe	Nível de evidência
ETT após implante valvar*	Anualmente			Anualmente, começando 10 anos após a implantação	Ia	C
Corte de idade para considerar a valva mecânica	< 60 anos – aórtica < 65 anos – mitral	Ia	C	< 50 anos	Ia	B-NR
Corte de idade para considerar a bioprótese valvar	> 65 anos – aórtica > 70 anos – mitral	Ia	C	> 70 anos	Ia	B
Escolha de prótese valvar em pacientes jovens contemplando gravidez	Bioprótese	Ia	C	Com base nas preferências do paciente		
Ponte durante a interrupção da terapia de anticoagulação para valva mecânica	Recomendada rotineiramente	I	C	1. Não recomendada para valvas mecânicas de duplo folheto ou de disco basculante da geração mais recente em posição aórtica <sup>†</sup> 2. Recomendada para outros em uma base individualizada	I	C
RNI subterapêutica observada durante o monitoramento de rotina	Ponte com HNF ou HBPM recomendada			Sem recomendações		
RNI supratrapêutica observada durante o monitoramento de rotina em pacientes sem hemorragia.	Nenhum valor específico de RNI recomendado para o uso de terapia com vitamina K. Reversão rápida sugerida para RNI ≥ 6 para diminuir o risco de hemorragia subsequente			Reversão com vitamina K recomendada para RNI > 10		
Uso de aspirina em adição à terapia com AVK para próteses valvares mecânicas	1. Uso rotineiro não recomendado 2. Após evento tromboembólico apesar da RNI adequada 3. Com DAC concomitante	Ia	C	Recomendado o uso indefinido de rotina	I	A
Uso de aspirina para biopróteses valvares	1. Não recomendado indefinidamente 2. Deve ser considerado para os primeiros 3 meses após SCVA	Ia	C	Recomendado o uso indefinido de aspirina para valvas do lado esquerdo.	Ia	B
Terapia com AVK para biopróteses valvares	1. Deve ser considerada nos primeiros 3 meses após SCVT ou SCVM. 2. Pode ser considerada nos primeiros 3 meses após SCVA 3. Nenhuma recomendação para SVAT	Ia	C	1. Deve ser considerada até os primeiros 6 meses após SCVA e SCVM 2. Pode ser considerada nos primeiros 3 meses após SVAT	Ia	B-NR
Pós-SVAT	TAPD × 3-6 meses AAS indefinidamente <sup>‡</sup>	Ia	C	Clopidogrel × 6 meses AAS indefinidamente <sup>‡</sup>	Ib	C
Meta de RNI inferior para a valva On-X na posição aórtica <sup>§</sup>	Meta de RNI recomendada de 2,5			Pode ser considerado um intervalo menor de RNI de 1,5 a 2,0	Ib	B-R
Reparo transcatereter de regurgitação paravalvar em pacientes cirúrgicos de alto risco	Pode ser considerado	Ib	C	Plausível para pacientes com anatomia adequada e quando realizado em centros especializados	Ia	B
Terapia fibrinolítica de infusão lenta e baixa dosagem para trombose de valvas mecânicas	Nenhuma recomendação. Terapia fibrinolítica de dose padrão recomendada quando o risco cirúrgico é considerado alto/não disponível ou para trombose da valva do lado direito.			Recomendada como uma abordagem inicial, comparável à cirurgia	I	B-NR

\*Na ausência de sintomas ou sinais de deterioração da valva. <sup>†</sup>Sem fatores de risco adicionais para tromboembolismo. <sup>‡</sup>Para pacientes que não necessitam de anticoagulação por outras razões. <sup>§</sup>Sem fatores de risco tromboembólicos adicionais.

AAS = ácido acetilsalicílico; ACC = American College of Cardiology; AHA = American Heart Association; AVK = antagonista da vitamina K; ESC = European Society of Cardiology; ETT = ecocardiograma transtorácico; HBPM = heparina de baixo peso molecular; HNF = heparina não fracionada; RNI = razão normalizada internacional; SCVA = substituição ou reparo cirúrgico da valva aórtica; SCVM = substituição ou reparo cirúrgico da valva mitral; SCVT = substituição cirúrgica da valva tricúspide; SVAT = substituição valvular aórtica transcatereter; TAPD = terapia antiplaquetária dupla.

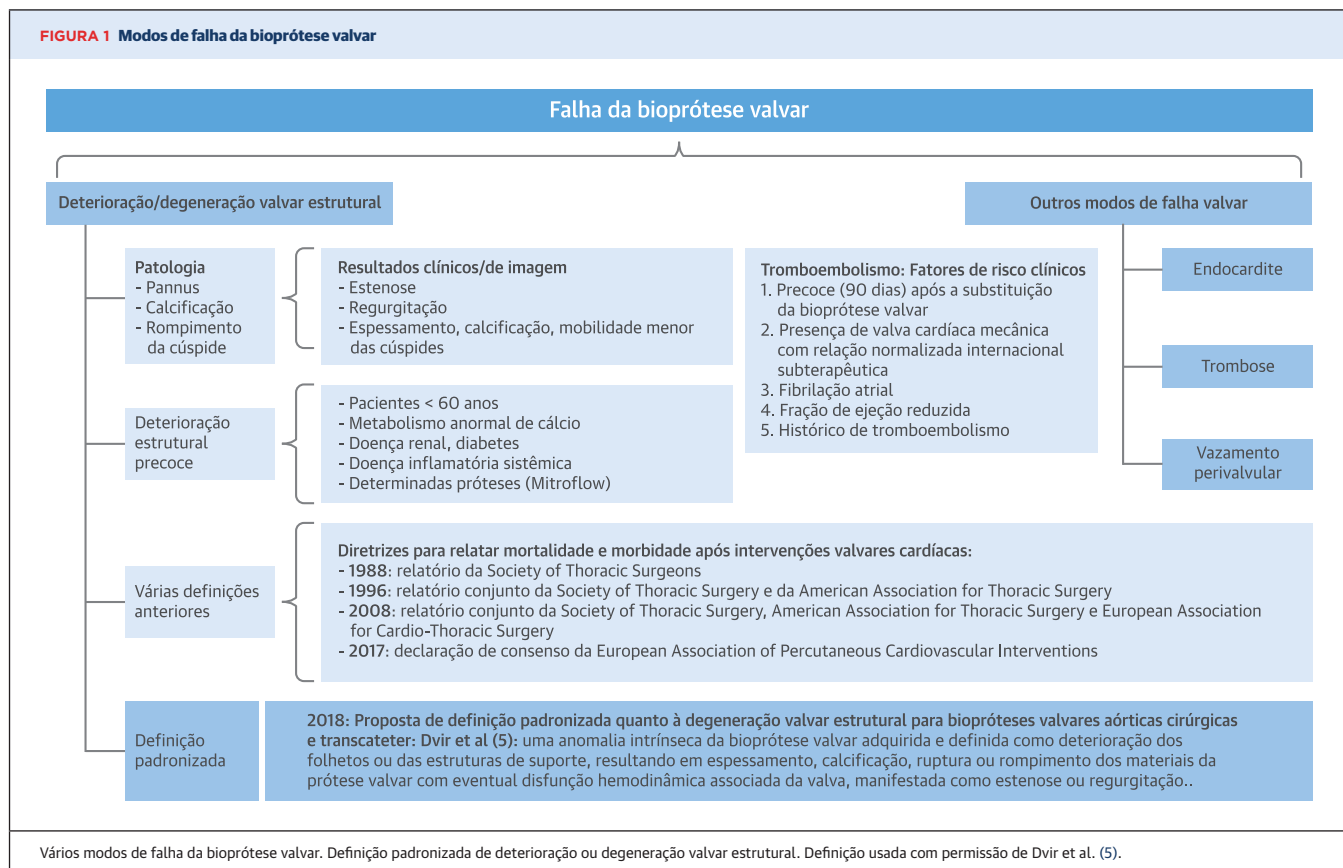
AVK foi temporariamente interrompida no período perioperatório.

Embora a maioria desses estudos observacionais não tenha mostrado diferença nas taxas de tromboembolismo, eles não tinham capacidade suficiente devido às baixas taxas de eventos. É muito provável que um estudo randomizado com a capacidade adequada mostre um número menor necessário para causar dano (hemorragia) e, provavelmente, um número muito maior necessário para prevenir um evento tromboembólico. Com base nisso, corroboramos as recomendações do ACC/AHA para ponte anticoagulante apenas para os pacientes com risco moderado ou alto de tromboembolismo e sem ponte para pacientes de baixo risco. Terapia de ponte pode ser uma “faca de dois gumes” em pacientes de baixo risco, podendo até ser contraproducente, já que pacientes que apresentam um evento hemorrágico durante a terapia de ponte provavelmente apresentarão uma interrupção

mais longa da terapia anticoagulante até que o risco de nova hemorragia seja solucionado. Mais esclarecimentos serão fornecidos pelo ensaio clínico PERIOP-2 (Segurança e eficácia da HBPM vs. terapia de ponte placebo para pacientes em com varfarina a longo prazo que requer interrupção temporária da varfarina), o qual compara segurança e eficácia da ponte *versus* ausência de ponte para pacientes de alto risco (26).

As diretrizes da ESC recomendam também a ponte para a RNI subterapêutica observada durante o monitoramento de rotina, mas não citam nenhuma evidência de apoio. As diretrizes do ACC/AHA não fornecem nenhuma recomendação para esse cenário. Uma ponte para uma única RNI subterapêutica observada durante o monitoramento de rotina também não é apoiada pelas diretrizes de 2012 do American College of Chest Physicians (17). Alguns estudos sobre fibrilação atrial observaram um tempo médio > 15% na faixa subterapêutica durante o

**FIGURA 1** Modos de falha da bioprótese valvar



**TABELA 2** Resumo dos estudos selecionados comparando biopróteses valvares e valvas mecânicas

Primeiro autor (nº ref.) ano, N	Comparação	População	Desfecho	Comentários/limitações
Goldstone et al. (13) 2017, N = 25.445	BVC vs. VCM de 1993 a 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes do banco de dados administrativo da Califórnia</li> <li>• 50 a 69 anos</li> <li>• SVM e SVA</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. BVC vs. VCM para SVM: ↑ mortalidade até os 70 anos de idade</li> <li>2. BVC vs. VCM para SVA: ↑ mortalidade até os 50 anos de idade</li> <li>3. ↑ reoperação em pacientes com BVC</li> <li>4. ↑ hemorragia e acidente vascular cerebral em pacientes com VCM</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Viés inerente ao uso de banco de dados administrativo (viés de seleção, dados clínicos ausentes)</li> <li>2. Estudo não randomizado</li> </ol>
Dunning et al. (14) 2011, N = 41.227	Tendências e volumes de uso de VCM avaliadas em mais de 5 anos, de 2004 a 2009	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes da base de dados nacional da Grã-Bretanha e Irlanda</li> <li>• SVA</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ↑ em um número de pacientes idosos e de alto risco submetidos a SVA durante o período do estudo</li> <li>2. ↑ em um número de BVC para SVA</li> <li>3. O uso da BVC foi um dos preditores multivariados de mortalidade</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A comparação da VCM com o BVC não foi o desfecho primário/objetivo desse estudo.</li> <li>2. Pacientes não estratificados de acordo com a idade ou tipo de VCM/BVC.</li> <li>3. Viés inerente aos bancos de dados administrativos.</li> <li>4. Estudo não randomizado</li> </ol>
Chiang et al. (10) 2014, N = 4.253	BVC vs. VCM de 1997 a 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudo de coorte retrospectivo do banco de dados administrativo do estado de Nova Iorque</li> <li>• 50 a 69 anos</li> <li>• SVA</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Taxas similares de acidente vascular cerebral e sobrevida em pacientes. 2. ↑ Reoperação, mas menor hemorragia com biopróteses valvares</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estudo limitado por vieses inerentes a bancos de dados administrativos.</li> <li>2. Resultados não generalizáveis para valvas de nova geração que não estavam disponíveis durante o período do estudo.</li> <li>3. Estudo não randomizado</li> </ol>
Glaser et al. (12) 2016, N = 4.545	BVC vs. VCM de 1997 a 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudo observacional da base de dados da Suécia</li> <li>• 50 a 69 anos</li> <li>• SVA</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ↑ sobrevida a longo prazo com valva mecânica versus bioprótese valvar</li> <li>2. A análise de subgrupos mostrou benefício quanto à mortalidade em pacientes entre 50 e 59 anos de idade, com sobrevida similar em pacientes entre 60 e 69 anos de idade</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Não fornece nenhuma informação sobre VCM vs. BVC para substituição da valva mitral.</li> <li>2. Viés de seleção.</li> <li>3. Estudo não randomizado</li> </ol>

† = maior =; BVC = bioprótese valvar cardíaca; SVA = substituição valvar aórtica; SVM = substituição valvar mitral; VCM = valva cardíaca mecânica.

**FIGURA 2** Terapia antitrombótica em pacientes com biopróteses valvares**A**

Biopróteses valvar aórtica/mitral (sem fatores de risco)\*: 80-100 mg/dia de aspirina  
 Bioprótese valvar aórtica (com fatores de risco): varfarina (RNI com intervalo de 2-3)  
 Bioprótese valvar mitral (com fatores de risco): varfarina (RNI com intervalo de 2,5-3,5)  
 (\*fatores de risco: fibrilação atrial, disfunção VE, condição hipercoagulável e tromboembolismo prévio)  
 Bonow et al. *Circulation*. 1998;98:1949-1984

Classe I  
Classe I  
Classe I

1998

Biopróteses valvar aórtica/mitral (sem fatores de risco): 75-100 mg/dia de aspirina  
 Biopróteses valvar aórtica/mitral (sem fatores de risco): varfarina (RNI 2-3) × 3 meses  
 Bioprótese valvar aórtica/mitral (com fatores de risco): varfarina (RNI com intervalo de 2-3)  
 Adicionar 75/100 mg de aspirina à varfarina para bioprótese valvar em pacientes com fatores de risco  
 Bonow et al. *Circulation*. 2006;114:e84-e231

Classe I  
Classe IIa  
Classe I  
Classe I

2006

Biopróteses valvar aórtica/mitral (sem fatores de risco): 75-100 mg/dia de aspirina  
 Biopróteses valvar aórtica/mitral (sem fatores de risco): varfarina (RNI 2-3) × 3 meses  
 Bioprótese valvar aórtica/mitral (com fatores de risco): varfarina (RNI com intervalo de 2-3)  
 Adicionar 75/100 mg/dia de aspirina à varfarina para bioprótese valvar com fatores de risco  
 Bonow et al. *Circulation*. 2008;118:e523-e661

Classe I  
Classe IIa  
Classe I  
Classe I

2008

Biopróteses valvar aórtica/mitral: 75-100 mg/dia de aspirina  
 Bioprótese valvar mitral (ou após reparo): varfarina (× 3 meses) (meta de RNI de 2,5)  
 Bioprótese valvar aórtica: varfarina (× 3 meses) (meta de RNI de 2,5)  
 Nishimura et al. *Circulation*. 2014;129:e521-e643

Classe IIa  
Classe IIa  
Classe IIb

2014

Biopróteses valvar aórtica/mitral: 75-100 mg/dia de aspirina  
 Bioprótese valvar aórtica/mitral cirúrgica: varfarina (primeiros 3-6 meses) (meta de RNI de 2,5)  
 (em pacientes com baixo risco de sangramento)  
 Nishimura et al. *Circulation*. 2017;135:e1159-e1195

Classe IIa  
Classe IIa

2017

**B**

Todas as biopróteses valvares: varfarina × 3 meses (meta de RNI de 2,5)  
 Todas as biopróteses valvares: aspirina como alternativa à varfarina × 3 meses (uso não baseado em evidências)  
 Todas as biopróteses valvares: não há base de evidências para o uso a longo prazo de antiplaquetários na ausência de outras indicações.  
 (Nenhum grau de recomendações fornecido)  
 Vahanian et al. *European Heart Journal* (2007) 28, 230-268

2007

Bioprótese valvar mitral/tricúspide: anticoagulação oral × 3 meses  
 Reparo da valva mitral: anticoagulação oral × 3 meses  
 Bioprótese valvar aórtica: dose baixa de aspirina × 3 meses  
 Bioprótese valvar aórtica: anticoagulação oral × 3 meses  
 Vahanian et al. *European Heart Journal* (2012) 33, 2451-2496

Classe IIa  
Classe IIa  
Classe IIa  
Classe IIb

2012

Bioprótese valvar mitral/tricúspide cirúrgica (ou após reparo): varfarina × 3 meses  
 Bioprótese valvar aórtica cirúrgica (ou cirurgia de preservação da valva aórtica): dose baixa de aspirina × 3 meses  
 Bioprótese valvar aórtica cirúrgica: anticoagulação oral × 3 meses  
 Baumgartner et al. *European Heart Journal* (2017) 38, 2739-2791

Classe IIa  
Classe IIa  
Classe IIb

2017

monitoramento de rotina (27). Presumindo uma prevalência similar de RNI subterapêutica em pacientes com próteses valvares, as recomendações da ESC resultariam em um número significativo de pacientes com a necessidade de terapia de ponte rotineiramente. Recomendamos uma abordagem individualizada e baseada em riscos, com uma análise cuidadosa dos riscos e benefícios.

#### **USO DE BAIXA DOSE DE ASPIRINA OU TERAPIA COM ÁCIDO ACETILSALICÍLICO EM ADIÇÃO À TERAPIA COM AVK PARA A PVC MECÂNICA.**

Provavelmente, essa seja a diferença mais debatida entre as duas diretrizes: as diretrizes do ACC/AHA fornecem uma recomendação de Classe I para o uso de baixas doses de ácido acetilsalicílico (AAS) em todos os pacientes com valva mecânica em adição ao uso de varfarina. De modo contrário, a ESC recomenda o não uso rotineiro de AAS, recomendando apenas o uso seletivo em pacientes com doença da artéria coronariana concomitante (Classe IIb) ou em pacientes com tromboembolismo, apesar de uma RNI adequada (Classe IIa). A evidência de apoio citada pelo ACC/AHA é baseada em dois estudos randomizados que hoje têm > 20 anos de idade. Um estudo com recrutamento entre julho de 1988 e 1992 (28) randomizou pacientes para uso de aspirina a 100 mg + meta de RNI de 2,5 a 3,5 *versus* placebo + meta de RNI de 3,5 a 4,5. A taxa de eventos tromboembólicos ou de hemorragia foi semelhante entre os grupos. Esse ensaio clínico não reflete a prática clínica atual, pois um número significativo desses pacientes usava valvas de geração mais velha (26% da Starr-Edwards), que não são mais usadas na prática clínica contemporânea. O segundo ensaio, publicado em 1993 (29), randomizou 370 pacientes para aspirina a 100 mg ou placebo em adição à varfarina com intervalo de meta de RNI de 3,0 a 4,5 e mostrou taxas menores de mortalidade e eventos embólicos maiores em pacientes que receberam terapia combinada. Apenas 76% dos pacientes nesse estudo usavam PVC mecânica. De todos os pacientes, 45% também apresentavam fibrilação atrial. Outro estudo (30) randomizou pacientes para AAS *versus* placebo em adição à terapia com AVK, com uma meta de RNI de 1,8 a 2,5. Houve um risco menor de tromboembolismo no grupo de AAS, embora o risco de hemorragia tenha sido semelhante nos dois grupos. No entanto, > 50% dos pacientes desse estudo apresentavam doença da artéria coronariana e 40% dos pacientes apresentavam fibrilação atrial.

As diretrizes da ESC argumentam que o uso de AAS em pacientes com PVCs mecânicas não foi estudado em pacientes sem doença vascular e apoiam suas recomendações com base em uma revisão do banco de dados Cochrane (31), que mostrou menor risco de tromboembolismo com adição de ácido acetilsalicílico ou dipiridamol, mas com um aumento dos eventos

hemorrágicos. Curiosamente, as diretrizes de 2014 do ACC/AHA citam uma versão anterior (publicada em 2003) da mesma revisão para apoiar a recomendação do uso do AAS, enquanto as diretrizes da ESC citam a versão atualizada do mesmo documento para refutar essa recomendação.

**Resumo das evidências.** A partir desse estudos, é evidente que: 1) as evidências de alta classe em relação ao uso de AAS em adição à terapia com AVK para pacientes com PVCs mecânicas não contam com PVCs mecânicas da geração atual, que apresentam um menor potencial trombogênico; 2) a maioria dos ensaios randomizados é antiga e não reflete a prática clínica atual; e 3) esses estudos são afetados por vários outros fatores que aumentam o risco tromboembólico, como a presença de fibrilação atrial ou doença da artéria coronariana. Nenhum estudo contou exclusivamente com pacientes sem doença vascular ou fibrilação atrial. Estudos que avaliaram o uso combinado de AAS e terapia de anticoagulação em pacientes com fibrilação atrial mostraram maior eventos hemorrágicos sem qualquer diferença significativa em eventos tromboembólicos comparados à anticoagulação isolada (32). Recomendamos o uso de uma abordagem individualizada até que mais evidências sejam disponibilizadas.

#### **TERAPIA COM BAIXAS DOSES DE AAS OU AVK EM PVC BIOLÓGICA IMPLANTADA CIRURGICAMENTE.**

Ocorreram grandes mudanças nas recomendações das diretrizes ao longo do tempo (Figura 2). As diretrizes atuais do ACC/AHA recomendam o uso rotineiro e indefinido de terapia com baixas doses de AAS para todas as PVCs biológicas implantadas cirurgicamente, enquanto as diretrizes da ESC não recomendam esse uso rotineiro e indefinido. As diretrizes da ESC consideram o uso de terapia com baixas doses de AAS razoável para os primeiros 3 meses após o implante cirúrgico da PVC aórtica biológica ou da cirurgia de preservação da valva aórtica (Classe IIa). A recomendação da ESC para o uso de terapia com AVK após implante cirúrgico da valva aórtica é mais fraca (Classe IIb) e com duração mais curta em comparação às diretrizes do ACC/AHA (Classe IIa) que recomendam terapia com AVK para os primeiros 3 a 6 meses.

As recomendações para o uso de anticoagulação pelo ACC/AHA são baseadas em um estudo mais antigo (1995), o qual mostrou um alto risco trombótico nos 3 primeiros meses após o implante da bioprótese valvar (33). As evidências sobre o uso da terapia antiplaquetária se baseiam amplamente em estudos que compararam essa terapia com o implante de valva pós-operatória com anticoagulação e mostraram taxas similares de eventos tromboembólicos (34, 35). Dois estudos, citados por ambas as diretrizes, merecem destaque. Um estudo

**TABELA 3 Resumo das evidências/referências selecionadas usadas no artigo**

Primeiro autor (nº ref.) ano, desenho, N	Comparação	População	Desfecho	Comentários/limitações
<b>Ponte com heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular:</b>				
Steinberg et al. (22), 2015, Obs, N = 2.200	Comparação dos desfechos clínicos em pacientes que receberam ponte vs. sem ponte durante a interrupção da anticoagulação (população com FA).	Pacientes com FA do registro ORBIT-AF	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes que receberam terapia de ponte apresentaram maior propensão a ter AVC ou VCMs prévios.</li> <li>2. ↑ hemorragia em pacientes que receberam ponte.</li> <li>3. ↑ taxas de AVC, IM, embolia sistêmica, hospitalização ou morte aos 30 dias no grupo de ponte.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esse estudo avaliou a terapia de ponte em pacientes com FA. Apenas uma pequena proporção de pacientes tinha VCM. Os riscos tromboembólicos associados às valvas mecânicas são maiores e diferentes em comparação à FA.</li> <li>2. Taxas mais altas de eventos embólicos em pacientes com pontes, o que pode sugerir um possível viés de seleção.</li> </ol>
Daniels et al. (25), 2009, Obs, N = 556	Eventos tromboembólicos em pacientes que necessitaram de interrupção da terapia anticoagulante.	Pacientes encaminhados ao centro de trombofilia da clínica Mayo de 1997-2003	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. A incidência de eventos tromboembólicos acima de 3 meses foi de 0,9%.</li> <li>2. A incidência de hemorragia maior foi de 3,6% e fatal em 0,2%.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. O protocolo de ponte nesse estudo se assemelha às recomendações das diretrizes do ACC/AHA e mostra que a relação risco-benefício pode não favorecer a ponte devido à alta incidência de hemorragia.</li> <li>2. A falta de um grupo de comparação limita a aplicabilidade dessas descobertas.</li> </ol>
<b>Uso de baixa dose de aspirina ou terapia com ácido acetilsalicílico em adição à terapia com varfarina para VCMs.</b>				
Meschengieser et al. (28), 1997, RCT, N = 503	Avaliação dos desfechos hemorrágicos e tromboembólicos em: Braço A = aspirina a 100 mg/dia + anticoagulação de baixa intensidade (RNI: 2,5-3,5), n = 258 vs. Braço B: placebo + meta de RNI de 3,5-4,5, n = 245	Todos os pacientes tinham VCMs: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aórtica: 66%</li> <li>2. Mitral: 29%</li> <li>3. Star Edwards: 26%</li> <li>4. Disco basculante: 65%</li> <li>5. St. Jude Medical: 4,6%</li> <li>6. FA: 18%</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Episódios embólicos: 1,32/100 pacientes-ano (IC95%: 0,53 a 2,7) para o Braço A vs. 1,48/100 pacientes-ano (IC95%: 0,59 a 3,03) para o Braço B.</li> <li>2. Hemorragia maior: 1,13/100 pacientes-ano (IC95%: 0,41 a 2,45) para o Braço A vs. 2,33/100 pacientes-ano (IC95%: 1,17 a 4,14) para o Braço B.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Não reflete a prática clínica contemporânea com o uso de valvas de geração mais velha (26% usavam Starr-Edwards). Pacientes recrutados de 1988 a 1992.</li> <li>2. A RNI foi observada como adequada apenas em 46% a 49% dos pacientes no Braço A e em 32% a 37% dos pacientes no Braço B.</li> <li>3. Até 45% dos pacientes no Braço B apresentaram RNI subterapêutica.</li> </ol>
Turpie et al. (29), 1993, RCT, N = 370	Comparação de aspirina, (n = 184) vs. placebo (n = 186) em adição à varfarina com um intervalo da meta da RNI: 3,0-4,5 em pacientes com próteses valvares cardíacas.	Pacientes com VCM (76%) ou BVC (24%) com FA ou histórico de tromboembolismo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Embolia sistêmica ou morte por causa vascular: 1,9%/ano vs. 8,5%/ano com aspirina vs. placebo (p &lt; 0,001).</li> <li>2. Hemorragia: 35% vs. 22%, p = 0,02 nos grupos de aspirina vs. placebo, respectivamente.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Apenas 76% dos pacientes tinha VCM.</li> <li>2. 45% dos pacientes tiveram FA, e 35% tiveram CI.</li> <li>3. Tipo de VCM não especificada.</li> <li>4. Estudo antigo: não reflete a prática clínica contemporânea.</li> <li>5. Benefício de mortalidade no grupo de aspirina impulsionado por uma redução nas mortes vasculares no grupo de aspirina (1% vs. 7%).</li> </ol>
Dong et al. (30), 2011, RCT, N = 1.496	Comparação de aspirina (75-100 mg) vs. placebo em adição à AVK (RNI = 1,8-2,5) em pacientes com VCMs.	Pacientes com VCMs: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Folheto único 64%</li> <li>2. St. Jude Medical: 36%</li> <li>3. IM prévio: 47%</li> <li>4. FA prévio: 40%</li> </ol>	<p>Para aspirina vs. placebo respectivamente:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tromboembolismo: 2,1% vs. 3,6%; p = 0,044</li> <li>2. Hemorragia: 3,5% vs. 3,8%; p = 0,391</li> <li>3. Mortalidade: 0,3% vs. 0,4%; p &gt; 0,05</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Um número significativo de pacientes apresentava outros fatores de risco tromboembólicos, como DAC ou FA.</li> <li>2. O intervalo mais baixo de RNI usado nesse estudo pode não ser protetor para eventos tromboembólicos nesse grupo com outros fatores de risco.</li> </ol>
Lamberts et al. (32), 2014, N = 8.700	Comparação de monoterapia com AVK vs. AVK + clopidogrel e/ou aspirina.	Pacientes com FA e DAC estável	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. O risco de tromboembolismo foi semelhante em todos os grupos.</li> <li>2. O risco de hemorragia foi com uso de terapia antiplaquetária em adição à AVK.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Os resultados desse estudo não podem ser generalizados, pois não incluíram pacientes com próteses valvares.</li> </ol>
<b>Terapia com baixas doses de aspirina ou varfarina em BVCs implantadas cirurgicamente:</b>				
Heras et al. (33), 1995, N = 816	Esse estudo avaliou as taxas de tromboembolismo e o efeito de terapias anticoagulação ou antiplaquetárias após SVA ou SVM com BVC.	Todos os pacientes foram submetidos a implante cirúrgico de BVC: <ul style="list-style-type: none"> <li>• SVA: 424</li> <li>• SVM: 326</li> <li>• SVA + SVM: 66</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. O risco de tromboembolismo foi alto nos primeiros 90 dias após o implante da BVC. (10% para SVM e 3,6% para SVA).</li> <li>2. Pacientes em terapia com AVK após SVM apresentaram menor taxa de tromboembolismo (2,5%/ano vs. 3,9%/ano sem AVK; p = 0,05).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes submetidos à SVM apresentaram outras comorbidades que aumentam o risco tromboembólico: <ul style="list-style-type: none"> <li>• FA no pré-operatório: 55%</li> <li>• AE &gt; 55 mm: 33%</li> <li>• Tromboembolismo no pré-operatório: 18%</li> </ul> </li> <li>2. O benefício da anticoagulação nesses pacientes pode estar relacionado a comorbidades.</li> </ol>
Colli et al. (34), 2007, Estudo piloto, N = 75	AVK (RNI: 2-3) nos primeiros 3 meses, seguida por AAS vs. AAS isolado.	Pacientes submetidos a SVA com BVC	Ambos os grupos tiveram taxas semelhantes de tromboembolismo, hemorragia grave e sobrevida global.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esse estudo foi um estudo piloto e sem capacidade para detectar diferenças estatisticamente significativas nos desfechos.</li> </ol>
Aramendi et al. (35), 2005, RCT, N = 193	Triflusal a 600 mg vs. AVK (RNI: 2-3) durante 3 meses após o implante valvar.	Pacientes submetidos ao implante de BVC: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SVA: 93,8%</li> <li>2. SVM: 5,2%</li> <li>3. Dupla substituição valvar: 1,0%</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Taxas semelhantes de eventos tromboembólicos observadas em ambos os grupos.</li> <li>2. Hemorragia grave: maiores taxas de eventos no grupo de AVK (p = 0,048)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Triflusal não usado na prática clínica atual.</li> <li>2. Pode ser que esse estudo não tenha capacidade para detectar uma diferença nas taxas de eventos tromboembólicos.</li> </ol>
Brennan et al. (36), 2012, Obs, N = 25.656	Comparação de três regimes antitrombóticos durante a alta: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Apenas AAS (49% dos pacientes)</li> <li>2. Apenas AVK (12%)</li> <li>3. AAS + AVK (23%)</li> </ol>	Pacientes > 65 anos do banco de dados da Society of Thoracic Surgery que se submeteram a SVA com BVC <ul style="list-style-type: none"> <li>• A mediana de idade foi de 77 anos</li> </ul>	<p>Relacionado à monoterapia com aspirina:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. AVK + AAS foi associada a um ↓ risco ajustado de morte e eventos embólicos, mas a um ↑ risco de hemorragia.</li> <li>2. A monoterapia de varfarina foi associada a um risco semelhante de morte/eventos embólicos e hemorragia.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Viés de seleção e outros vieses associados a bancos de dados administrativos.</li> </ol>



**TABELA 3** Continua

Primeiro autor (nº ref.) ano, desenho, N	Comparação	População	Desfecho	Comentários/limitações
Intervalo da meta da RNI inferior para valvas mecânicas On-X na posição aórtica:				
Puskas et al. (40), 2014, ERC, N = 375	Uma estratégia de baixa RNI (1,5-2,0) vs. RNI padrão (2-3), 3 meses após a SVA	1. Pacientes submetidos a SVA isolado com valva On-X	1. Hemorragia maior: 1,48% vs. 3,26%/paciente-ano; (p = 0,047) para grupo bom baixa RNI vs. grupo de RNI padrão, respectivamente. 2. Eventos tromboembólicos e mortalidade por todas as causas foram semelhantes entre os grupos.	1. Provavelmente esse estudo não tenha tido capacidade para detectar uma diferença em eventos tromboembólicos. 2. Preocupações quanto ao controle rigoroso do manejo da RNI com monitoramento domiciliar semanal, o que pode não ser viável na prática rotineira.
Uso de terapia fibrinolítica de baixa dosagem e infusão lenta para trombose de valva mecânica				
Özkan et al. (41), 2013	1. Uso de ativador de plasminogênio tecidual de baixa dosagem e infusão lenta (25-100 mg em 6 h) sob a diretriz de ETS com doses repetidas se necessário 2. Nenhum grupo de comparação	1. 24 gestantes com 28 episódios de trombose valvar 2. Trombose valvar obstrutiva e não obstrutiva* incluídas	1. Foi observada a resolução completa do trombo em todos os pacientes. 2. Melhora da área valvar e gradientes transvalvares em pacientes com trombose obstrutiva. 3. Uma hemorragia placentária, resultando em parto prematuro 4. Cinco abortos espontâneos, que ocorreram 1 a 5 semanas após a administração trombolítica 5. Sem tromboembolismo	1. Estudo observacional/não randomizado 2. Ausência de grupo de comparação
Özkan et al. (42), 2015, Obs	1. Uso de ativador de plasminogênio tecidual de baixa dosagem e infusão lenta (25 mg em 25 h) com doses repetidas se necessário 2. Nenhum grupo de comparação	1. 114 pacientes com 120 episódios de trombose de prótese valvar 2. Trombose obstrutiva 3. Trombo não obstrutivo (diâmetro do trombo ≥ 10 mm)	1. Taxa de acerto: 90%. A classe funcional mais alta da NYHA foi o único preditor multivariado de resultados malsucedidos. 2. Complicações: morte = 1, complicações maiores não fatais = 4 (AVC, embolia, hemorragia GI, hematoma intra-abdominal), complicações menores = 3	1. Estudo observacional/não randomizado 2. Sem grupo de comparação.
Karthikeyan et al. (43), Metanálise	Essa metanálise incluiu 7 estudos que compararam a trombólise com cirurgia de urgência para trombose de prótese valvar	690 episódios de trombose valvar em 598 pacientes (incluindo 10 casos de trombose de bioprótese valvar) Cirurgia = 446 Trombólise = 244	1. O tratamento cirúrgico foi associado a uma maior chance de sucesso total em comparação à trombólise. 2. Maior tendência de mortalidade no grupo cirúrgico (13,5% no grupo cirúrgico vs. 9% no grupo trombolítico, razão de chances agrupada: 1,67, IC95%: 0,98-2,85; p = 0,060). 3. Outros desfechos como hemorragia importante, eventos tromboembólicos e trombose valvar recorrente favoreceram a cirurgia.	1. As definições de desfechos não foram padronizadas na maioria dos estudos. 2. Todos os estudos incluídos foram retrospectivos. 3. População heterogênea, incluindo 10 casos de trombose da bioprótese valvar e 15 casos de trombose da valva tricúspide.
*Para pacientes com trombose não obstrutiva da valva, esse estudo incluiu pacientes com tromboembolismo recente caso apresentassem diâmetro do trombo > 5 ou > 10 mm sem sintomas. † = maior/aumentado; ↓ = menor; AVC = acidente vascular cerebral; BVC = bioprótese valvar cardíaca; CI = cardiomiopatia isquêmica; DAC = doença da artéria coronariana; ERC = estudo randomizado controlado; ETS = ecocardiograma transesofágico; FA = fibrilação atrial; GI = gastrointestinal; H/d = histórico de; IC = intervalo de confiança; IM = infarto do miocárdio; Obs. = observacional; RNI = razão normalizada internacional; SVA = substituição valvar aórtica; SVM = substituição valvar mitral; VCM = valva cardíaca mecânica.				

observacional (n = 25.656) comparou os desfechos entre os pacientes que receberam varfarina, aspirina ou uma combinação nos primeiros 3 meses após o implante da bioprótese aórtica cirúrgica (36). Houve um menor risco de mortalidade e eventos tromboembólicos aos 3 meses no grupo de terapia combinada em comparação ao grupo com aspirina isolada, mas uma maior incidência de hemorragia. Nesse estudo, 58% dos pacientes do grupo de terapia combinada tinham histórico de fibrilação atrial, e 15% tinham histórico prévio de tromboembolismo. O ACC/AHA cita esse estudo para apoiar o uso da varfarina nos primeiros 3 meses, e as diretrizes da ESC o citam para apoiar a terapia com aspirina isolada nos primeiros 3 meses após o implante de uma bioprótese valvar aórtica. Em relação à duração da terapia anticoagulante, um estudo retrospectivo de 4.075 pacientes do Registro nacional de pacientes da Dinamarca comparou pacientes que foram tratados com varfarina *versus* sem varfarina após o implante cirúrgico da bioprótese valvar aórtica. O risco de eventos tromboembólicos e de mortalidade

foi menor nos pacientes tratados com varfarina durante 6 meses após a substituição da bioprótese valvar aórtica (37). Novamente, esse estudo é citado por ambas as diretrizes: pelo ACC/AHA, para apoiar o uso prolongado de varfarina até 6 meses após o implante da bioprótese valvar aórtica; e pela ESC, para apoiar o uso de aspirina isolada. No entanto, uma grande limitação desse estudo foi o uso frequente de aspirina em ambos os braços. Nos pacientes sem administração de varfarina, < 15% estavam administrando qualquer antiplaquetário (AAS, clopidogrel, dipiridamol ou combinação). Isso pode ter culminado em uma taxa maior de eventos no grupo “sem varfarina”. Surpreendentemente, pacientes que não receberam terapia com varfarina apresentaram uma tendência a maiores episódios de hemorragia, o que sugere viés de seleção e pode ter afetado a mortalidade nesse grupo.

**Novas evidências.** Estudos recentes forneceram *insights* sobre o potencial trombogênico de biopróteses valvares. Séries de casos mostraram que a trombose da

bioprótese valvar não é tão incomum quanto se pensava anteriormente (38) e que ela não se limita apenas ao período inicial após o implante valvar (7, 38). Esses estudos intensificaram ainda mais o debate sobre a natureza ideal e a duração da terapia antitrombótica após o implante de bioprótese valvar aórtica. Com base nessas evidências, corroboramos as recomendações do ACC/AHA para o uso de aspirina em doses baixas e terapia com AVK por até 6 meses após o implante valvar. O uso de anticoagulantes orais diretos tem sido desencorajado baseado no ensaio clínico GALILEO (estudo global comparando uma estratégia antitrombótica à base de rivaroxabana a uma estratégia baseada em antiplaquetários após a substituição da valva aórtica transcaterter para otimizar os resultados clínicos) (39), que foi encerrado precocemente devido a danos com rivaroxabana em comparação à terapia antiplaquetária após a substituição da valva aórtica transcaterter.

**META MAIS BAIXA DE RNI PARA DETERMINADAS VALVAS MECÂNICAS NA POSIÇÃO AÓRTICA.** As diretrizes do ACC/AHA recomendam que um intervalo mais baixo de RNI (1,5 a 2,0) possa ser considerado para pacientes com valva mecânica On-X em posição aórtica sem fatores de risco tromboembólicos adicionais (Classe IIb). No entanto, as diretrizes da ESC recomendam a meta padrão de RNI para esses pacientes (meta de RNI de 2,5).

As recomendações do ACC/AHA se baseiam em um estudo randomizado (40), que incluiu 375 pacientes com risco aumentado de tromboembolismo que foram submetidos à substituição da valva aórtica pela valva On-X. Houve uma incidência significativamente menor de hemorragia em pacientes que foram designados a um intervalo mais baixo de RNI (1,5 a 2,0). Houve eventos tromboembólicos maiores no grupo de RNI mais baixa que não atingiram uma significância estatística, sugerindo uma capacidade estatística inadequada no estudo. Outras características do projeto de estudo, como o controle rígido do manejo da RNI com o monitoramento domiciliar semanal, podem não ser viáveis na prática rotineira. Devido a essas preocupações, a ESC não recomenda o uso de uma meta mais baixa de RNI para a valva On-X com base nesse estudo (Tabela 3).

Recomendamos que o uso de uma meta mais baixa da RNI em pacientes com valva On-X na posição aórtica possa ser uma opção em alguns pacientes com alto risco de hemorragia; no entanto, essa abordagem garante um monitoramento muito próximo da RNI.

**USO DE TERAPIA FIBRINOLÍTICA DE BAIXA DOSAGEM E INFUSÃO LENTA PARA TROMBOSE DE VALVA MECÂNICA.** As diretrizes do ACC/AHA consideram a cirurgia ou o uso de terapia fibrinolítica de baixa dosagem e infusão lenta (25 mg de ativador de

plasminogênio tipo tecidual durante 6 a 24 h sem bólus) como uma abordagem inicial comparável (Classe I). As diretrizes da ESC, por outro lado, preferem a cirurgia e recomendam a dose padrão (ativador de plasminogênio tecidual recombinante a 10 mg em bólus + 90 mg em 90 min com HNF) da terapia fibrinolítica (Classe IIa) quando o risco cirúrgico é considerado alto/não disponível ou para trombose da valva do lado direito.

As recomendações do ACC/AHA se baseiam em alguns estudos de Özkan et al. (41, 42). A recomendação da ESC é baseada em uma metanálise de 7 ensaios clínicos (43) que favorece a cirurgia em detrimento da trombólise. A maioria dos estudos incluídos nesta metanálise usou doses padrão recomendadas dos agentes trombolíticos.

Entendemos que a escolha da abordagem trombolítica *versus* cirúrgica deve ser individualizada e baseada em uma discussão da equipe multidisciplinar, após ponderar cuidadosamente os riscos e benefícios de cada abordagem.

**REPARO TRANSCATERTER DA REGURGITAÇÃO PARAVALVAR.** Embora ambas as diretrizes recomendem o fechamento transcaterter para o vazamento paravalvar em pacientes adequados e com maior risco de cirurgia, o grau de recomendação pelas diretrizes da ESC é mais fraco (Classe IIb) em comparação à diretrizes do ACC/AHA (Classe IIa).

**Novas evidências.** Um recente estudo retrospectivo (44) comparou 195 pacientes submetidos a terapia percutânea com 186 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico. O maior sucesso técnico com cirurgia nesse estudo levou a eventos adversos intra-hospitalares mais elevados, embora a sobrevivência a longo prazo ajustada pelo risco tenha sido semelhante entre os dois grupos. Esse estudo não avaliou a melhora sintomática ou a ausência de insuficiência cardíaca ou de readmissões relacionadas. Um segundo estudo retrospectivo (45), o qual incluiu 231 pacientes, mostrou um desfecho composto mais baixo de mortalidade por todas as causas e hospitalização devido a insuficiência cardíaca com abordagem cirúrgica em comparação à abordagem transcaterter, que foi impulsionada principalmente pela baixa incidência de hospitalização por insuficiência cardíaca embora houvesse uma tendência a menor mortalidade a longo prazo com a abordagem cirúrgica.

Com base nos resultados desses estudos, a cirurgia provavelmente continua sendo a abordagem preferencial em pacientes de baixo risco devido à menor morbidade a longo prazo e à ausência de insuficiência cardíaca, já o reparo transcaterter é uma opção em pacientes com anatomia adequada e maior risco de mortalidade no perioperatório.

**PROCEDIMENTO DE ROSS.** As diretrizes do ACC/AHA consideram a substituição da valva aórtica por

um autoenxerto pulmonar (procedimento de Ross) em pacientes jovens razoável quando realizada por um cirurgião experiente e quando a anticoagulação é contraindicada ou indesejável (Classe IIb), mas enfatizando que “cirurgiões experientes e focados” devem realizar esse procedimento. Nenhuma recomendação é fornecida pela ESC quanto ao procedimento de Ross.

**Novas evidências.** Um recente estudo retrospectivo mostrou benefícios de mortalidade em pacientes (com 18 a 65 anos de idade) que foram submetidos a procedimento de Ross em comparação a pacientes que receberam uma valva aórtica mecânica isolada em 20 anos de seguimento apesar de um tempo de revascularização e tempo de clampeamento muito maior nesses pacientes durante o procedimento de Ross (46). No entanto, é importante destacar que, do total de 392 procedimentos de Ross realizados, a maioria foi realizada por um único operador. Portanto, é provável que a generalização desse estudo e o uso do procedimento de Ross sejam limitados. Corroboramos as diretrizes do ACC/AHA de que esse procedimento deve ter preferência em relação a um implante de PVC mecânica: 1) para pacientes relativamente mais jovens e com poucas comorbidades; e

2) somente quando realizado por cirurgião com vasta experiência nesse procedimento.

## CONCLUSÕES

Encontramos várias diferenças entre as duas principais diretrizes da sociedade em relação às recomendações de manejo desses pacientes. Um pequeno número de recomendações das diretrizes parece contraditório. Também encontramos um pequeno número de estudos que são citados por ambas as diretrizes, apesar de indicarem recomendações opostas. A partir dessas diferenças, é evidente que faltam evidências de alta qualidade em relação ao manejo de pacientes com PVC. Até que haja mais estudos randomizados disponíveis para esses pacientes, algumas dessas recomendações continuarão sendo motivo de debate.

**CORRESPONDÊNCIA.** Dr. Maninder Singh, Department of Cardiology, Guthrie Medical Group/Robert Packer Hospital, 1 Guthrie Square, Sayre, Pennsylvania 18840, EUA. E-mail: maninder.amc@gmail.com. Twitter: @Maninde05501655, @Guthrie-Clinic, @pattypellikka.

## REFERÊNCIAS

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.
2. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:252-89.
3. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, et al. Standardized definitions of structural deterioration and valve failure in assessing long-term durability of transcatheter and surgical aortic bioprosthetic valves: a consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) endorsed by the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017;38:3382-90.
4. Kappetein AP, Head SJ, Généreux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J* 2012;33:2403-18.
5. Dvir D, Bourguignon T, Otto CM, et al. Standardized definition of structural valve degeneration for surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves. *Circulation* 2018;137:388-99.
6. Salau E, Mahjoub H, Dahou A, et al. Hemodynamic deterioration of surgically implanted bioprosthetic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:241-51.
7. Egbe A, Pislaru SV, Ali MA, et al. Early prosthetic valve dysfunction due to bioprosthetic valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2018;11: 951-8.
8. Johnston DR, Soltesz EG, Vakili N, et al. Long-term durability of bioprosthetic aortic valves: implications from 12,569 implants. *Ann Thorac Surg* 2015;99:1239-47.
9. Sénége T, Le Tourneau T, Foucher Y, et al. Early structural valve deterioration of Mitroflow aortic bioprosthesis. *Circulation* 2014;130:2012-20.
10. Chiang YP, Chikwe J, Moskowitz AJ, Itagaki S, Adams DH, Egorova NN. Survival and long-term outcomes following bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement in patients aged 50 to 69 years. *JAMA* 2014;312:1323.
11. Weber A, Nouredine H, Englberger L, et al. Ten-year comparison of pericardial tissue valves versus mechanical prostheses for aortic valve replacement in patients younger than 60 years of age. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:1075-83.
12. Glaser N, Jackson V, Holzmann MJ, Franco-Cereceda A, Sartipy U. Aortic valve replacement with mechanical vs. biological prostheses in patients aged 50-69 years. *Eur Heart J* 2016;37:2658-67.
13. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, et al. Mechanical or biologic prostheses for aortic-valve and mitral-valve replacement. *N Engl J Med* 2017;377:1847-57.
14. Dunning J, Gao H, Chambers J, et al. Aortic valve surgery: Marked increases in volume and significant decreases in mechanical valve use—an analysis of 41,227 patients over 5 years from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:776-82.
15. Silaschi M, Wendler O, Seiffert M, et al. Transcatheter valve-in-valve implantation versus redo surgical aortic valve replacement in patients with failed aortic bioprostheses. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2017;24:63-70.
16. VIVID - Valve-in-Valve International Data Registry. Available at: <https://valveinvalve.org/aboutvalve-in-valve-international-data/>. Accessed December 16, 2018.
17. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:75-475.
18. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1506-11.
19. Tinker JH, Tarhan S. Discontinuing anticoagulant therapy in surgical patients with cardiac valve prostheses. *JAMA* 1978;239:738.
20. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J* 2014;35:2383-431.
21. Butchart EG, Gohlke-Bärwolf C, Antunes MJ, et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005;26:2463-71.
22. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2015;131:488-94.
23. Delate T, Meisinger SM, Witt DM, Jenkins D,

- Douketis JD, Clark NP. Bridge therapy outcomes in patients with mechanical heart valves. *Clin Appl Thromb* 2017;23:1036-41.
24. Guglielmetti LC, Sorabella R, Chiuzan C, et al. Bridging anticoagulation after mechanical aortic heart valve replacement: a questionable routine. *Ann Thorac Surg* 2016;102:48-54.
25. Daniels PR, McBane RD, Litin SC, et al. Periprocedural anticoagulation management of mechanical prosthetic heart valve patients. *Thromb Res* 2009;124:300-5.
26. PERIOP 2 - A Safety and Effectiveness of LMWH vs Placebo Bridging Therapy for Patients on Long Term Warfarin Requiring Temporary Interruption of Warfarin. *ClinicalTrials.gov*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00432796>. Accessed November 11, 2018.
27. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J* 2015;170:141-8.e1.
28. Meschengieser SS, Fondevila CG, Frontroth J, Santarelli MT, Lazzari MA. Low-intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin versus high-intensity oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:910-6.
29. Turpie A, Gent M, Laupacis A, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993;329:524-9.
30. Dong M-F, Ma Z-S, Ma S-J, et al. Anticoagulation therapy with combined low dose aspirin and warfarin following mechanical heart valve replacement. *Thromb Res* 2011;128:e91-4.
31. Massel DR, Little SH. Antiplatelet and anticoagulation for patients with prosthetic heart valves. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD003464.
32. Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, et al. Antiplatelet therapy for stable coronary artery disease in atrial fibrillation patients taking an oral anticoagulant: a nationwide cohort study. *Circulation* 2014;129:1577-85.
33. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1111-9.
34. Colli A, Mestres CA, Castella M, Gherli T. Comparing warfarin to aspirin (WoA) after aortic valve replacement with the St. Jude Medical Epic heart valve bioprosthesis: results of the WoA Epic pilot trial. *J Heart Valve Dis* 2007;16:667-71.
35. Aramendi JI, Mestres C-A, Martínez-León J, Campos V, Muñoz G, Navas C. Triflusal versus oral anticoagulation for primary prevention of thromboembolism after bioprosthetic valve replacement (trac): prospective, randomized, co-operative trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:854-60.
36. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, et al. Early anticoagulation of bioprosthetic aortic valves in older patients: results from the society of thoracic surgeons adult cardiac surgery national database. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:971-7.
37. Mérie C, Køber L, Skov Olsen P, et al. Association of warfarin therapy duration after bioprosthetic aortic valve replacement with risk of mortality, thromboembolic complications, and bleeding. *JAMA* 2012;308:2118-25.
38. Egbe AC, Pislaru SV, Pellikka PA, et al. Bioprosthetic valve thrombosis versus structural failure: clinical and echocardiographic predictors. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2285-94.
39. Rivaroxaban (Xarelto): increase in all-cause mortality, thromboembolic and bleeding events in patients after transcatheter aortic valve replacement in a prematurely stopped clinical trial. 2018. Available at: [http://www.hpra.ie/docs/defaultsource/default-document-library/important-safety-information-xarelto-\(rivaroxaban\)-\(oct-2018\).pdf?sfvrsn=0](http://www.hpra.ie/docs/defaultsource/default-document-library/important-safety-information-xarelto-(rivaroxaban)-(oct-2018).pdf?sfvrsn=0). Accessed October 21, 2018.
40. Puskas J, Gerdtsch M, Nichols D, 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;147:1202-11.
41. Ozkan M, Cakal B, Karakoyun S, et al. Thrombolytic therapy for the treatment of prosthetic heart valve thrombosis in pregnancy with low-dose, slow infusion of tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 2013;128:532-40.
42. Özkan M, Gündüz S, Gürsoy OM, et al. Ultraslow thrombolytic therapy: a novel strategy in the management of PROsthetic MEchanical valve Thrombosis and the prEdictors of outcomE: The Ultra-slow PROMETEE trial. *Am Heart J* 2015;170:409-18.e1.
43. Karthikeyan G, Senguttuvan NB, Joseph J, Devasenapathy N, Bahl VK, Airan B. Urgent surgery compared with fibrinolytic therapy for the treatment of left-sided prosthetic heart valve thrombosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Heart J* 2013;34:1557-66.
44. Alkhouli M, Rihal CS, Zack CJ, et al. Transcatheter and surgical management of mitral paravalvular leak. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017;10:1946-56.
45. Millán X, Bouhout I, Nozza A, et al. Surgery versus transcatheter interventions for significant paravalvular prosthetic leaks. *J Am Coll Cardiol Intv* 2017;10:1959-69.
46. Buratto E, Shi WY, Wynne R, et al. Improved survival after the Ross procedure compared with mechanical aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1337-44.

---

**PALAVRAS-CHAVE** comparação, diretrizes, diagnóstico por imagem, doença valvular cardíaca, próteses valvares cardíacas