

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
INSTITUTO DANTE PAZZANESE DE CARDIOLOGIA**

**Larissa Ventura Ribeiro Bruscky**

**Evolução tardia das próteses biológicas e mecânicas em posição aórtica**

**São Paulo**

**2020**

LARISSA VENTURA RIBEIRO BRUSCKY

Evolução tardia das próteses biológicas e mecânicas em posição aórtica

**Versão Corrigida**

**(Versão original encontra-se na unidade  
que aloja o Programa de Pós-graduação)**

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia- Entidade Associada da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Programa de Mestrado Profissional Associado à Residência em Medicina Cardiovascular.  
Área de concentração: Prevenção, Diagnóstico e Tratamento em Medicina Cardiovascular.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Gun.  
Coorientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Auristela Isabel de Oliveira Ramos.

São Paulo

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca do Instituto Dante Pazzanese de  
Cardiologia

©reprodução autorizada pelo autor

Bruscky, Larissa Ventura Ribeiro

Evolução tardia das próteses biológicas e mecânicas em posição aórtica /  
Larissa Ventura Ribeiro Bruscky – São Paulo, 2020.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia  
Universidade de São Paulo. Mestrado Profissional Associado à Residência em  
Medicina Cardiovascular.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Gun  
Coorientadora: Profa. Dra. Auristela Izabel de Oliveira Ramos

Descritores: 1. Bioprótese. 2. Implante de Prótese de Valva Cardíaca. 3.  
Valva Aórtica. 4. Próteses Valvulares Cardíacas.

USP/IDPC/Biblioteca/12/20

Nome: BRUSCKY, Larissa Ventura Ribeiro

Título: Evolução tardia das próteses biológicas e mecânicas em posição aórtica

Dissertação apresentada ao Instituto Dante Pazzanese de  
Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de  
São Paulo, para obtenção do título de Mestre em  
Ciências.

Aprovado em: 19 de maio de 2020

Banca Examinadora

Prof. Dr. Renato Tambellini Arnoni

Instituição: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC)

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr. Marcelo Luiz Campos Vieira

Instituição: Instituto do Coração do HCFMUSP

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr. José Lázaro de Andrade

Instituição: Instituto Sírio-Libanês de ensino e pesquisa

Julgamento: Aprovado

Dedico esta tese a todos os membros da minha família, em especial ao meu marido Lucas Bruscky. Sua participação nessa conquista foi fundamental, agradeço muito pelo companheirismo e apoio em todos os momentos.

Agradeço aos meus pais que sempre foram meu grande exemplo não só na vida pessoal, mas profissional. Às minhas irmãs, Rebeca e Mariana, que sempre se mostram presente apesar da distância que nos separa.

E um agradecimento especial a minha filha Amanda, que cresceu forte e me acompanhou em todos os segundos da elaboração da tese.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecimento especial à Prof<sup>a</sup>. Dra. Auristela Ramos pelas horas dedicadas ao desenvolvimento do trabalho e por ter compartilhado sua brilhante capacidade acadêmica comigo.

Ao Prof. Dr. Carlos Gun, a quem tenho profunda gratidão, respeito e admiração. Agradeço muito por ter confiado no meu potencial.

À estatística Alice Lemos, não só pela análise e auxílio na interpretação dos dados desta tese de mestrado, mas pelos ensinamentos de vida e amizade desenvolvida durante a sua elaboração.

Ao Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) e à Seção de Valvopatia do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, pela liberação de prontuários dos componentes dos grupos estudados nesta tese.

Ao Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, onde pude evoluir profissionalmente e ter tido a oportunidade de aprender e fazer o melhor da Cardiologia.

## RESUMO

Bruscky, Larissa. Evolução tardia das próteses biológicas e mecânicas em posição aórtica [Dissertação]. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – Entidade Associada da Universidade de São Paulo; 2020.

**Introdução:** Apesar da constante renovação e aprimoramento das próteses valvares cardíacas a decisão sobre substituição por prótese biológica ou mecânica permanece controversa.

**Objetivo:** Comparar o tempo de sobrevida livre de reoperação, de mortalidade tardia por todas as causas, e de eventos adversos nos pacientes portadores de bioprótese ou prótese mecânica em posição aórtica.

**Métodos:** Estudo observacional, do tipo coorte histórica por análise de prontuário. Foram selecionados 221 pacientes operados entre 2004 e 2008, de maneira que tivessem pelo menos 10 anos de evolução. Foram excluídos seis (2,7%) pacientes que morreram antes de 30 dias e treze (5,8%) pacientes que perderam o acompanhamento ambulatorial.

**Resultados:** Entre os 202 pacientes incluídos para análise, a média de idade foi de aproximadamente 50 anos para ambos os grupos, com a maioria (70%) do sexo masculino. A média de seguimento foi  $9,29 \pm 3,8$  anos, com mediana de 10,4 anos e 74% dos pacientes tinham mais de oito anos de seguimento. A probabilidade de sobrevida livre de óbito e reoperação foi significativamente maior nos pacientes com prótese mecânica (HR=0,33; IC 95%=0,13-0,79;  $p=0,013$ ). Não houve diferença entre os grupos em relação à mortalidade tardia. O percentual ajustado pelos dados censurados para mortalidade tardia foi de 6,11% para o grupo de prótese biológica e 7,9% para prótese mecânica ( $p=0,68$ ). Por outro lado, o risco de reoperação foi significativamente maior em pacientes tratados com prótese biológica em comparação com a prótese mecânica (HR=0,062; IC 95%=0,008-0,457;  $p=0,006$ ). O risco de eventos adversos composto de acidente vascular cerebral, sangramento, endocardite, trombose e regurgitação paraprotética foi semelhante entre os grupos (HR=1,20; IC 95%=0,74-1,93;  $p=0,44$ ). O risco de sangramento foi significativamente maior em pacientes tratados com prótese mecânica em comparação com a prótese biológica (HR=3,65; IC 95%=1,43-9,29;  $p=0,0064$ ), porém não houve sangramento fatal.

**Conclusões:** A probabilidade de sobrevida livre de óbito e reoperação foi significativamente maior nos pacientes com prótese mecânica, às custas da maior durabilidade da prótese. Não houve diferença de mortalidade em 10 anos entre os dois grupos. A necessidade de reoperação foi significativamente maior nos pacientes com bioprótese e com idade inferior a 30 anos.

Embora não tenha havido nenhum sangramento fatal, pacientes com prótese mecânica apresentaram mais sangramento.

**Palavras-chave:** Bioprótese. Implante de prótese de valva cardíaca. Valva aórtica. Próteses valvulares cardíacas.



## ABSTRACT

Bruscky, Larissa. Late outcome of biological versus mechanical aortic valve prosthesis [thesis]. Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia – entity associated with Universidade de São Paulo; 2020.

**Introduction:** Despite the constant renovation and improvement of cardiac valve prostheses, the decision about replacement by biological or mechanical remains controversial.

**Objective:** To compare the event-free survival time of reoperation, late mortality from all causes, and adverse events in patients with bioprostheses or mechanical prostheses in aortic position.

**Methods:** This was an observational, historical cohort study made by medical record analysis. A total of 221 patients operated between 2004 and 2008 were selected, so that they had at least 10 years of evolution. Six (2.7%) patients who died before 30 days and 13 (5.8%) patients who missed outpatient follow-up were excluded.

**Results:** Among the 202 patients included for analysis, the average age was approximately 50 years for both groups, with the majority (70%) being male. The mean follow-up was  $9.29 \pm 3.8$  years, with a median of 10.4 years and 74% of the patients had more than eight years of follow-up. The probability of death-free survival and reoperation was significantly higher in patients with mechanical prostheses (HR = 0.33; 95% CI = 0.13-0.79;  $p = 0.013$ ). There was no difference between the groups regarding late mortality. The percentage adjusted for censored data for late mortality was 6.11% for the biological prosthesis group and 7.9% for mechanical prostheses ( $p = 0.68$ ). On the other hand, the risk of reoperation was significantly higher in patients treated with biological prostheses compared to mechanical prostheses (HR = 0.062; 95% CI = 0.008-0.457;  $p = 0.006$ ). The risk of adverse events composed of stroke, bleeding, endocarditis, thrombosis and paraprosthetic regurgitation was similar between the groups (HR = 1.20; 95% CI = 0.74-1.93;  $p = 0.44$ ). The risk of bleeding was significantly higher in patients treated with mechanical prosthesis compared to biological prosthesis (HR = 3.65; 95% CI = 1.43-9.29;  $p = 0.0064$ ), but there was no fatal bleeding.

**Conclusions:** The probability of death-free survival and reoperation was significantly higher in patients with mechanical prostheses, due to the longer durability of the prosthesis. There was no difference in 10-year mortality between the two groups. The need for reoperation was significantly higher in patients with bioprostheses and under the age of 30 years. Although there was no fatal bleeding, patients with mechanical prosthesis experienced more bleeding.

**Descriptors:** Bioprosthesis. Heart valve prosthesis implantation. Aortic valve. Heart valve prosthesis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Conceituação de disfunção de prótese biológica. ....	21
Figura 2 - Distribuição dos pacientes. ....	24
Tabela 1 - Caracterização da amostra. ....	25
Figura 3 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevida livre de eventos (óbito ou reoperação). ....	26
Figura 4 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevida. ....	27
Tabela 2 - Taxa de óbito em 10 anos. ....	27
Figura 5 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevida livre de reoperação entre os grupos. ....	28
Tabela 3 - Taxa de reoperação em 10 anos. ....	28
Figura 6 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevida livre de reoperação separados por subgrupos de < 30 anos, entre 30 e 49 anos e ≥ 50 anos. ....	29
Figura 7 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevida livre de desfechos secundários (AVC, sangramento, endocardite, trombose e RPP). ....	30
Figura 8 - Gráfico de forest plot do efeito dos eventos adversos em relação ao tipo de prótese (mecânica ou biológica). ....	30
Figura 9 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevida livre de sangramento. ....	31
Tabela 4 - Taxa de sangramento em 10 anos. ....	31
Figura 10 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevida livre de AVC. .	32
Tabela 5 - Taxa de AVC em 10 anos. ....	32
Figura 11 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevida livre de RPP. ....	33
Tabela 6 - Taxa de RPP em 10 anos. ....	33
Figura 12 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevida livre de endocardite. ....	34
Tabela 7 - Taxa de endocardite em 10 anos. ....	34
Figura 13 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevida livre de trombose. ....	35
Tabela 8 - Taxa de trombose em 10 anos. ....	35
Tabela 9 - Taxa de DPP diagnosticada no primeiro ECO. ....	36
Figura 14 - Curva de dispersão de dias entre a indicação e a realização da cirurgia. ....	36

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1 Próteses mecânicas</b> .....	<b>10</b>
<b>1.2 Próteses biológicas</b> .....	<b>11</b>
<b>1.3 Seleção da prótese</b> .....	<b>12</b>
<b>1.4 Fatores relacionados à prótese</b> .....	<b>12</b>
1.4.1 Prótese biológica .....	12
1.4.2 Prótese mecânica.....	14
<b>1.5 Fatores relacionados ao paciente</b> .....	<b>14</b>
<b>1.6 Cenário mundial x Brasil</b> .....	<b>16</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1 Objetivo primário</b> .....	<b>17</b>
<b>2.2 Objetivo secundário</b> .....	<b>17</b>
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>18</b>
<b>3.1 Amostra e amostragem</b> .....	<b>18</b>
<b>3.2 Aspectos éticos</b> .....	<b>18</b>
<b>3.3 Critérios de inclusão</b> .....	<b>18</b>
<b>3.4 Critérios de exclusão</b> .....	<b>19</b>
<b>3.5 Definições</b> .....	<b>19</b>
<b>3.6 Análise estatística</b> .....	<b>22</b>
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>24</b>
<b>4.1 População</b> .....	<b>24</b>
<b>4.2 Mortalidade precoce</b> .....	<b>25</b>
<b>4.3 Desfecho primário</b> .....	<b>26</b>
<b>4.4 Desfecho secundário</b> .....	<b>29</b>
4.4.1 Sangramento .....	31
4.4.2 Acidente vascular cerebral.....	32
4.4.3 Regurgitação paraprotética .....	33
4.4.4 Endocardite .....	34
4.4.5 Trombose de prótese .....	35
<b>4.5 Desproporção prótese-paciente</b> .....	<b>36</b>
<b>4.6 Tempo entre indicação da cirurgia - realização da cirurgia</b> .....	<b>36</b>
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	<b>37</b>
<b>5.5 Limitações do estudo</b> .....	<b>40</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>41</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>42</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A estenose da valva aórtica (EA) é a doença valvar cardíaca mais comum em adultos e a terceira causa dentre as doenças cardiovasculares, ficando atrás da hipertensão arterial e doença arterial coronariana. Estima-se que 1 a 2% das pessoas com mais de 65 anos e 12% com mais de 75 anos têm a doença. Dentre os portadores com mais de 75 anos, 3,4% apresentam estenose aórtica grave.(1)

Existem três causas primárias principais de EA: calcificação ou degeneração, anormalidade congênita (valva unicúspide ou bicúspide) e doença valvar reumática. Causas raras incluem síndromes metabólicas (doença de Fabry e amiloidose), doenças imunológicas inespecíficas (tal como lúpus eritematoso sistêmico), doença de Paget, uricemia, medicamentosa, terapia de radiação e doença renal em estágio final.(2)

Já a insuficiência da valva aórtica (IA) pode ser causada por doenças crônicas com etiologias semelhantes às observadas na estenose aórtica, acrescido de doenças que causam dilatação da aorta ascendente ou dos seios de Valsalva, ou, pode ocorrer agudamente, apresentando-se como insuficiência cardíaca.(3)

A terapia de substituição valvar tem um longo histórico de evolução e aprimoramento, porém a busca pela prótese ideal ainda continua. A substituição perfeita da prótese apresentaria uma boa hemodinâmica, baixa trombogenicidade, ausência de necessidade de anticoagulação, durabilidade prolongada, mínima hemólise, facilidade de implante e mínimas complicações pós-operatórias como endocardite. Atualmente dispomos de duas categorias de prótese valvar cirúrgica: a prótese biológica e a mecânica.

### 1.1 Próteses mecânicas

A primeira prótese cardíaca artificial foi a bola-gaiola, que utiliza uma gaiola de metal para abrigar uma bola de elastômero de silicone. Ela foi implantada pela primeira vez em 1952 por Charles A. Hufnagel em dez pacientes, dos quais seis sobreviveram à cirurgia, marcando o primeiro sucesso em prótese valvar cardíaca. Uma prótese semelhante foi inventada por Miles Lowell Edwards e Albert Starr em 1960 (comumente chamada de Starr-Edwards *Silastic Ball Valve*) com o primeiro implante humano em 21 de setembro de 1960. Porém, próteses de esfera com gaiola têm uma alta tendência a formar coágulos sanguíneos, tendo sido interrompida sua produção no ano de 2007.(4)

Logo depois vieram as próteses de disco basculante. A primeira disponível clinicamente foi a prótese Bjork-Shiley, que sofreu várias mudanças significativas no projeto desde sua introdução em 1969. As próteses de disco basculante têm um único oclisor circular controlado por um suporte de metal coberto por um tecido de politetrafluoroetileno e seu disco é feito de um material de carbono extremamente rígido (carbono pirolítico).(5)

Depois vieram as próteses de duplo disco, projeto introduzido em 1979. Elas fornecem um fluxo sanguíneo mais natural do que os implantes de bola-gaiola ou disco basculante. Uma das principais características dessas próteses é que elas são mais bem toleradas que as próteses descritas anteriormente com a vantagem de terem uma área efetiva valvar maior (2,4-3,2 cm<sup>2</sup> *versus* 1,5-2,1 cm<sup>2</sup> para as próteses de folheto único). Além disso, elas são as menos trombogênicas entre as próteses mecânicas.(6)

## 1.2 Próteses biológicas

As próteses biológicas podem ser heterólogas (bovina ou porcina), homólogas (transplante valvar de doador morto) ou correspondentes ao transplante autólogo da valva pulmonar para a posição da valva aórtica (cirurgia de Ross). A história das próteses teciduais originou-se da evidência das vantagens hemodinâmicas e biológicas das próteses homólogas, implantadas pela primeira vez na posição aórtica por Donald Ross em 1962. A primeira geração de próteses biológicas heterólogas consistia substancialmente de próteses porcinas, as mais semelhantes às humanas.(5)

Como postulado por Carpentier, uma compreensão das propriedades químicas do tecido biológico levou a uma pesquisa contínua e intensiva sobre a criação de uma bioprótese que proporcionaria menor deterioração estrutural. O pericárdio bovino foi identificado como promissora fonte alternativa de tecido para a produção de folhetos artificiais, devido às suas características histológicas e físicas em termos de espessura, flexibilidade e ampla disponibilidade. Em 1971, o cirurgião cardíaco Marian Ion Ionescu em Leeds, na Inglaterra, começou a produção e implantação das próteses de pericárdio bovino. A proposta era criar uma prótese completamente artificial, otimizar a configuração anatômica e evitar a geometria fixa da prótese de um animal. O pericárdio bovino tratado com glutaraldeído foi montado em um stent flexível a fim de conseguir uma abertura síncrona dos três folhetos (prótese Ionescu-Shiley). Apesar do entusiasmo inicial, após cinco anos de seguimento foram relatados os primeiros casos de deterioração estrutural da prótese. Para melhorar a durabilidade, após 1980, os pesquisadores ficaram focados em reduzir a forma de fixação das próteses, chegando

aos folhetos com fixação zero ou baixa pressão, e em desenvolver métodos de antimineralização.(5)

Mudando também a forma de abordagem cirúrgica na busca de técnicas menos invasivas, mais recentemente foi desenvolvida a prótese aórtica implantada por cateter. Inventada e desenvolvida no Hospital da Universidade de Aarhus, Dinamarca, em 1989, por Henning Rud Andersen, que realizou os primeiros implantes em animais no mesmo ano. O primeiro implante com sucesso em humano foi realizado em 2002 por Alain Cribier no Hospital Charles Nicolle, na Universidade de Rouen. Desde então, estão disponíveis vários modelos de próteses transcater autoexpansivas e com balão expansivo.(7)

### **1.3 Seleção da prótese**

Apesar da constante renovação e aprimoramento das próteses, a decisão sobre substituição por prótese biológica ou mecânica para a posição aórtica permanece controversa. A principal desvantagem da prótese biológica é a degeneração progressiva dos folhetos, porém, apresenta uma baixa trombogenicidade com menor tempo de anticoagulação e ausência de ruídos. Já as próteses mecânicas exigem anticoagulação prolongada, modificações substanciais no estilo de vida e carregam um maior risco a longo prazo de tromboembolismo e eventos hemorrágicos, entretanto têm uma performance hemodinâmica melhor.(8)

A escolha sobre qual prótese utilizar deve basear-se em vários fatores relacionados à prótese (como a durabilidade, hemodinâmica esperada, necessidade de anticoagulação), às características do paciente (tais como idade, gênero, possibilidade de gravidez, nível socioeconômico, risco de eventos adversos) e às preferências do indivíduo.(3)

### **1.4 Fatores relacionados à prótese**

#### **1.4.1 Prótese biológica**

O tecido utilizado na confecção da prótese, o desenho e a forma como se fixam os folhetos sobre a base, ou anel da prótese, além da maneira como os folhetos são esterilizados e armazenados, têm impacto na durabilidade dela.

Uma prótese de tecido fornece algumas vantagens claras em termos de biocompatibilidade, porém tem a durabilidade reduzida.(5) A calcificação que pode ocorrer nos folhetos da bioprótese não está completamente esclarecida, resulta de uma reação entre o

cálcio e fósforo, varia com o tipo de prótese e é comum em jovens, renais crônicos e próteses expostas a maior estresse mecânico. As próteses teciduais tradicionais são tratadas e armazenadas em glutaraldeído, um composto químico que atrai o cálcio e pode fazer com que ela se degenere, exigindo reoperação para substituição. O papel do glutaraldeído na fixação e armazenamento das próteses tem sido muito estudado e tecnologias têm sido desenvolvidas para minimizar o impacto deste na calcificação das biopróteses. Como exemplo, recentemente lançado nos Estados Unidos, o tecido resiliente é composto de pericárdio bovino que foi preservado com glicerol ao invés de glutaraldeído para reduzir o acúmulo de cálcio no tecido da prótese e permitir que seja armazenada seca. Nos estudos em animais, tem sido demonstrado que o tecido resiliente reduz significativamente o acúmulo de cálcio em comparação com tecidos valvares tradicionais, permitindo que a prótese dure mais tempo.(9) Além do tipo de tecido utilizado, a tecnologia de armazenamento também vem se aprimorando com o objetivo de extrair lipídeos, reduzir o glutaraldeído livre, minimizar a absorção do colesterol e estabilizar o colágeno dos folhetos, reduzindo a disfunção estrutural das biopróteses.

Em relação à hemodinâmica das próteses, a área efetiva valvar das biopróteses é um pouco menor que a das próteses mecânicas pela necessidade de suporte rígido robusto para a fixação do tecido biológico, especialmente nas porcinas. Mais recentemente surgiram próteses com sistema de liberação rápida, sem sutura, para ajudar a reduzir os tempos de pinçamento aórtico e circulação extracorpórea, além de apresentarem melhor performance hemodinâmica.(10)

Outras complicações relacionadas à prótese que devem ser consideradas são as disfunções não estruturais: desproporção prótese-paciente (DPP) e a regurgitação paraprotética (RPP). Desde a definição do conceito de DPP por Rahimtoola em 1978, este tema tem sido objeto de muitas pesquisas, dada a sua influência no prognóstico dos pacientes, estando associado à menor regressão dos sintomas, à progressão da hipertrofia ventricular esquerda, à manutenção dos gradientes transvalvares elevados, à diminuição da durabilidade das próteses e ao aumento da mortalidade a longo prazo.(11) Especificamente na posição aórtica, a DPP tem mais chance de ocorrer em paciente com anel aórtico pequeno (diâmetro transversal < 18mm ao ecocardiograma) ou com via de saída do ventrículo esquerdo estreita (< 15mm). Para pacientes com anel aórtico pequeno, a área efetiva valvar é crucial para otimizar o desempenho hemodinâmico da prótese e, portanto, evitar DPP. As próteses mecânicas de duplo disco pequenas geralmente têm áreas efetivas maiores que próteses



biológicas do mesmo diâmetro. Em alguns casos, pacientes com um pequeno anel podem, portanto, se beneficiar de uma prótese mecânica.(12)

Já a RPP é uma complicação incomum associada ao implante de prótese valvar, porém pode apresentar-se na forma grave. Consiste em uma comunicação anormal entre a estrutura da prótese implantada e o tecido cardíaco, gerando um fluxo turbulento de sangue com repercussões clínicas variadas. Sua incidência com repercussão hemodinâmica varia na literatura entre 3% a 6%, porém é mais comum na posição mitral, com dados pouco consistentes na posição aórtica.(13)

#### 1.4.2 Prótese mecânica

Os riscos das próteses mecânicas estão relacionados à terapia anticoagulante. As próteses mecânicas são trombogênicas, independente do ritmo cardíaco, com risco proibitivo de fenômenos tromboembólicos se não estiverem com o uso adequado de anticoagulante oral. A varfarina segue sendo a principal medicação a ser utilizada. Estudo com dabigatrana foi interrompido precocemente por alto risco de sangramento e trombose de prótese, logo, o uso dos novos anticoagulantes orais é contraindicado nas próteses mecânicas.(14) Mesmo com o uso de anticoagulação, o risco de trombose ou sangramento é aparente quando o índice normalizado internacional (INR) está fora do objetivo para próteses na posição aórtica, exigindo um monitoramento preciso e contínuo dos pacientes.(15)

A principal vantagem das próteses mecânicas, no entanto, é a durabilidade, com a disfunção de prótese por deterioração estrutural evidenciado como evento raro.(16)

### 1.5 Fatores relacionados ao paciente

De maneira geral, as complicações das próteses valvares estão mais relacionadas às condições clínicas e às características demográficas dos pacientes do que às próteses propriamente ditas.

No quesito idade, a necessidade de reoperação dos pacientes com bioprótese é inversamente proporcional à idade do paciente no momento do implante da prótese. A deterioração estrutural é cerca de 10% em 15 a 20 anos quando implantada acima dos 70 anos e 90% quando implantada aos 20 anos de idade.(17)

Atualmente dispomos de duas diretrizes internacionais atualizadas, a da European Society of Cardiology (ESC) e a da American Heart Association (AHA) que divergem sobre o

tema. A AHA recomenda um limite de idade para implante de prótese mecânica aórtica mais baixo, 50 anos, em comparação com a ESC, 60 anos. São conflitantes as evidências citadas pelas diretrizes referentes ao tipo de prótese e desfechos em pacientes com idade entre 50 a 70 anos. Uma análise retrospectiva do banco de dados do Estado de Nova York, nos Estados Unidos, incluindo pacientes entre 50 a 69 anos com prótese aórtica mecânica ou biológica não mostrou diferença significativa nas taxas de acidente vascular cerebral (AVC) (8,6% *versus* 7,7%) ou mortalidade em 15 anos (62,1% *versus* 60,6%). Embora houvesse maior taxa de reoperação em pacientes com próteses biológicas em comparação com a prótese mecânica (12,1% *versus* 6,9%), as taxas de sangramento foram menores nesse grupo (6,6% *versus* 13%).(18)

Dois outros estudos da Suíça e Suécia também incluíram pacientes com menos de 60 anos e mostraram maior sobrevida dos pacientes com prótese aórtica mecânica quando comparado com prótese biológica (98% *versus* 90,3%;  $p = 0,038$ ) e sobrevida em 5, 10, e 15 anos (92%, 79%, e 59% *versus* 89%, 75%, e 50%;  $p = 0,006$  respectivamente).(19)(20) Um estudo recente do banco de dados do Estado da Califórnia, Estados Unidos, comparou mais de 20.000 pacientes que foram submetidos à troca de valva aórtica por prótese mecânica ou biológica e observou uma vantagem de sobrevida para a prótese mecânica até os 50 anos de idade (30,6% *versus* 26,4% em 15 anos;  $p = 0,03$ ). (21) Outro estudo incluindo 41.227 pacientes mostrou maior chance de mortalidade com uso de prótese biológica, sugerindo uma vantagem de sobrevida de próteses mecânica para pacientes até 70 anos de idade.(22)

Outro fator que deve ser abordado é a etiologia da disfunção da valva nativa. De acordo com o Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease, a etiologia degenerativa é dominante (81,9%), seguida de origem reumática (11,2%), congênita com valva aórtica bicúspide (5,4%), endocardite (0,8%), inflamatória (0,1%), enquanto outras causas são observadas em 0,6% dos pacientes.(23) Esses dados refletem a realidade de países desenvolvidos, porém a doença reumática permanece como a principal etiologia em muitos países em desenvolvimento, como o Brasil.(3)

A febre reumática é um fator característico do país e que deve ser levado em consideração, pois acomete indivíduos em idade precoce, fase reprodutiva e laboralmente ativa, marcando diferenças significativas no aspecto socioepidemiológico quando comparado aos países desenvolvidos. A diretriz brasileira de valvopatias recomenda o uso de biopróteses para pacientes com mais de 65 anos e desencoraja o seu uso em pacientes adolescentes em fase de crescimento, a diretriz europeia propõe a idade limite como 60 anos e a norte-americana 50 anos.(24)(25) Porém, todas essas indicações não foram reproduzidas no cenário

brasileiro. Em um estudo local foram revisados 366 prontuários de pacientes submetidos a cirurgia de valva cardíaca, de janeiro de 2007 a dezembro de 2009. Neste estudo, em todas as faixas etárias houve predominância significativa do uso de biopróteses em comparação com a prótese mecânica (70% *versus* 30%;  $p < 0,001$ ), com predomínio do uso de biopróteses também nas faixas etárias jovens. Tais resultados podem ser atribuídos a um difícil acesso aos serviços de saúde, baixo nível socioeconômico e pela procedência predominantemente de cidades do interior do Brasil com baixo índice de desenvolvimento, inviabilizando terapia de anticoagulação adequada, adesão ao tratamento e acompanhamento médico apropriado. Por outro lado, o grande percentual de pacientes do sexo feminino em idade reprodutiva também interfere na escolha e planejamento familiar em decorrência da anticoagulação, pelo risco de sangramento e potencial efeito teratogênico dos cumarínicos.(26)

Além da idade e das características sociais dos pacientes, é consenso enfatizar claramente a importância de incluir a preferência do paciente e de ter uma decisão compartilhada na escolha do tipo de prótese.

## **1.6 Cenário mundial x Brasil**

Até o ano de 2009, aproximadamente noventa mil próteses valvares foram implantadas, por ano, nos Estados Unidos e duzentos e oitenta mil em todo o mundo, sendo metade próteses mecânicas e metade biológicas.(27) Desde então, o número absolutos de implante de biopróteses supera o de implante de próteses mecânicas, atingindo em 2013 um aumento de três a quatro vezes no implante de próteses biológicas, tanto em posição aórtica quanto mitral.(28)

No Brasil, a causa mais comum de valvopatia é a febre reumática, logo, os pacientes são submetidos à intervenção cirúrgica em uma faixa etária mais baixa que a população operada em países desenvolvidos. Além da idade, muitos dos pacientes com valvopatia são originários de regiões pouco favorecidas e têm dificuldade em fazer o controle adequado da anticoagulação. Portanto, no nosso meio, nos deparamos com a possibilidade de disfunção precoce da prótese biológica e o risco de sangramento ou trombose das próteses mecânicas.

O racional da pesquisa atual é comparar as duas próteses disponíveis, biológica e mecânica, em pacientes operados e seguidos em um hospital terciário da rede pública do Estado de São Paulo.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo primário**

Comparar o tempo de sobrevida livre de evento combinado: reoperação e mortalidade tardia (após 30 dias de cirurgia) por todas as causas entre indivíduos portadores de substituto valvar aórtico mecânico ou biológico.

### **2.2 Objetivo secundário**

Comparar o tempo de sobrevida livre de eventos adversos, sendo estes compostos de acidente vascular cerebral, sangramento, endocardite, trombose e regurgitação paraprotética entre indivíduos portadores de substituto valvar aórtico mecânico ou biológico.

### **3 METODOLOGIA**

O delineamento do estudo foi observacional, do tipo coorte histórica por análise de prontuário.

#### **3.1 Amostra e amostragem**

Pacientes com idade maior que 18 anos e menor ou igual a 65 anos, submetidos a troca valvar aórtica por prótese biológica ou mecânica, no período de 01 de janeiro de 2004 a 31 de dezembro de 2008, com seguimento médio de 10 anos. Todas as próteses mecânicas utilizadas foram de duplo folheto e todas as biológicas implantadas foram próteses nacionais disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde.

Desfecho primário combinado: tempo de sobrevida livre de reoperação e mortalidade tardia (após 30 dias de cirurgia) por todas as causas. Desfecho secundário: tempo de sobrevida livre de evento adverso, composto de AVC, sangramento, endocardite, trombose e RPP.

Foi avaliado também idade, sexo, etiologia da disfunção da prótese aórtica, além do ritmo cardíaco, uso de anticoagulação e dados ecocardiográficos considerando grau de hipertensão pulmonar, fração de ejeção de ventrículo esquerdo e diâmetros ventriculares.

A escolha da prótese foi realizada a critério do médico cardiologista que acompanhava o paciente, levando em consideração a idade, possibilidade de anticoagulação, características clínicas e contexto socioeconômico.

#### **3.2 Aspectos éticos**

Os aspectos clínicos e cirúrgicos durante o período de estudo foram completados a partir de informações escritas nos prontuários dos pacientes, não existindo risco atribuído ao indivíduo. Quanto à privacidade e à confidencialidade, são garantidas a preservação do anonimato dos pacientes e a utilização dos dados obtidos na pesquisa apenas para a finalidade do projeto. O projeto de investigação recebeu aprovação prévia da Comissão de Ética em Pesquisa em Saúde do Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, registrado sob o nº 4864/2018, para obtenção de permissão de execução no âmbito deste hospital.

#### **3.3 Critérios de inclusão**

- a) Idade maior que 18 anos e menor ou igual a 65 anos;

- b) Troca valvar aórtica por prótese biológica ou prótese mecânica;
- c) Período: 01 de janeiro de 2004 a 31 de dezembro de 2008;
- d) Local: Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia do Estado de São Paulo.

### 3.4 Critérios de exclusão

- a) Cirurgia de troca valvar prévia;
- b) Procedimento combinado: plurivalvar ou revascularização miocárdica;
- c) Ausência de dados ou seguimento inferior a 30 dias após a cirurgia;
- d) Óbito no pós-operatório imediato, considerando menos de 30 dias após a cirurgia.

### 3.5 Definições

As definições abaixo relacionadas foram obtidas do artigo de Força Tarefa da European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Society of Cardiology (ESC) e European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) e também da Diretriz Brasileira de Valvopatia de 2011 com atualização de 2017.(29),(25),(30).

#### a) Reoperação

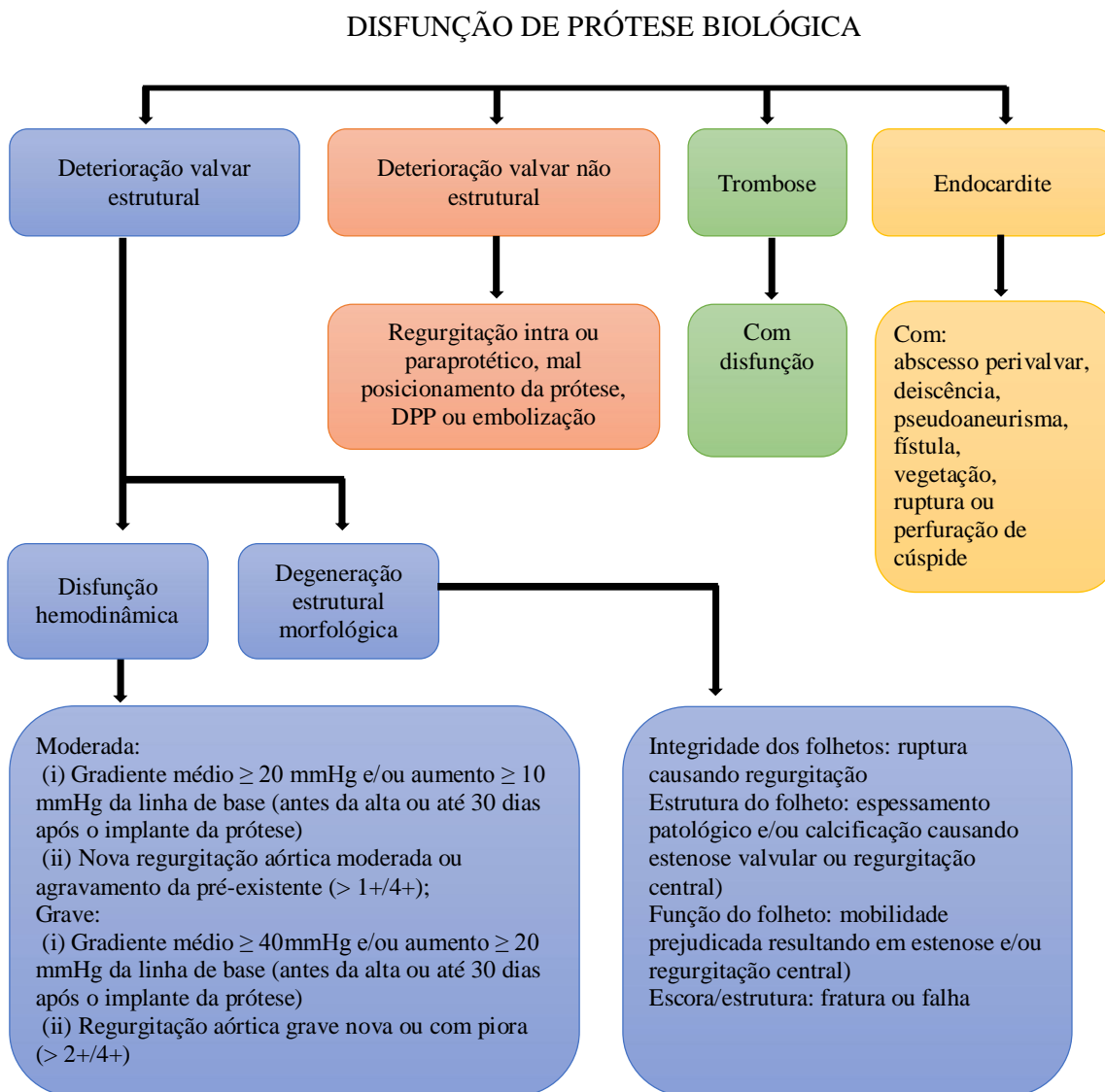
Foi considerada para análise estatística a data da indicação da reoperação e inclusão na fila cirúrgica. A reoperação foi indicada em pacientes que evoluíram com disfunção da prótese valvar.

**Disfunção de prótese biológica** foi caracterizada pelos seguintes elementos abaixo descritos:

1. Deterioração valvar estrutural: caracteriza-se por alteração intrínseca permanente por degeneração valvar morfológica e/ou disfunção hemodinâmica que, por sua vez, pode resultar em estenose ou regurgitação na prótese.
  - A degeneração valvar morfológica tem o diagnóstico baseado em achados de imagem e engloba as seguintes anormalidades:
    - Integridade dos folhetos (isto é, ruptura causando regurgitação);
    - Estrutura do folheto (isto é, espessamento patológico e/ou calcificação causando estenose valvar ou regurgitação central);

- Função do folheto (isto é, mobilidade prejudicada resultando em estenose e/ou regurgitação central);
- Escora / estrutura (isto é, fratura ou falha).
- A disfunção hemodinâmica pode ser classificada em:
  - Moderada: Gradiente médio  $\geq 20$  mmHg e/ou aumento  $\geq 10$  mmHg da linha de base (antes da alta ou até 30 dias após a implantação da prótese) e/ou nova regurgitação aórtica moderada ou agravamento da pré-existente ( $> 1+/4+$ ).
  - Grave: Gradiente médio  $\geq 40$  mmHg e/ou aumento de  $\geq 20$  mmHg da linha de base (antes da alta ou até 30 dias após a implantação da prótese) e/ou regurgitação aórtica grave nova ou com piora ( $> 2+/4+$ ).
- 2. Deterioração valvar não-estrutural: qualquer alteração extrínseca à prótese que leve a degeneração ou disfunção (ex.: regurgitação intra ou paraprotética, mal posicionamento da prótese, DPP ou embolização);
- 3. Trombose: evidência de trombo pelo ecocardiograma levando à disfunção da prótese biológica;
- 4. Endocardite: evidência clínica de infecção e imagem ecocardiográfica compatível com abscesso perivalvar, deiscência, pseudoaneurisma, fístula, vegetação, ruptura ou perfuração de cúspide.

Figura 1 - Conceituação de disfunção de prótese biológica.



Fonte: Autoria própria, 2020.

**Disfunção de prótese mecânica** foi caracterizada pelos seguintes elementos abaixo descritos:

1. Disfunção estrutural: a disfunção hemodinâmica pode ocorrer como resultado de quebra de estrutura, oclusão, fratura dos elementos móveis ou insuficiência ou perda de mobilidade do folheto (não devida a trombo, pannus ou vegetação).
2. Disfunção não-estrutural: aprisionamento por pannus, tecido ou sutura, insuficiência paraprotética, dimensão ou posicionamento inapropriado, insuficiência ou obstrução residual após implantação da prótese, hemólise intravascular importante clinicamente, trombose ou endocardite.



- b) Mortalidade tardia: óbito que ocorreu após 30 dias da cirurgia;
- c) Acidente vascular cerebral: isquêmico ou hemorrágico em pacientes que em consulta apresentavam história clínica e exame físico compatível com o diagnóstico ou aqueles com documentação via exame de imagem ou evento diagnosticado na instituição;
- d) Sangramento maior: evento relatado em prontuário com evolução para instabilidade hemodinâmica, necessidade de hemotransfusão, gastrointestinal ou urológico com necessidade de internação ou que levou a suspensão da anticoagulação;
- e) Endocardite infecciosa: quadro clínico utilizando os critérios de Duke modificados;
- f) Trombose: foi dividido em evento subclínico ou parcial naqueles pacientes assintomáticos em que o trombo foi evidenciado por ecocardiograma (ECO) de rotina e foi optado por tratamento conservador; e com disfunção, em que se associou a um quadro de instabilidade hemodinâmica e indicação de reoperação;
- g) Regurgitação paraprotética: dividida em evento subclínico naqueles pacientes assintomáticos em que foi evidenciado por ecocardiograma de rotina e optado por tratamento conservador; e com disfunção importante de prótese valvar, com sintomas e/ou anemia hemolítica que foi optado por reoperação;
- h) Desproporção prótese-paciente: quando a área efetiva da prótese valvar indexada pela superfície corporal do paciente for reduzida, visualizada no primeiro ECO realizado após a cirurgia. Classificada em três níveis de gravidade: leve (área de orifício efetivo indexado  $< 0,90 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  e  $\geq 0,85 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ), moderada (área de orifício efetivo indexado  $< 0,85 \text{ cm}^2$  e  $\geq 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) e grave (área de orifício efetivo indexado  $< 0,65 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ).

### 3.6 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão ou mediana, e as qualitativas por meio de frequências absolutas e relativas.

A comparação entre os grupos na fase de balanceamento foi realizada pelo teste t-Student para amostras independentes, em caso de variáveis quantitativas, e teste exato de Fisher, para as variáveis qualitativas (taxas e proporções).

Para avaliar o tempo de sobrevida, o tempo de sobrevida livre de reoperação e tempo de sobrevida livre de eventos adversos (AVC, sangramento, endocardite, trombose e RPP) foi utilizada a curva de Kaplan-Meier. Foi aplicado, para comparar as curvas entre os grupos, o teste de Log-rank. Para analisar os desfechos foi utilizado o modelo de riscos proporcionais de Cox. Não foi considerada a análise múltipla de variáveis pois o modelo de seleção *stepwise*

resultou no próprio modelo de riscos proporcionais simples de Cox. Como medida de efeito, foi calculada a razão entre taxas instantâneas de incidências (*hazard ratio*), com seus respectivos intervalos, com 95% de confiança. O nível de significância adotado foi de 5% para valor de  $p$ . Nos cálculos atuariais, empregou-se o programa R Core Team 2019.

Foi utilizado o teste exato de Fisher para avaliar diferenças na taxa de mortalidade precoce entre os grupos, considerando a soma dos pacientes elegíveis e os seis excluídos por óbito em menos de 30 dias do procedimento. Esses seis pacientes não foram considerados nas demais análises. A análise está robusta aos dados censurados, pois o valor de  $p$  continua não significativo mesmo considerando todos os excluídos por falta de seguimento maior de 30 dias, como óbito precoce ou não óbito precoce.

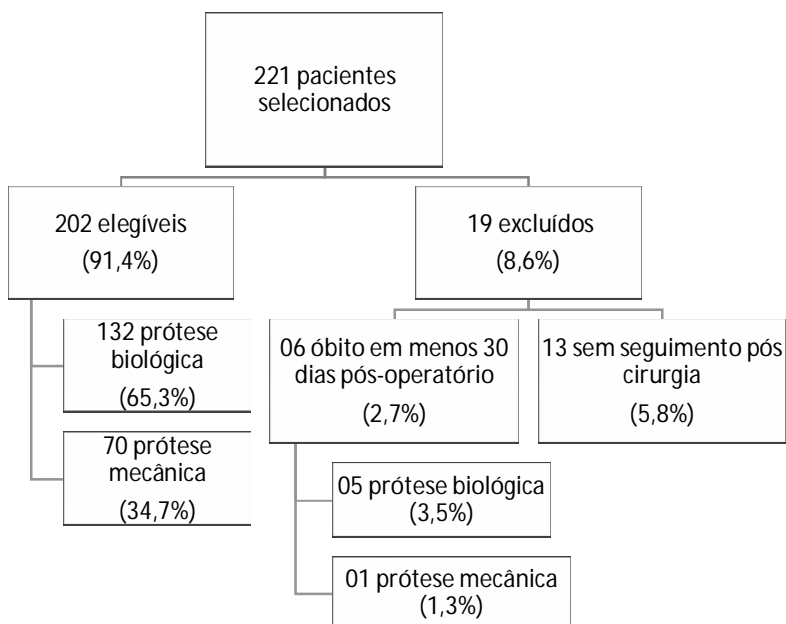
Para análise da taxa de reoperação nos subgrupos divididos por idade (18-29 anos / 30-49 anos /  $\geq 50$  anos) foi utilizado o teste de Bonferroni com referência para o valor de  $p$  ajustado para  $0,05/3 = 0,016666$ .

## 4 RESULTADOS

### 4.1 População

Foram avaliados os dados de 221 pacientes submetidos à troca da valva aórtica isolada. A mortalidade hospitalar, considerada até 30 dias de pós-operatório foi de 2,7%, seis pacientes do total de 221 da amostra. Treze pacientes tiveram perda de seguimento, correspondente a 5,8% da amostra total. Foram então contabilizados 202 pacientes elegíveis, dos quais 132 pertencentes ao grupo de biopróteses (65,3%), sendo 126 (95,5%) prótese porcina e 6 (4,5%) prótese de pericárdio bovino, e 70 ao grupo de prótese mecânica (34,7%); dados descritos na figura 2.

Figura 2 - Distribuição dos pacientes.



Fonte: Autoria própria, 2020.

A média de seguimento foi de  $9,29 \pm 3,8$  anos, mediana de 10,45 anos, sendo que 74% dos pacientes foram acompanhados por mais de oito anos. O tempo de máximo evolução foi 14,25 anos para próteses biológicas e 14,34 anos para prótese mecânica.

As características basais dos pacientes com bioprótese e prótese mecânica foram semelhantes e podem ser observadas na tabela 1. O uso de anticoagulação, como esperado, foi mais prevalente no grupo submetido à troca da valva aórtica por prótese mecânica, com

$p < 0,001$ . Todos os outros fatores não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos: idade, sexo, etiologia da disfunção valvar, ritmo cardíaco e dados do ECO pré-operatório.

Tabela 1 - Caracterização da amostra.

Variável	Grupo estudado		Valor de p*
	Prótese biológica (N = 132)	Prótese mecânica (N = 70)	
<b>Idade ± DP</b>	50,78±11,67	47,67±14,09	0,116
<b>Sexo - n (%)</b>			0,504
Masculino	75,8%	71,4%	
Feminino	24,2%	28,6%	
<b>Etiologia - n (%)</b>			0,357
Degenerativa	62,1%	57,1%	
Reumática	21,9%	22,9%	
Dilatação Aorta	12,1%	10%	
Bicúspide	3,9%	10%	
<b>Ritmo ECG - n (%)</b>			0,568
Sinusal	80,3%	84,3%	
FA/Flutter	19,7%	15,7%	
<b>Uso de ACO - n (%)</b>			< 0,001
Sim	12,1%	97,1%	
Não	87,9%	2,9%	
<b>ECO pré-operatório</b>			
PSAP ± DP			0,551
Sem HP	78%	82,6%	
HP leve	16,7%	11,6%	
HP moderada	3,8%	5,8%	
HP grave	1,5%	0%	
FEVE ± DP	58,51±12,71	61,68±10,9	0,067
DSVE ± DP	41,01±11,79	40,06±11,28	0,547
DDVE ± DP	60,92±11,68	60,74±12,7	0,923

\*Associação estatisticamente significativa se  $p < 0,05$ .

DP = desvio padrão; ECG = eletrocardiograma; FA = fibrilação atrial; ACO = anticoagulação com Marevan; ECO = ecocardiograma; PSAP = pressão sistólica de artéria pulmonar; HP = hipertensão pulmonar; FEVE = fração de ejeção de ventrículo esquerdo; DSVE = diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; DDVE = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo.

Fonte: Autoria própria, 2020.

## 4.2 Mortalidade precoce

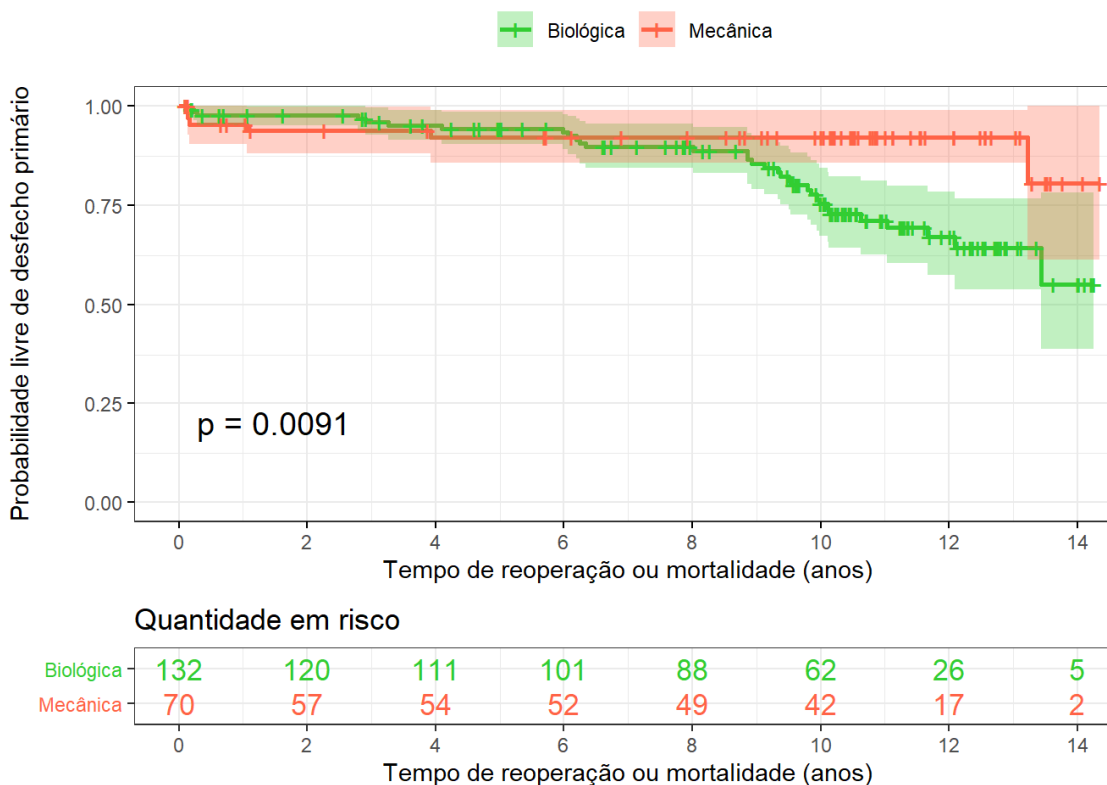
A mortalidade precoce (com menos de trinta dias pós cirurgia) foi de 2,7% que corresponde a seis pacientes de um total de 221 analisados. Não houve diferença na mortalidade precoce entre os dois tipos de substituto (1,3% prótese mecânica *versus* 3,5% prótese biológica;  $p = 0,666$ ). Como o objetivo deste estudo foi comparar os pacientes com os

dois tipos de prótese (biológica e mecânica) a longo prazo, esses seis pacientes foram excluídos da análise.

### 4.3 Desfecho primário

A probabilidade de sobrevida livre de óbito por qualquer causa e reoperação foi significativamente maior em pacientes tratados com prótese mecânica em comparação com a prótese biológica (HR = 0,33; 95% intervalo de confiança [IC] = 0,13-0,79; p = 0,013). A sobrevida livre de eventos (óbito e reoperação) está demonstrada na figura 3.

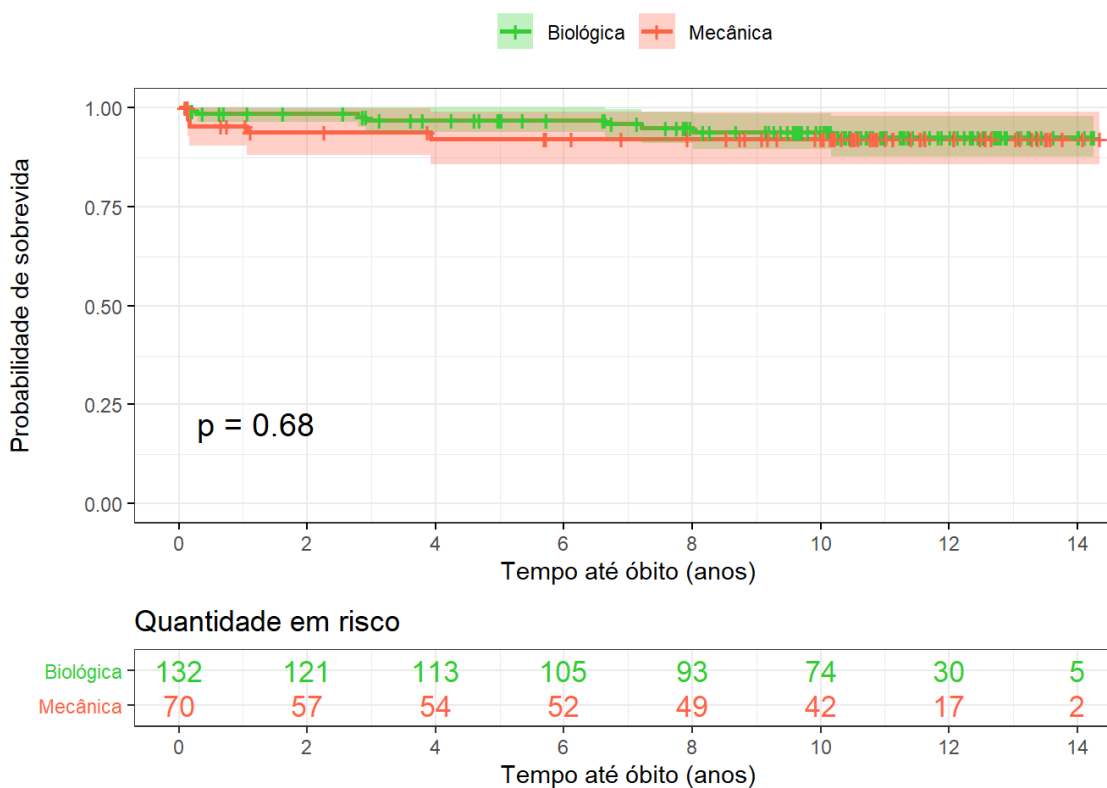
Figura 3 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevida livre de eventos (óbito ou reoperação).



Fonte: Autoria própria, 2020.

Foram observados oito óbitos num período de 10 anos no grupo de pacientes portadores de prótese biológica e cinco no grupo de prótese mecânica. Esses dados correspondem a um percentual ajustado pelos dados censurados em 10 anos de 6,11% de mortalidade para o grupo de prótese biológica e 7,93% para prótese mecânica (p = 0,68), como observado na figura 4 e tabela 2.

Figura 4 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevivida.



Fonte: Autoria própria, 2020.

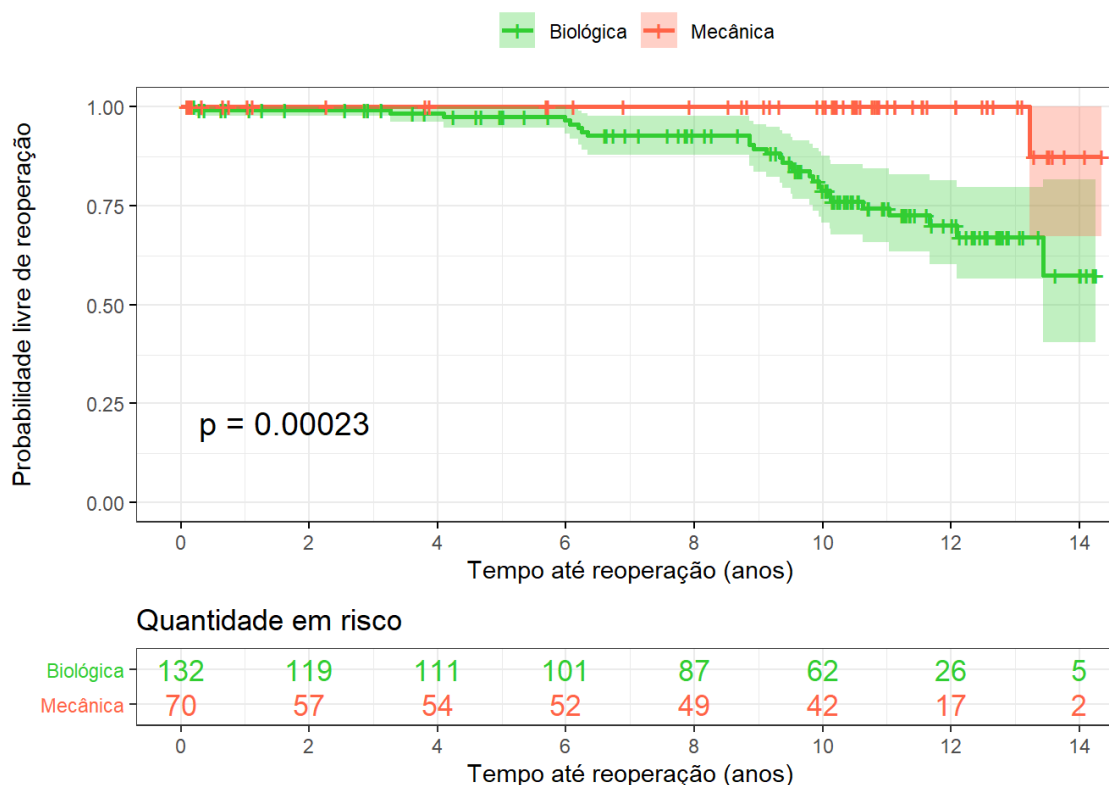
Tabela 2 - Taxa de óbito em 10 anos.

Taxa de óbito em 10 anos					
	Quantidade observada (n)	Percentual observado	Percentual ajustado	LI (95%)	LS (95%)
<b>Biológica</b>	8	5,34%	6,11%	1,58	10,43
<b>Mecânica</b>	5	7,69%	7,93%	1,00	14,38

Fonte: Autoria própria, 2020.

Por outro lado, a análise de reoperação isolada evidenciou uma diferença significativa a favor da prótese mecânica (HR = 0,062; IC 95% = 0,008-0,457; p = 0,006). Num período de 10 anos, dezenove pacientes portadores de prótese biológica foram reoperados, correspondendo a um percentual de 21,24%. Não houve nenhum evento registrado para o grupo de prótese mecânica, como observado na figura 5 e tabela 3.

Figura 5 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevida livre de reoperação entre os grupos.



Fonte: Autoria própria, 2020.

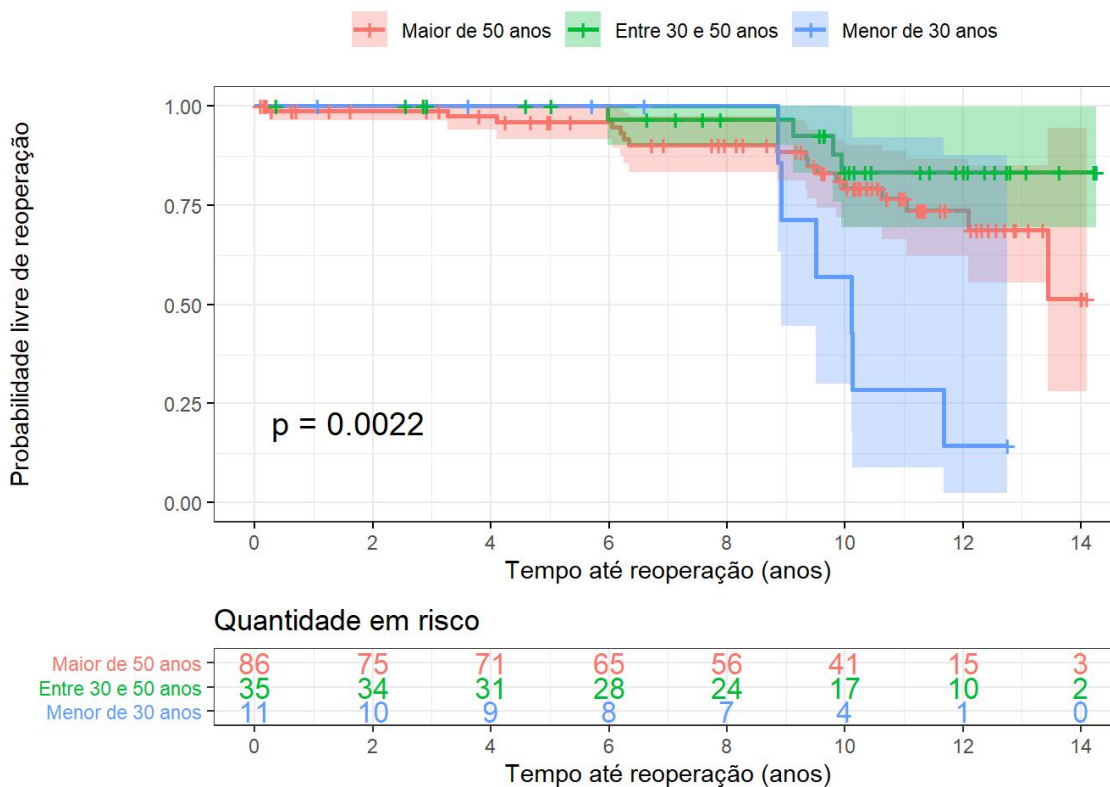
Tabela 3 - Taxa de reoperação em 10 anos.

Taxa de reoperação em 10 anos					
	Quantidade observada (n)	Percentual observado	Percentual ajustado	LI (95%)	LS (95%)
<b>Biológica</b>	19	15,62%	21,24%	12,38	29,21
<b>Mecânica</b>	0	0	0	--	--

Fonte: Autoria própria, 2020.

A reoperação foi avaliada de acordo com a faixa etária, separados por subgrupos < 30 anos, entre 30 e 49 anos e  $\geq$  50 anos. A probabilidade de sobrevida livre de reoperação foi menor para o grupo < 30 anos em comparação com o grupo entre 30-49 anos (HR = 6,69; IC 95% = 1,88-23,8; p = 0,003) e também em comparação com o grupo  $\geq$  50 anos (HR = 3,51; IC 95% = 1,37-9,03; p = 0,008). Por sua vez, o grupo  $\geq$  50 anos não teve diferença em relação ao grupo entre 30-49 anos (HR = 0,50; IC 95% = 0,16-1,50; p = 0,219), como observado na figura 6.

Figura 6 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevida livre de reoperação separados por subgrupos de < 30 anos, entre 30 e 49 anos e  $\geq 50$  anos.



Fonte: Autoria própria, 2020.

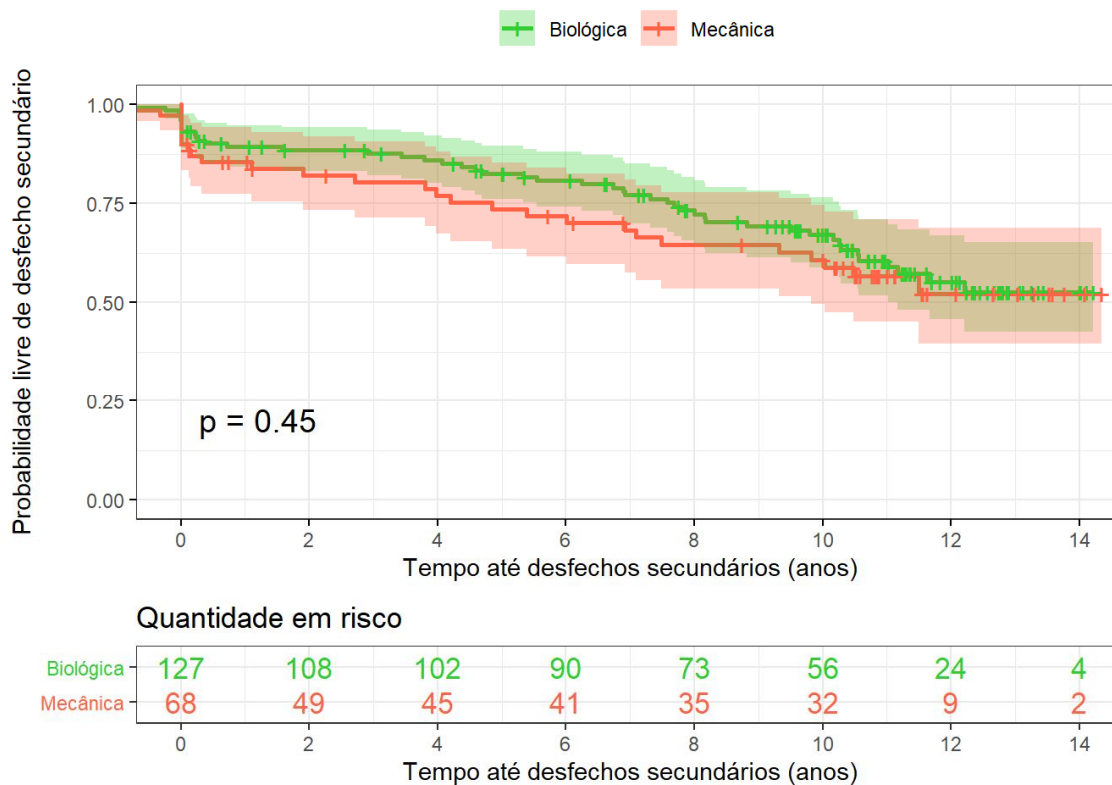
Como pode ser observado na figura 9, o tempo mediano de reoperação foi de 10 anos para o grupo < 30 anos, 13,4 anos para aqueles  $\geq 50$  anos, e ocorre após os 14 anos para o grupo entre 30-49 anos.

#### 4.4 Desfecho secundário

O risco de complicações (desfecho secundário combinado) composto de AVC, sangramento, endocardite, trombose e RPP não foi diferente entre o grupo tratado com prótese biológica em comparação com a prótese mecânica (HR = 1,20; IC 95% = 0,74-1,93; p = 0,44). A sobrevida livre de eventos (AVC, sangramento, endocardite, trombose e RPP) está demonstrada na figura 7.



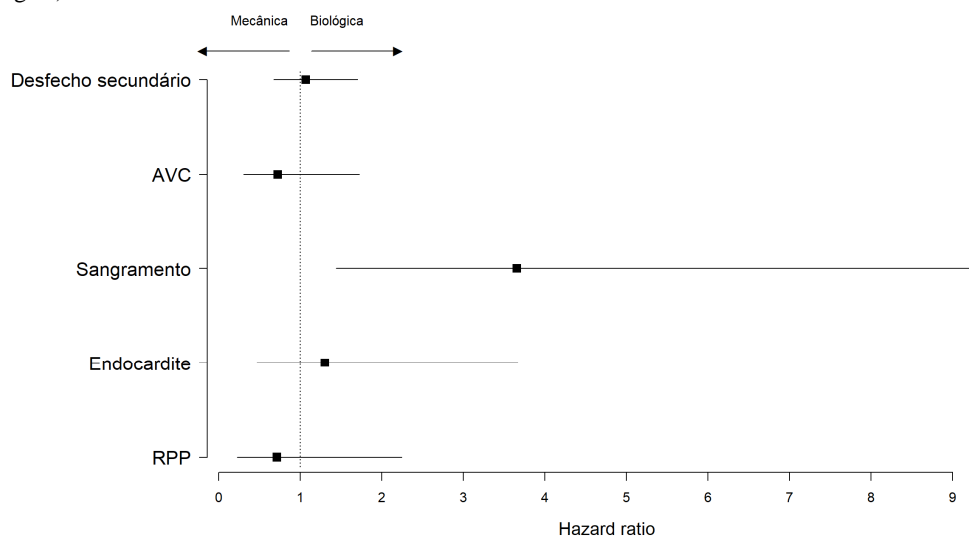
Figura 7 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevida livre de desfechos secundários (AVC, sangramento, endocardite, trombose e RPP).



Fonte: Autoria própria, 2020.

A figura 8 apresenta o gráfico de *forest plot* da análise do desfecho secundário realizado pelo *hazard ratio*.

Figura 8 - Gráfico de *forest plot* do efeito dos eventos adversos em relação ao tipo de prótese (mecânica ou biológica).

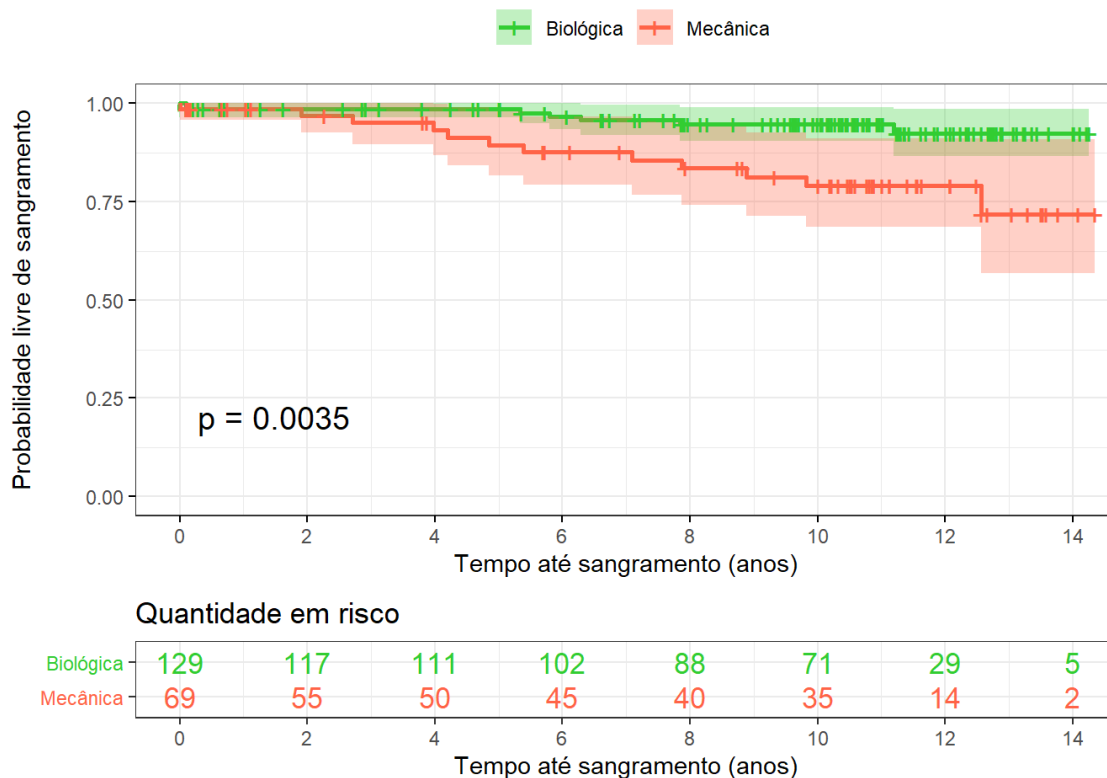


Fonte: Autoria própria, 2020.

#### 4.4.1 Sangramento

O risco de sangramento foi significativamente maior em pacientes tratados com prótese mecânica em comparação com a prótese biológica (HR = 3,65; IC 95% = 1,43-9,29; p = 0,0064), como observado na figura 9.

Figura 9 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevida livre de sangramento.



Fonte: Autoria própria, 2020.

Foi observado um percentual ajustado pelos dados censurados em 10 anos de 5,38% de sangramento para o grupo de prótese biológica e 20,97% para o grupo de prótese mecânica, como observado na tabela 4.

Tabela 4 - Taxa de sangramento em 10 anos.

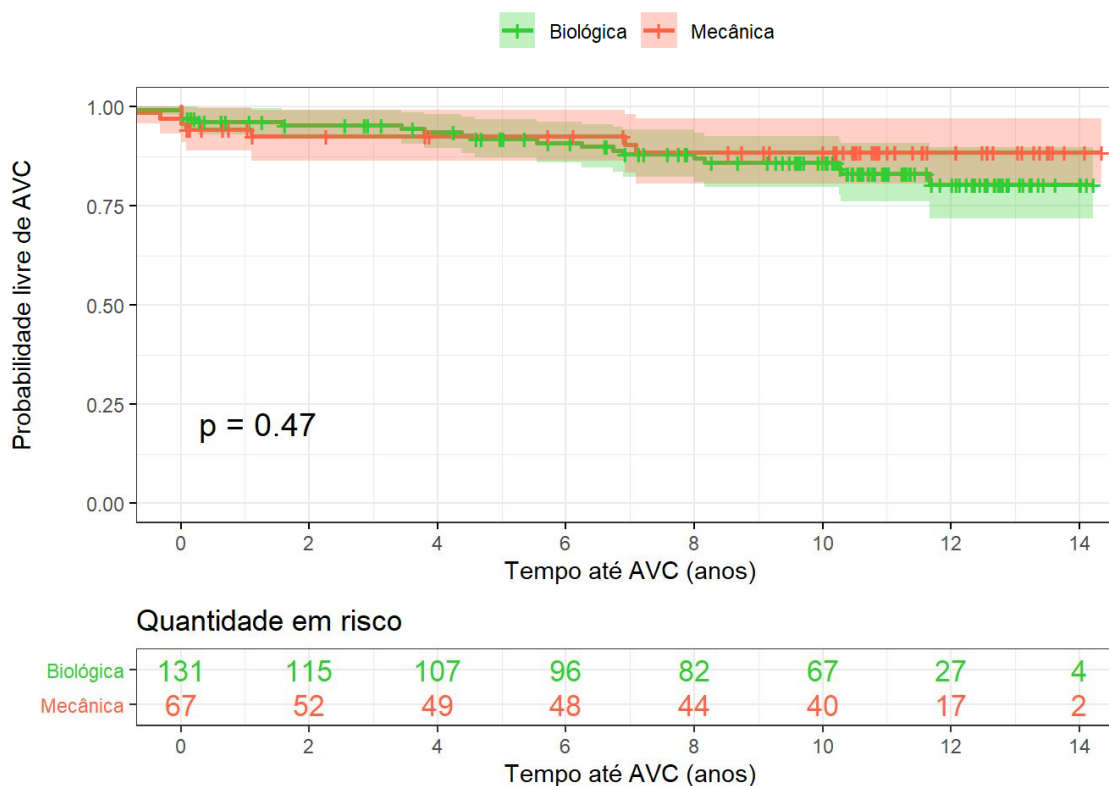
Taxa de sangramento em 10 anos					
	Quantidade observada (n)	Percentual observado	Percentual ajustado	LI (95%)	LS (95%)
<b>Biológica</b>	8	4,58%	5,38%	1,06	9,52
<b>Mecânica</b>	13	15,94%	20,97%	8,98	31,38

Fonte: Autoria própria, 2020.

#### 4.4.2 Acidente vascular cerebral

O risco de AVC foi semelhante entre o grupo de prótese biológica e prótese mecânica (HR = 0,72; IC 95% = 0,30-1,72; p = 0,47), como mostrado na figura 10.

Figura 30 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevida livre de AVC.



Fonte: Autoria própria, 2020.

Foi observado um percentual ajustado pelos dados censurados em 10 anos de 14,10% de AVC para o grupo de prótese biológica e 11,56% para o grupo de prótese mecânica, como observado na tabela 5.

Tabela 5 - Taxa de AVC em 10 anos.

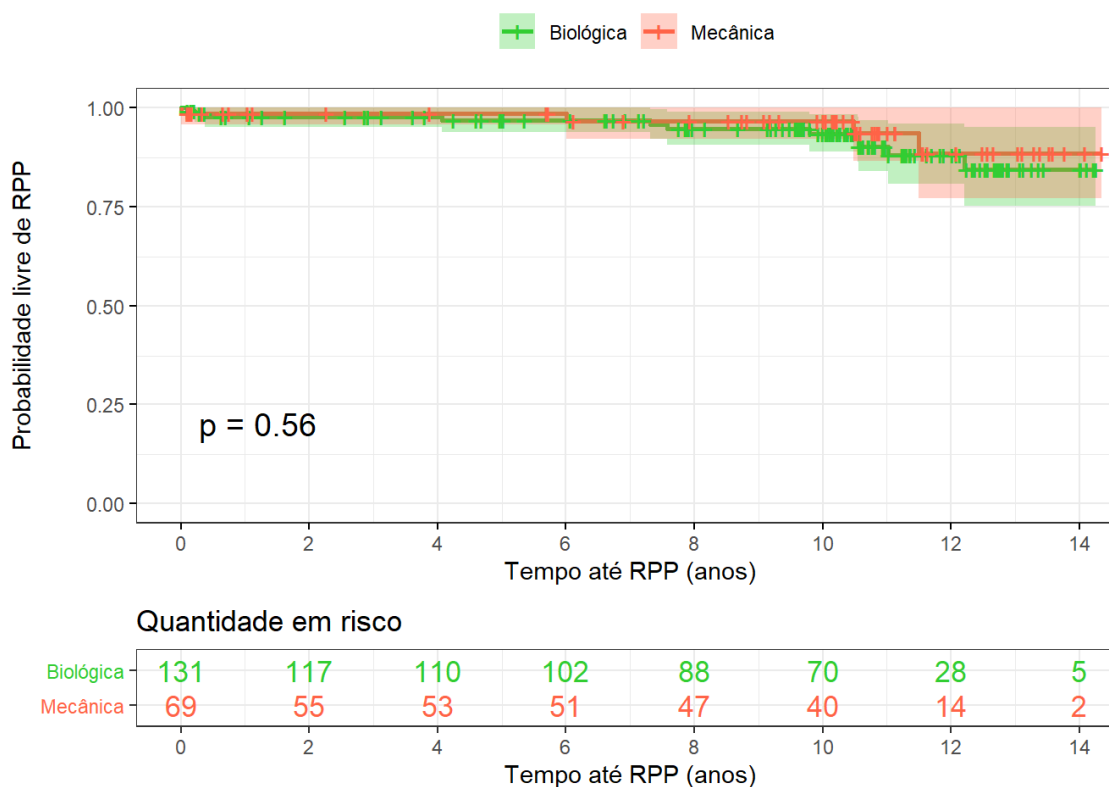
Taxa de AVC em 10 anos					
	Quantidade observada (n)	Percentual observado	Percentual ajustado	LI (95%)	LS (95%)
<b>Biológica</b>	19	12,12%	14,10%	7,37	20,35
<b>Mecânica</b>	8	10,14%	11,56%	2,98	19,37

Fonte: Autoria própria, 2020.

#### 4.4.3 Regurgitação paraprótica

O risco de RPP foi semelhante entre o grupo de prótese biológica e prótese mecânica (HR = 0,71; IC 95% = 0,22-2,24; p = 0,56), como mostrado na figura 11.

Figura 11 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevida livre de RPP.



Fonte: Autoria própria, 2020.

Foi observado um percentual ajustado pelos dados censurados em 10 anos de 6,53% de RPP para o grupo de prótese biológica e 3,38% para o grupo de prótese mecânica, como observado na tabela 6.

Tabela 6 - Taxa de RPP em 10 anos.

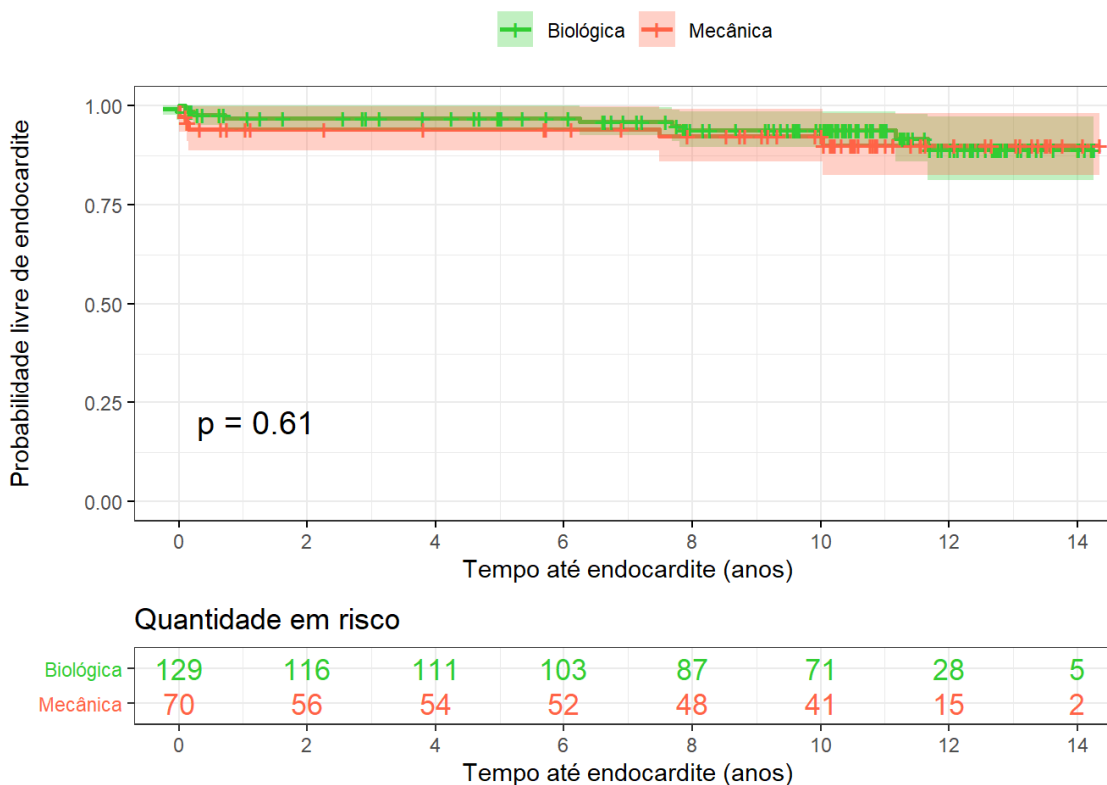
Taxa de RPP em 10 anos					
	Quantidade observada (n)	Percentual observado	Percentual ajustado	LI (95%)	LS (95%)
<b>Biológica</b>	11	5,30%	6,53%	1,63	11,19
<b>Mecânica</b>	5	2,89%	3,38%	0	7,93

Fonte: Autoria própria, 2020.

#### 4.4.4 Endocardite

O risco de endocardite foi semelhante entre o grupo de prótese biológica e prótese mecânica (HR = 1,30; IC 95% = 0,46-3,66; p = 0,61), como mostrado na figura 12.

Figura 12 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevida livre de endocardite.



Fonte: Autoria própria, 2020.

Foi observado um percentual ajustado pelos dados censurados em 10 anos de 6,12% de endocardite para o grupo de prótese biológica e 7,75% para o grupo de prótese mecânica, como observado na tabela 7.

Tabela 7 - Taxa de endocardite em 10 anos.

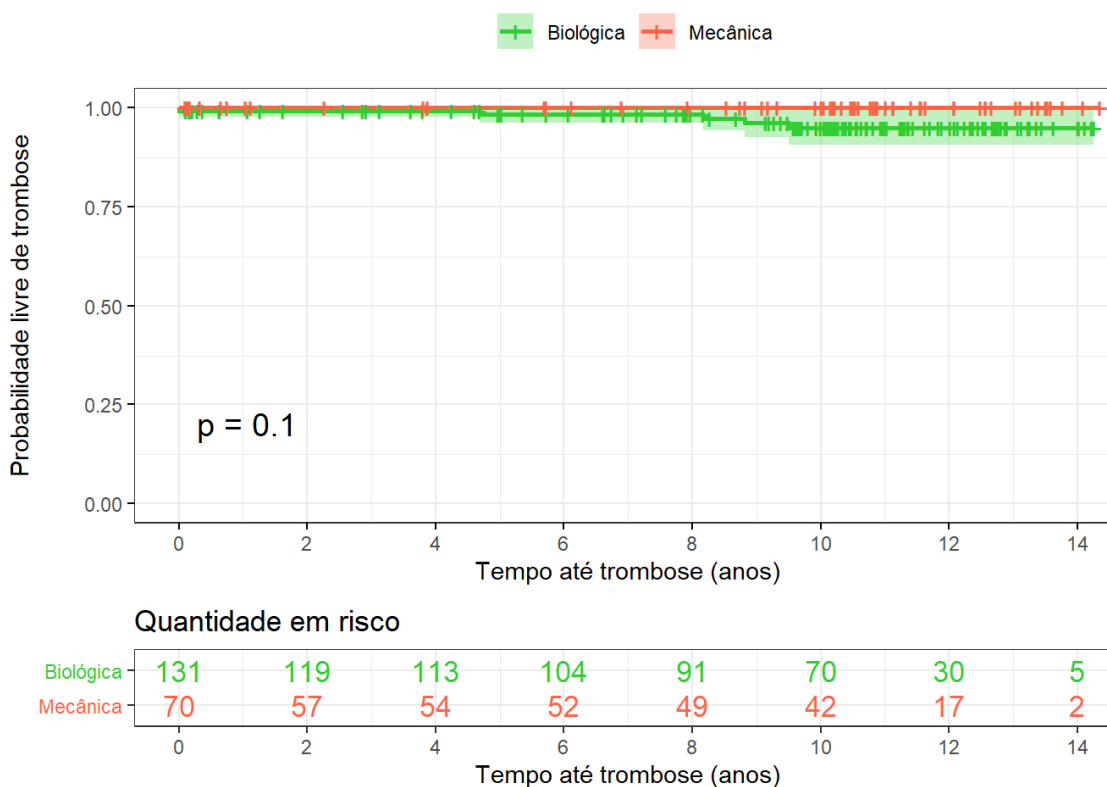
Taxa de endocardite em 10 anos					
	Quantidade observada (n)	Percentual observado	Percentual ajustado	LI (95%)	LS (95%)
<b>Biológica</b>	10	5,34%	6,12%	1,57	10,46
<b>Mecânica</b>	6	7,14%	7,75%	0,93	14,10

Fonte: Autoria própria, 2020.

#### 4.4.5 Trombose de prótese

O risco de trombose foi semelhante entre o grupo de prótese biológica e prótese mecânica ( $p = 0,1$ ), como mostrado na figura 13.

Figura 13 - Curva de Kaplan-Meier para avaliar probabilidade de sobrevida livre de trombose.



Fonte: Autoria própria, 2020.

Foi observado um percentual ajustado pelos dados censurados em 10 anos de 5,06% de trombose para o grupo de prótese biológica e não teve nenhum evento registrado para o grupo de prótese mecânica, como observado na tabela 8.

Tabela 8 - Taxa de trombose em 10 anos.

Taxa de trombose em 10 anos					
	Quantidade observada (n)	Percentual observado	Percentual ajustado	LI (95%)	LS (95%)
<b>Biológica</b>	6	3,81%	5,06%	0,57	9,34
<b>Mecânica</b>	0	0	0	--	--

Fonte: Autoria própria, 2020.

#### 4.5 Desproporção prótese-paciente

A taxa de DPP observada foi de 3,78% para o grupo de prótese biológica e não teve nenhum evento registrado para o grupo de prótese mecânica, como observado na tabela 9. A ausência de evento no grupo da prótese mecânica não permitiu uma análise estatística mais detalhada.

Tabela 9 - Taxa de DPP diagnosticada no primeiro ECO.

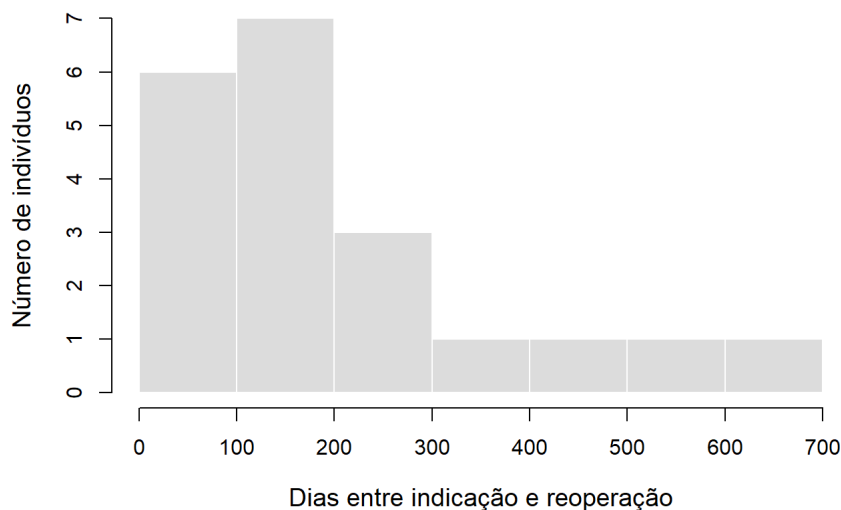
Taxa de DPP		
	Quantidade observada (n)	Percentual observado
<b>Biológica</b>	5	3,78%
<b>Mecânica</b>	0	0

Fonte: Autoria própria, 2020.

#### 4.6 Tempo entre indicação da cirurgia - realização da cirurgia

O tempo entre a indicação da cirurgia e a realização da mesma teve uma mediana de 178 dias, com uma média  $\pm$  desvio padrão de  $202 \pm 174$  dias. Essa diferença de resultados pode ser analisada pelo histograma abaixo, representado na figura 14.

Figura 14 - Curva de dispersão de dias entre a indicação e a realização da cirurgia.



Fonte: Autoria própria, 2020.

## 5 DISCUSSÃO

Mais de 30 anos após a introdução das próteses modernas, a escolha entre biológicas e mecânicas permanece controversa. São poucos os trabalhos randomizados, controlados e com grande número de pacientes para guiar de forma definitiva a escolha da melhor prótese. O nível de evidência na maioria das recomendações das diretrizes é baixo (nível C), ficando a escolha baseada em dados limitados, na experiência clínica e no bom senso. Espera-se que este trabalho auxilie no conhecimento acerca da evolução dos tipos de prótese para essa população específica que nos deparamos.

No presente estudo buscamos avaliar a cirurgia de troca da valva aórtica por prótese biológica ou mecânica em um grupo de pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A doença degenerativa foi a principal causa de valvopatia, seguida pela doença reumática com cerca de 22% dos casos. Esse predomínio epidemiológico da doença degenerativa é semelhante a países desenvolvidos, porém o motivo da etiologia reumática não ter sido mais expressiva pode ser justificado pela seleção de pacientes com limite de idade superior a 18 anos e de se tratar de um estudo exclusivo da valva aórtica.(26)

Chama atenção que cerca de 80% dos pacientes, nos dois grupos, apresentavam-se em ritmo sinusal. Cerca de 19,7% dos pacientes do grupo de prótese biológica apresentavam fibrilação atrial, porém apenas 12,1% estavam em uso de anticoagulação. Dois pacientes do grupo de prótese mecânica também estavam sem uso de anticoagulação, apesar das orientações e risco de trombose, sendo que um evoluiu para óbito e o outro para AVC. Esses dados refletem a dificuldade de realização de anticoagulação na população menos favorecida do país. Não houve diferença estatisticamente significativa dos parâmetros ecocardiográficos pré-operatórios. A maioria dos pacientes apresentava função ventricular preservada e sem hipertensão pulmonar importante.

A coorte estudada constitui uma população com média de idade de 50 anos. O risco de reoperação foi significativamente maior em pacientes com bioprótese, principalmente para os pacientes menores de 30 anos. As curvas começam a se distanciar a partir do quarto ano do implante da prótese e tornam-se mais evidentes após os 8 anos, sendo que 50% dos pacientes com menos de 30 anos já tinham a indicação de reoperação em 10 anos de evolução. Em uma média de 10 anos houve uma única indicação de reoperação no grupo de prótese mecânica. Da mesma forma Hammermeister et al. encontraram maior número de intervenções no grupo que recebeu prótese valvar biológica em posição aórtica em comparação com os que receberam prótese mecânica (29% *versus* 10%;  $p = 0,004$ ).<sup>(31)</sup> Vale ressaltar que as taxas de



reoperação não capturam totalmente o risco de degeneração estrutural da prótese, pois alguns pacientes com deterioração estrutural significativa não são considerados candidatos à reoperação devido ao alto risco cirúrgico.

A mortalidade tardia foi semelhante entre os dois grupos, com valores de percentual ajustado muito próximos, 6,11% para prótese biológica e 7,93% para prótese mecânica,  $p = 0,68$ . Estudos mais recentes produzem resultados mistos, com uma tendência a menores taxas de mortalidade com prótese mecânica em grupos etários mais jovens (menores que 55 anos).(21)

Sangramento ocorreu nos dois grupos, visto que 97,1% dos portadores de prótese mecânica estavam em uso de anticoagulação e 12,1% do grupo de prótese biológica, embora nos portadores de prótese mecânica tenha sido significativamente maior ( $p = 0,0064$ ). Não foi registrado nenhum sangramento fatal ou AVC hemorrágico. Como exemplo, no Veterans Affairs Cooperative Study, 575 pacientes foram aleatoriamente designados para terapia com uma prótese mecânica ou biológica. A probabilidade de sangramento em 11 anos foi significativamente maior nas válvulas mecânicas (42% *versus* 26%).(33)

Na presente coorte, não houve diferença estatisticamente significativa no risco de endocardite. Durante o primeiro ano de pós-operatório, a infecção geralmente ocorre com igual frequência nos dispositivos mecânicos e biológicos. Durante o seguimento a longo prazo, as taxas de endocardite com próteses biológicas são semelhantes ou ligeiramente superiores às das próteses mecânicas, porém os dados disponíveis ainda são muito limitados.(21)

A literatura demonstra maior taxa de trombose de prótese em pacientes com prótese mecânica *versus* prótese biológica e destaca a necessidade de se manter terapia anticoagulante contínua nesses pacientes.(12) Esse dado vai de encontro ao observado no presente estudo, em que não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas próteses com valores de percentual ajustado de 5,06% para prótese biológica e nenhum caso registrado para prótese mecânica. Esse dado pode ser justificado pelo atendimento dos pacientes do estudo em centro especializado de anticoagulação. Para o controle de anticoagulação, Chiquette et al. comparam o atendimento convencional em consultório com o acompanhamento em clínicas especializadas. Nas clínicas especializadas foram encontradas menores taxas de ocorrência de eventos tromboembólicos (maiores, menores e fatais).(34)

Não houve diferença de risco de AVC isquêmico entre os dois grupos estudados (percentual ajustado de 14,1% para a prótese biológica *versus* 11,5% para prótese mecânica aos 10 anos;  $p = 0,47$ ). Na literatura encontramos dados em que o risco de complicações

tromboembólicas é geralmente semelhante ou menor em pacientes com prótese biológica em comparação com pacientes com prótese mecânica tratada com anticoagulação. Em um exemplo de um estudo observacional, o risco cumulativo de AVC entre pacientes de 45 a 54 anos de idade submetidos a troca da valva aórtica foi significativamente menor entre aqueles com prótese biológica em comparação com prótese mecânica (aproximadamente 10% *versus* 16% aos 15 anos (HR = 0,64; IC 95% = 0,46-0,86;  $p < 0,05$ ).<sup>(21)</sup> A elevada taxa de AVC encontrada nessa coorte possivelmente se deve ao fato de a maioria dos pacientes ter alta prevalência de comorbidades associadas, interferindo nas taxas de AVC em ambos os grupos e também pela ausência de anticoagulação em pacientes em ritmo de fibrilação atrial e ausência de dados de controle do tempo de protrombina dos pacientes analisados.

Não houve diferença estatisticamente significativa para o risco de RPP entre as duas próteses em posição aórtica. Foi observado um percentual ajustado pelos dados censurados em 10 anos de 6,53% de RPP para o grupo de prótese biológica e 3,38% para o grupo de prótese mecânica, dados corroborados pela literatura que estima uma incidência de 2% a 10% na posição aórtica. Como exemplo, em estudos com ecocardiografia transesofágica (ETE) após cirurgias de troca valvar, a incidência de RPP variou de 3% a 6% com uma tendência estatística a maior prevalência em próteses mecânicas.<sup>(13)</sup>

A DPP foi observada em 3,78% dos indivíduos com prótese biológica e em nenhum paciente do grupo de prótese mecânica, possibilitando apenas uma análise simples descritiva. Esse número ficou aquém do evidenciado na literatura, em que pode chegar a cerca de 20% a 70%.<sup>(11)</sup> De acordo com a revisão sistemática da *European Heart Journal* acerca do impacto a longo prazo do DPP, que avaliou 34 estudos com um total de 27.186 pacientes, sua presença esteve associada a um decréscimo de sobrevida a longo prazo (HR = 1,34, IC 95% = 1,18-1,51).<sup>(35)</sup> Quando comparada a incidência entre prótese mecânicas e biológicas, a DPP parece ter maior probabilidade de ocorrer com biopróteses, já que próteses mecânicas geralmente têm maiores orifícios valvares efetivos comparados com próteses biológicas devido ao espaço ocupado pelas suas hastes de suporte. Em pacientes com anel aórtico pequeno, o tamanho do orifício valvar efetivo é crucial para otimizar o desempenho hemodinâmico da prótese e, assim, evitar a ocorrência de DPP.<sup>(16)</sup>

No presente estudo foi encontrada uma média de 202 dias entre a indicação da cirurgia e sua realização, porém com um padrão de distribuição bastante heterogêneo. Os diferentes perfis de indicações cirúrgicas e características dos pacientes justificam essa heterogeneidade e constituem uma contribuição importante no tempo de espera do paciente pela cirurgia.

### **5.1 Limitações do estudo**

Este trabalho é um estudo não randomizado. Seus dados têm validação externa restrita, porém seus resultados podem servir de base para outros estudos analíticos e prospectivos, a fim de se obter dados mais consistentes. Também tem como limitação sua realização em um único centro, amostra insuficiente para eventos raros e perda de seguimento.

Neste estudo não foi avaliada a mortalidade relacionada à reoperação, o que talvez subestime a mortalidade do grupo de bioprótese. Também não foi avaliado o controle do tempo de protrombina dos pacientes em uso de anticoagulação, o que dificulta compreender melhor a elevada incidência de AVC isquêmico nos dois grupos.

## **6 CONCLUSÃO**

A probabilidade de sobrevida livre de óbito e reoperação, em pacientes com média de idade de 50 anos, operados em hospital do SUS, foi significativamente maior nos pacientes com prótese mecânica, às custas da maior durabilidade da prótese. Não houve diferença de mortalidade em 10 anos entre os dois grupos. A necessidade de reoperação foi significativamente maior nos pacientes com bioprótese e com idade inferior a 30 anos. Não houve diferença entre os grupos em relação aos eventos adversos combinados. Embora não tenha havido nenhum sangramento fatal, pacientes com prótese mecânica apresentaram mais sangramento.

**REFERÊNCIAS**

1. Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, Kennedy A, Pearson-Stuttard J, Birks J, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. 2016; 37(47): 3515–22.
2. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E. Braunwald's. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 2011.
3. Nishimura RA, Gentile F, Bonow RO. Guideline update on evaluation and selection of prosthetic valves. JAMA Cardiology. 2018; 3(3): 260–261.
4. Rajashekar P. Development of Mechanical Heart Valves: An Inspiring Tale. J Pract Cardiovasc Sci. 2015; 1 (3): 289–93.
5. Russo M, Taramasso M, Guidotti A, Pozzoli A, Nietilspach F. The evolution of surgical valves. 2017; 20(12): 285–92.
6. Matthews AM, Starr A, Edwards L. Starr-Edwards Heart Valve. 1998;(4).
7. Cribier A. The development of transcatheter aortic valve replacement (TAVR). Glob Cardiol Sci Pract 2017; 2016 (4).
8. Schnittman SR, Adams DH, Itagaki S, Toyoda N, Egorova NN, Chikwe J. Bioprosthetic aortic valve replacement: Revisiting prosthesis choice in patients younger than 50 years old. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2018 [citado 21 set. 2018]; 155(2): 539-547 Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.08.121>
9. Flameng W, Hermans H, Verbeken E, Meuris B. A randomized assessment of an advanced tissue preservation technology in the juvenile sheep model. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2015 [citado 9 abr. 2019]; 149 (1): 340–5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.09.062>
10. Glauber M, Moten SC, Quaini E, Solinas M, Folliguet TA, Meuris B, et al. International expert consensus on sutureless and rapid deployment valves in aortic valve replacement using minimally invasive approaches. Innov Technol Tech Cardiothorac Vasc Surg. 2016;11(3):165–73.
11. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthesis-patient mismatch: Definition, clinical impact, and prevention. Heart. 2006;92(8):1022–9.
12. Amsterdam EA, Wenger NK. 2014 AHA / ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2014 [citado 8 mai. 2018]; 64: 2645–2687. Disponível em: <http://circ.ahajournals.org>

13. Pinheiro CP, Rezek D, Costa EP, de Carvalho ESL, Moscoso FAB, Taborga PRC, et al. Paravalvular regurgitation: Clinical outcomes in surgical and percutaneous treatments. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(1):55–62.
14. 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;369(13):1206–14.
15. Head SJ, Osnabrugge RL, Kappetein AP. Age cutoffs for bioprosthetic vs mechanical aortic valve replacement. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2015; 313(5):522–3.
16. Head SJ, Çelik M, Kappetein AP. Mechanical versus bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2017; 38(28): 2183–91.
17. 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; 112(3): 292–301.
18. 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 [Internet].* 2014 [citado 31 jul.2018]; 312(13): 1323. Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2014.2679>
19. Weber A, Nouredine H, Englberger L, Dick F, Gahl B, Aymard T, 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 [Internet].* 2012 [citado 26 nov. 2018];144(5): 1075–83. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.01.024>
20. 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(34):2658–67.
21. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, Lingala B, Patrick WL, Fischbein MP, et al. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. *N Engl J Med [Internet].* 2017 [citado 31 jul. 2018];377(19):1847–57. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoal613792>
22. Dunning J, Gao H, Chambers J, Moat N, Murphy G, Pagano D, 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 [Internet].* 2011[citado 26 nov. 2018];142(4):776-782.e3. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.04.048>
23. Iung B, Baron G, Butchart EG, Gohlke-ba C, Levang OW, Tornos P, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on

- Valvular Heart Disease. 2003; 1231–43.
24. Singh M, Sporn ZA, Schaff H V., Pellikka PA. ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Prosthetic Heart Valve Management. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2019;73(13):1707–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109719304929>.
  25. *Cardiologia SBDE*. Valvopatias [Internet]. 2011 [citado 5 jul. 2018]; 97. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011002000001%5Cnhttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2011002000001&lng=es&nrm=iso%3E](http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2011002000001%5Cnhttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011002000001&lng=es&nrm=iso%3E). ISSN 0066-782X
  26. Fernandes AMS, Bitencourt LS, Lessa IN, Viana A, Pereira F, Bastos G, et al. Impact of socio-economic profile on the prosthesis type choice used on heart surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(2):211–6.
  27. Pibarot P, Dumesnil JG, Frép C. Valvular Heart Disease: Changing Concepts in Selection of the Optimal Prosthesis and Long-Term Management. 2009;(C):1034–48.
  28. Goldstone AB, Chiu P, Baiocchi M, Lingala B, Patrick WL, Fischbein MP, et al. Mechanical or Biologic Prostheses for Aortic-Valve and Mitral-Valve Replacement. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1847–57.
  29. Capodanno D, Petronio AS, Prendergast B, Eltchaninoff H, Vahanian A, Modine T, 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 Interven. *Eur Heart J*. 2017;38(45):3382–90.
  30. Tarasoutchi F, Montera M, Ramos A, Sampaio R, Rosa V, Accorsi T, et al. Atualização Das Diretrizes Brasileiras De Valvopatias: Abordagem Das Lesões Anatomicamente Importantes. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2017 [citado 06 mai. 2018];109(6):1–34. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20180007>
  31. Hammermeister KE, Henderson WG, Burchfiel CM, Sethi GK, Soucek J, Oprian C, et al. Comparison of Outcome After Valve Replacement With a Bioprosthesis Versus a Mechanical Prosthesis: Initial 5 Year Results of a Randomized Trial. 1987;10(4).
  32. Lund O, Bland M. Risk-corrected impact of mechanical versus bioprosthetic valves on long-term mortality after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132(1).
  33. C. Black W, Gilbert Welch H. *The New England Journal of Medicine* Downloaded from [nejm.org](http://nejm.org) at National University Ireland Maynooth on January 28, 2016. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1993 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. 1993;
  34. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an Anticoagulation Clinic With Usual Medical Care. 2015;158:1641–7.

35. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RLJ, Pibarot P, MacK MJ, Takkenberg JJM, et al. The impact of prosthesis-patient mismatch on long-term survival after aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis of 34 observational studies comprising 27186 patients with 133141 patient-years. *Eur Heart J*. 2012; 33(12): 1518–29.

<sup>1</sup>De acordo com Estilo Vancouver.