

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO MORAES

ALINE VALÉRIO DE LIMA

**TROMBOSE DE PRÓTESE VALVAR BIOLÓGICA: RELATO DE CASO E  
REVISÃO DE LITERATURA**

VITÓRIA

2019

ALINE VALÉRIO DE LIMA

**TROMBOSE DE PRÓTESE VALVAR BIOLÓGICA: RELATO DE CASO E  
REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao Hospital Cassiano Antônio de Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Clínica Médica.

Orientador: Dr. Patrick Ventorim Costa

VITÓRIA

2019

ALINE VALÉRIO DE LIMA

**TROMBOSE DE PRÓTESE VALVAR BIOLÓGICA: RELATO DE CASO E  
REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Clínica Médica.

Aprovada em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Fernando Luiz Torres Gomes  
Cardiologista professor da Universidade Federal do Espírito Santo e Coordenador da Unidade Cardiovascular do HUCAM

---

Dr. Rafael Aon Moisés  
Cirurgião Cardíaco do HUCAM-EBSERH

---

Dr. Fabrício Thebit Bortolon  
Ecocardiografista do HUCAM-EBSERH

---

Dr. Patrick Ventorim Costa  
Ecocardiografista do HUCAM-EBSERH  
Orientador

Dedico aos meus pais, que não estão mais entre nós para presenciar a minha formação, mas estariam gratos e felizes neste momento.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pela guia e proteção. Aos meus irmãos e esposo pelo incentivo incondicional. Aos médicos do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, pelo cuidado com o ensino e exemplo como profissionais. Aos pacientes que me permitiram aprender através da própria vida.

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A doença cardíaca valvar é encontrada em cerca de 13% da população acima de 75 anos de idade. A principal etiologia no Brasil é a valvopatia consequente à Febre Reumática, seguida da valvopatia degenerativa decorrente do envelhecimento. Seguindo a história natural da doença, em algum momento o único tratamento efetivo será intervencionista, trocando desta forma, as consequências da doença por possíveis complicações relacionadas ao implante de próteses valvares. O objetivo deste trabalho é relatar um caso de trombose de prótese valvar biológica como complicação do tratamento de valvopatia mitral, e revisar suas causas e formas de abordagem. **DESCRIÇÃO DO CASO:** Paciente do sexo feminino, 37 anos, portadora de estenose mitral reumática, submetida à troca valvar em 2015, evoluiu com dispneia aos médios e pequenos esforços de evolução progressiva. Após cursar com edema agudo de pulmão, realizado ecocardiograma transesofágico que demonstrou trombose de prótese valvar. Após o diagnóstico, foi descoberta gestação, sendo tratada com anticoagulação plena e evoluindo com melhora clínica. **DESENVOLVIMENTO:** A trombose de prótese valvar biológica pode abranger diversos espectros clínicos, desde pacientes assintomáticos (14%) até choque cardiogênico. Os principais fatores de risco são insuficiência renal, obesidade, diabetes mellitus, tabagismo e anemia, além de trauma peri-procedimento. Em geral, a trombose de prótese valvar será tratada com cirurgia nos pacientes instáveis e com pior classe funcional. Já em pacientes estáveis, a anticoagulação deve ser considerada a primeira opção. Diretrizes orientam manter o tratamento anticoagulante por tempo indeterminado. **CONCLUSÃO:** Mesmo com incidência e gravidade importantes, a trombose de prótese valvar biológica pode ser subdiagnosticada. Por este motivo, os pacientes devem ser avaliados periodicamente, mesmo se assintomáticos. O tratamento é variável, e a melhor forma de prevenção é o grande ponto de discussão. A literatura atual ainda não definiu o melhor antiagregante e/ou anticoagulante, nem o tempo ideal de uso dessas drogas. Aguardamos estudos randomizados para definir diretrizes.

Palavras-chave: Valvopatias. Trombose de prótese valvar. Anticoagulação.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Heart valve diseases occurs at around 13% of patients over 75 years of age. The main etiology in Brazil is Rheumatic Fever, followed by esclerodegenerative valvopathy. Following the natural history of the disease, at some point the only treatment that is presented is interventionist. The purpose of this paper is to report a case of thrombosis of bioprosthetic valve as a complication of mitral valvular disease treatment, and to have its causes and approaches. **CASE REPORT:** A 37-year-old female patient with rheumatic mitral stenosis who underwent valve replacement in 2015, evolving to progressive dyspnea. After acute pulmonary edema a transesophageal echocardiogram was performed demonstrating thrombosis of a valve prosthesis. Then gestation was found, being treated with full anticoagulation and evolving with clinical improvement. **DEVELOPMENT:** Biological valve prosthesis thrombosis can cover spectroscopic phenomena, from asymptomatic patients (14%) to cardiogenic shock. The main risk factors are renal failure, obesity, diabetes mellitus, smoking and anemia, in addition to trauma peri-procedure. In general, a valve prosthesis thrombosis will be treated with surgery in unstable patients and in stable cases anticoagulation should be considered a first choice. Guidelines suggests anticoagulant treatment indefinitely. **CONCLUSION:** Even with important incidence and severity, thrombosis of a biological valve prosthesis may be underdiagnosed. For this reason, patients should be evaluated periodically, even if asymptomatic. Treatment is variable, and the best form of prevention is the big point of discussion. Current literature has not yet defined the best antiplatelet and / or anticoagulant, nor the optimal time to use these drugs. We are awaiting randomized studies to define guidelines.

Key words: Valvopathies. Valvular prosthesis thrombosis. Anticoagulation.

## LISTA DE IMAGENS

Imagem 1: ECO transtorácico com imagem sugestiva de trombo	14
Imagem 2: Eletrocardiograma inicial	14
Imagem 3: ECO transesofágico sem imagem de trombo	15
Imagem 4: ECO com espessamento e piora dos gradientes	16
Imagem 5: ECO transtorácico com piora dos gradientes	16
Imagem 6: ECO com redução de área valvar protética	17
Imagem 7: ECO com redução na espessura da prótese e sem trombo	18
Imagem 8: ECO com redução dos gradientes após início do tratamento	18

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Modelos de biopróteses valvares _____	21
Figura 2: Características clínicas e modelo diagnóstico de trombose valvar _____	25
Figura 3: Duas biopróteses explantadas _____	27
Figura 4: Mecanismos causadores de trombose de prótese valvar _____	29
Figura 5: Preditores de trombose de prótese valvar _____	31
Figura 6: Trombose valvar subclínica em imagem de tomografia _____	34
Figura 7: Algoritmo de abordagem na suspeita de trombose valvar _____	37
Figura 8: Recomendações antitrombóticas após implante valvar _____	43

## LISTA DE ABREVIATURAS

DCV	Doença Cardíaca Valvar
EA	Estenose Aórtica
EM	Estenose Mitral
FR	Febre Reumática
ACO	Anticoagulação Oral
TPV	Trombose de Prótese Valvar
TVT	Troca Valvar Transcatéter
TC4D	Tomografia Computadorizada de 4 Dimensões
TPVB	Trombose de Prótese Valvar Biológica
ETT	Ecocardiograma Transtorácico
ETE	Ecocardiograma Transesofágico
NYHA	New York Heart Association
EPV	Endocardite de Prótese Valvar
PPM	Prosthesis-patient mismatch
RNI	Razão normalizada internacional
NOAC	Novos anticoagulantes orais
IV	Intravenosa
IC	Insuficiência cardíaca

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>2 DESCRIÇÃO DO CASO</b>	<b>13</b>
<b>3 DESENVOLVIMENTO</b>	<b>18</b>
3.1 REVISÃO DE LITERATURA	18
<b>3.1.1 Tipos de prótese</b>	<b>18</b>
3.1.2 Definição e diagnóstico da TPVB	22
3.1.3 Prevalência	25
3.1.4 Mecanismos fisiopatológicos	27
3.1.4.1 Ativação hemostática	27
3.1.4.2 Alterações no fluxo sanguíneo	28
3.1.5 Fatores de risco para TPVB	29
3.1.6 Apresentação Clínica	31
<b>3.1.2 Tratamento da TPVB</b>	<b>35</b>
3.1.2.1 Tratamento em situações de urgência	36
3.1.2.1.1 Trombose obstrutiva	38
3.1.2.1.2 Trombo móvel ou grande	38
3.1.2.1.3 Trombo com pannus ou calcificação	39
3.1.2.2 Tratamento sem situações de urgência	39
3.1.2.2.1 Trombose obstrutiva	39
3.1.2.2.2 Trombo com pannus ou calcificação	40
3.1.2.3 Outros achados não diagnósticos de trombose	41
<b>3.1.3 Prevenção a TPVB e trombopprofilaxia pós-procedimento</b>	<b>42</b>
<b>4 CONCLUSÃO</b>	<b>44</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>45</b>



## 1. INTRODUÇÃO

A doença cardíaca valvar (DCV) é responsável por uma parcela significativa de cardiopatias na população com predomínio em pacientes idosos, levantando questões importantes para a avaliação do risco x benefício dos tratamentos invasivos. As intervenções são as únicas terapias disponíveis para melhorar a sobrevida desses pacientes.

Segundo a diretriz europeia de valvopatias<sup>1</sup>, a prevalência de DCV moderada ou grave ajustada por idade foi estimada em 2,5% (IC 95% 2,2–2,7%) em uma série de base populacional com 11.911 pacientes, diagnosticados por exame ecocardiográfico. Essa prevalência foi altamente dependente da idade e aumentou acentuadamente após os 65 anos, atingindo 13% após 75 anos. A distribuição etária da DCV está relacionada com a diminuição acentuada da incidência de febre reumática aguda e, portanto, de cardiopatia reumática. Isso foi compensado por um aumento importante na prevalência da chamada DCV degenerativa, um termo que abrange a fisiopatologia heterogênea das lesões, e compartilha um aumento da prevalência com a idade. As DCV's degenerativas são principalmente a doença aórtica calcificada causando estenose aórtica (EA), e a estenose mitral (EM), e têm consequências hemodinâmicas significativas em grande parte dos pacientes<sup>1</sup>. No Brasil, a doença valvar representa uma significativa parcela das internações por doença cardiovascular, e diferentemente de países mais desenvolvidos, a febre reumática (FR) é a principal etiologia das valvopatias, sendo responsável por até 70% dos casos<sup>2</sup>.

O manejo clínico da valvopatia continua dependente da escolha ideal para o momento do tratamento intervencionista, uma vez que esse constitui a única opção capaz de alterar a evolução natural da doença valvar<sup>2</sup>. Sendo assim, muitos pacientes terão indicação de tratamento invasivo, seja este cirúrgico ou percutâneo, em algum momento, como parte da evolução natural da doença. Estes tratamentos se dão através da troca da valva nativa por próteses que podem ser mecânicas ou biológicas, derivadas de tecido humano ou animal. Das > 110.000 substituições de valvas empreendidas anualmente dentro dos Estados Unidos, houve um aumento gradual na mudança do implante de próteses

mecânicas para biológicas, e estas agora representam quase 80% de todas as substituições cirúrgicas da valva aórtica naquele país. Isso resulta, em grande parte, a partir da mudança na demografia dos pacientes portadores de valvopatias, que agora são mais velhos, com maiores perfis de risco, e que também abrigam maior risco de sangramento devido à necessidade de anticoagulação oral (ACO) ao longo da vida, após a substituição valvar<sup>3</sup>.

A substituição de uma valva cardíaca doente por uma prótese troca a doença nativa por complicações relacionadas à prótese<sup>4-6</sup>. As complicações incluem: obstrução de prótese valvar (incluindo trombose de prótese [TPV] e formação de pannus), eventos embólicos, sangramento, insuficiência cardíaca por disfunção da prótese valvar (valvar e paravalvar), endocardite infecciosa e hemólise também relacionada à prótese. A formação de trombos em uma prótese biológica pode ou não ser obstrutiva e/ou causar eventos tromboembólicos clínicos<sup>4</sup>.

Apesar das biopróteses serem menos trombogênicas do que seus homólogos, a trombose clinicamente aparente é uma entidade clínica rara, porém importante, conhecida por ocorrer em todos os quatro locais de uma valva. Sua incidência e relevância clínica têm estado sob intenso interesse no contexto das avaliações contínuas do desempenho e durabilidade da troca valvar transcater (TVT), associadas ao advento da tomografia computadorizada de 4 dimensões (TC4D) como um novo meio de avaliação das válvulas. Juntamente com o contínuo debate sobre os regimes antitrombóticos ideais em ambos os receptores, cirúrgicos e TVT, esses fatores reacenderam a discussão da trombose de bioprótese em si (TPVB). Além disso, sua verdadeira incidência é provavelmente maior do que se pensava anteriormente, e sua relevância clínica é susceptível de aumentar, em conjunto com o campo das tecnologias percutâneas de tratamento que cresce rapidamente nos dias atuais<sup>3</sup>.

Neste trabalho, apresento caso clínico de paciente com diagnóstico de trombose valvar biológica sintomática, demonstrada por ecocardiografia e melhorada com anticoagulação, seguido de revisão de literatura sobre o assunto e seu manejo ainda controverso.

## 2. DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente J.S.R., 37 anos, feminino, portadora de dupla lesão valvar mitral com predomínio de estenose importante de etiologia reumática, submetida à troca valvar com implante de prótese biológica número 29 em 09/03/2015, em Linhares – ES. Vem para consulta no ambulatório de cardiologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes em dezembro de 2017, por um quadro de dispneia progressiva aos moderados a mínimos esforços há cerca de cinco meses, limitando suas atividades diárias. A mesma relatava um episódio de Edema Agudo de Pulmão em março de 2017, quando foi atendida em outro nosocômio. Nesta ocasião havia um ecocardiograma transtorácico que demonstrava prótese biológica mitral com possível estenose (área valvar 0,9 cm<sup>2</sup>, gradiente médio AE-VE de 10 mmHg e velocidade de pico 2,12m/s). Após melhora do quadro, obteve alta com pedido de ecocardiograma transesofágico – exame realizado em agosto de 2017, que demonstrou prótese mitral com espessamento importante de seu folheto posterior com redução de sua mobilidade e imagem sugestiva de trombo (Imagem 1), além de área efetiva da prótese de 1,2cm<sup>2</sup> e gradiente médio 8 mmHg. Foi encaminhada para avaliação de nova troca valvar, quando descobriu que estava grávida. Chega ao nosso serviço com aproximadamente 21 semanas de gestação, com as queixas e exames citados acima, sem tratamento específico instituído.

Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, acianótica, normotensa (120/80 mmHg), eucárdica (88 bpm), sem sopros audíveis em ausculta cardíaca, eupneica em ar ambiente, com ausculta pulmonar sem ruídos adventícios. Abdome gravídico, sem massas palpáveis, indolor. Apresentava edema discreto de membros inferiores. Estava em uso de Atenolol 25mg/d, Ácido Fólico 5mg/d e Sulfato Ferroso 40mg/d.

Como propedêutica inicial, diante da queixa de dispneia, foi realizado eletrocardiograma (Imagem 2), que indicou ritmo sinusal e sobrecarga atrial apenas, e radiografia de tórax, que não demonstrou alterações significativas.

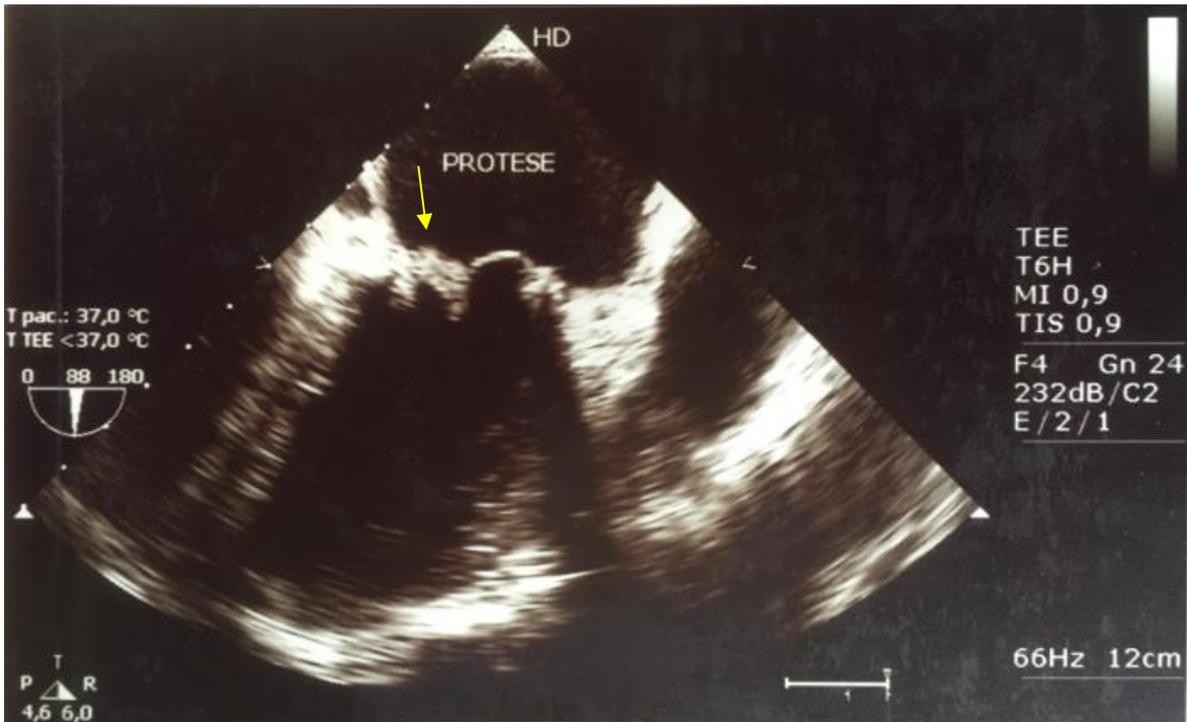


Imagem 1 – Ecocardiograma transesofágico demonstrando imagem aditiva sugestiva de trombo em prótese (seta amarela)

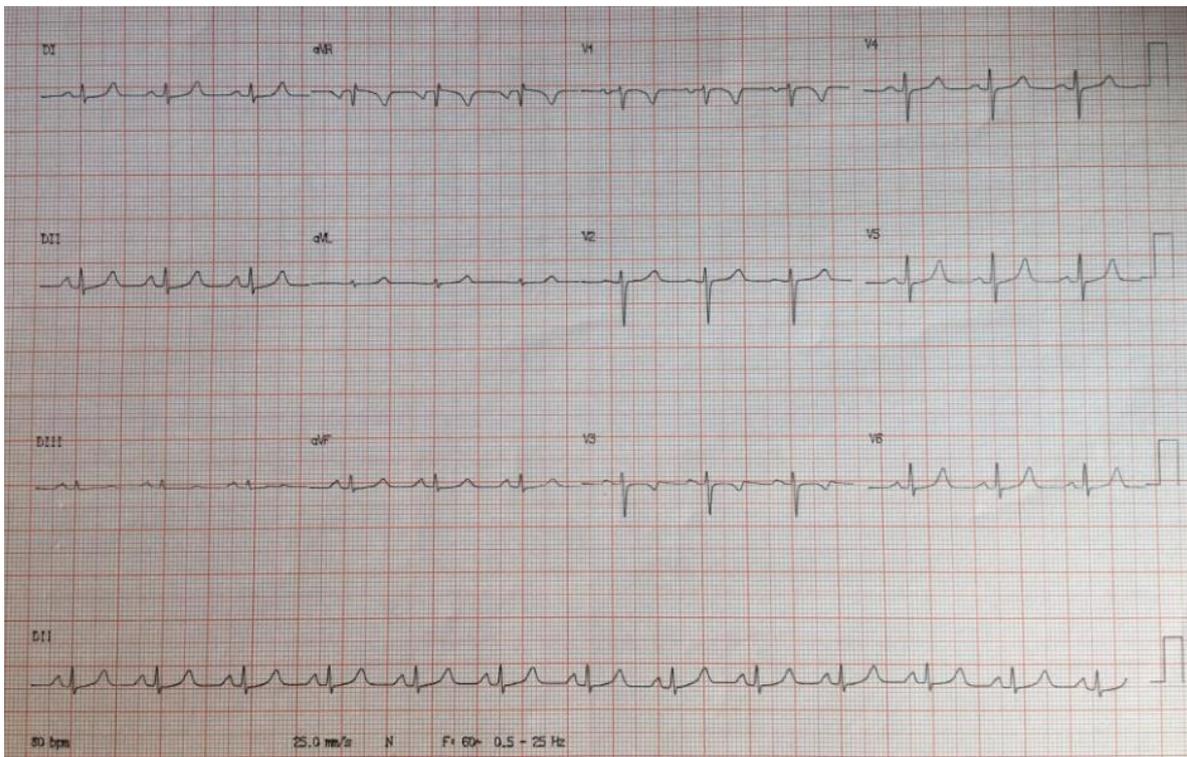


Imagem 2 – Eletrocardiograma inicial

Solicitado então novo ecocardiograma transtorácico em caráter de urgência pela hipótese de trombose de prótese, sem imagens aditivas sugestivas de trombo neste exame, mantendo parâmetros de possível estenose de prótese mitral (área valvar

1,6 cm<sup>2</sup>, gradiente médio 10,5 mmHg e velocidade de pico 2,5m/s). Essas alterações foram confirmadas através de estudo transesofágico, que revelou apenas espessamento discreto da porção distal das lacínias da prótese (cerca de 2,0 mm, com gradiente AE-VE de 6 mmHg), sem confirmação de trombos (Imagem 3).

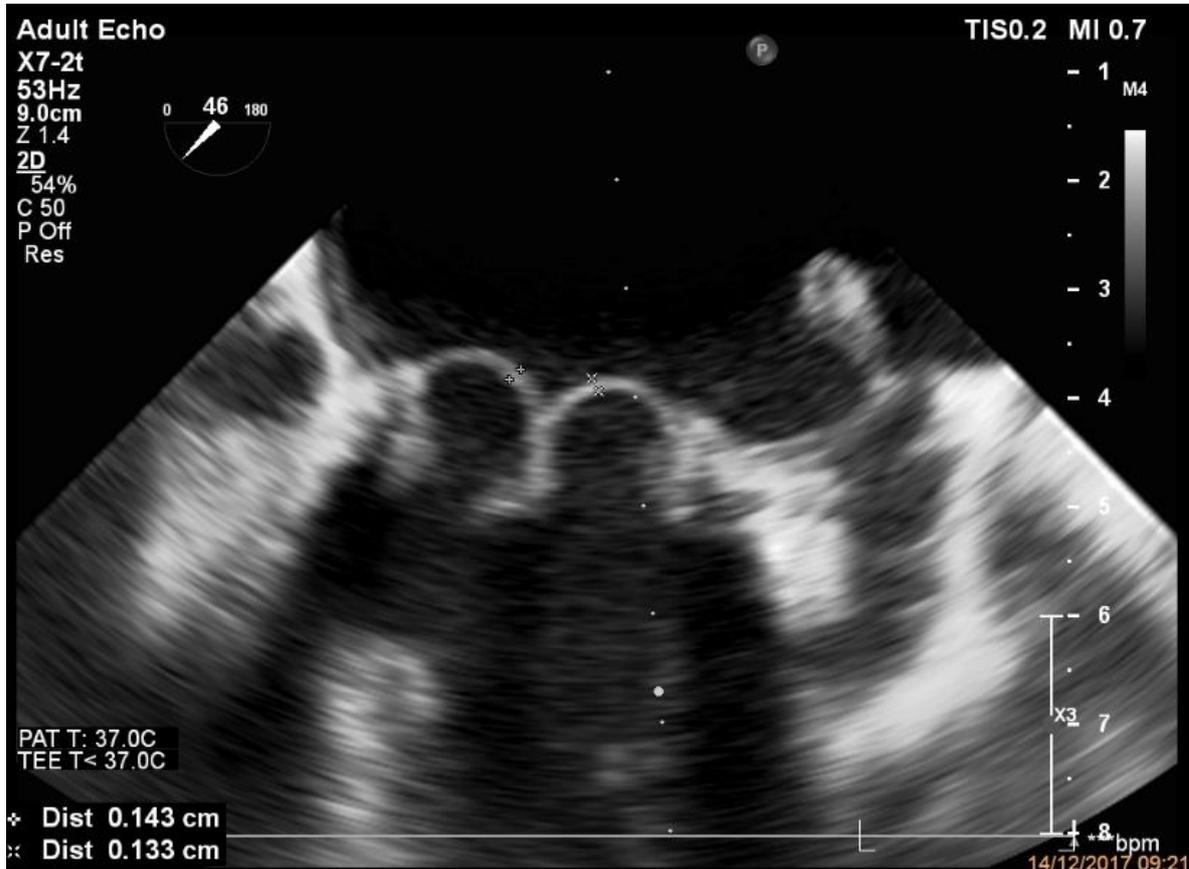


Imagem 3 – Ecocardiograma transesofágico sem imagem de trombo

Optado por manter conduta conservadora após os exames, e a paciente foi acompanhada ambulatorialmente apenas em uso de beta-bloqueador. Após cerca de 2 meses a mesma retorna em consulta mantendo queixa de dispneia, com piora em relação à última avaliação. Submetida a novo exame transtorácico, agora com piora do espessamento das lacínias previamente demonstrado (0,96 cm), e aumento significativo do gradiente médio AE-VE (20 mmHg) em relação ao exame anterior, com velocidade de pico 3,0 m/s e área valvar estimada em 0,95cm<sup>2</sup> (Imagens 4, 5 e 6).

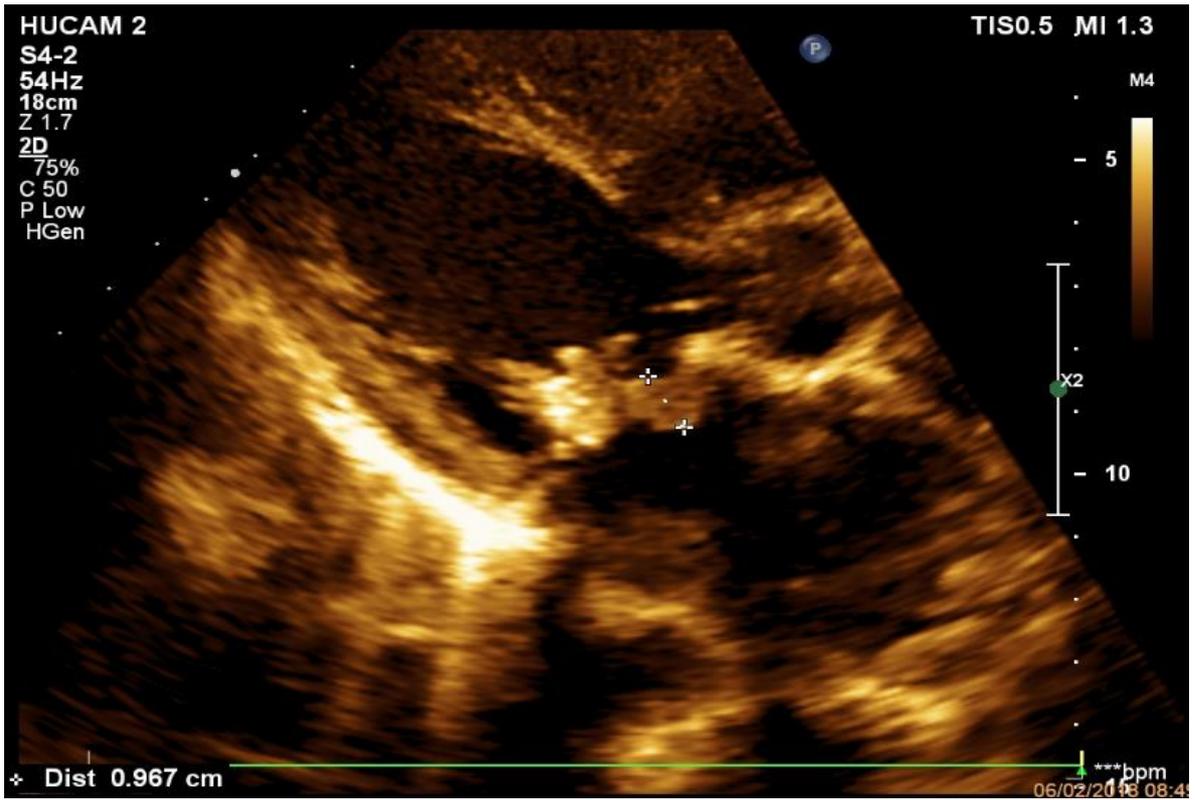


Imagem 4 – Ecocardiograma transtorácico demonstrando piora dos gradientes e espessamento da prótese

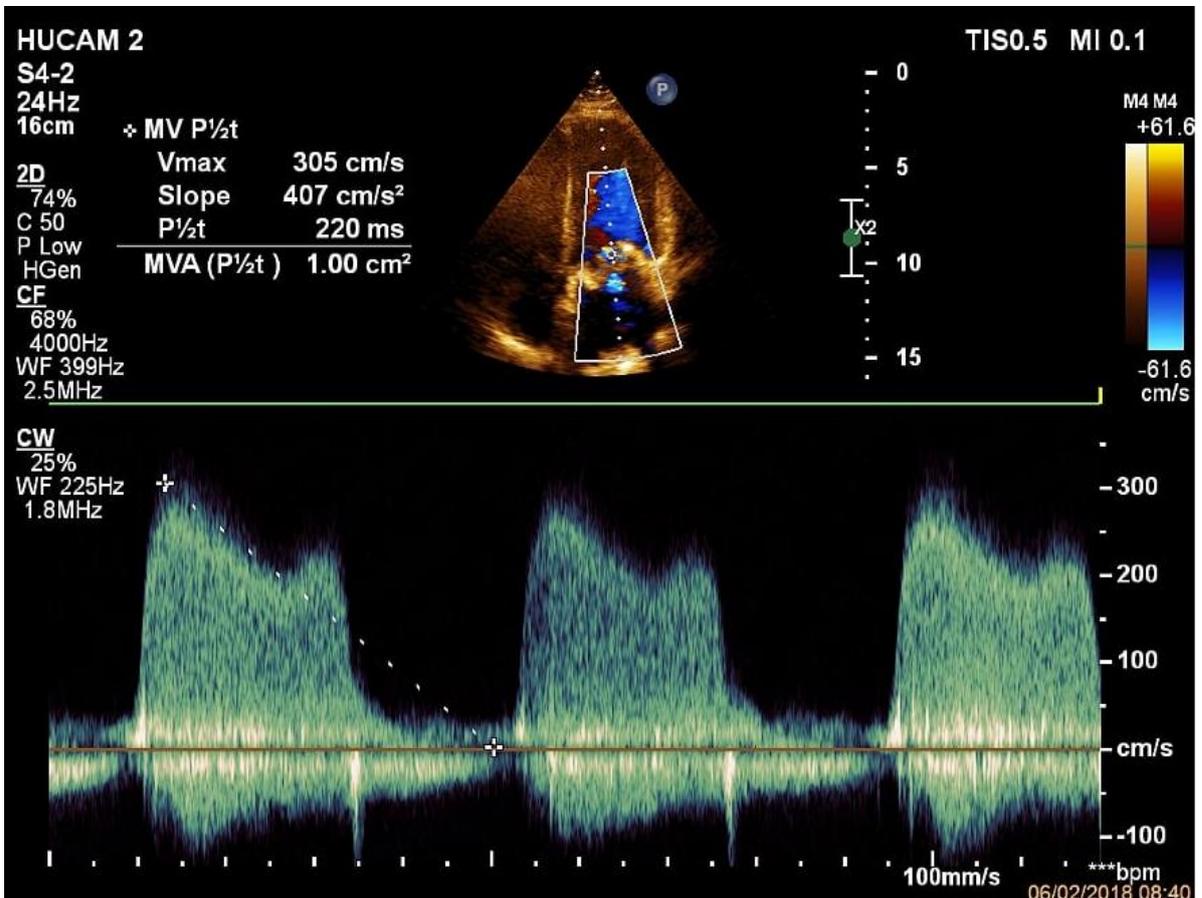


Imagem 5 – Ecocardiograma demonstrando redução da área protética

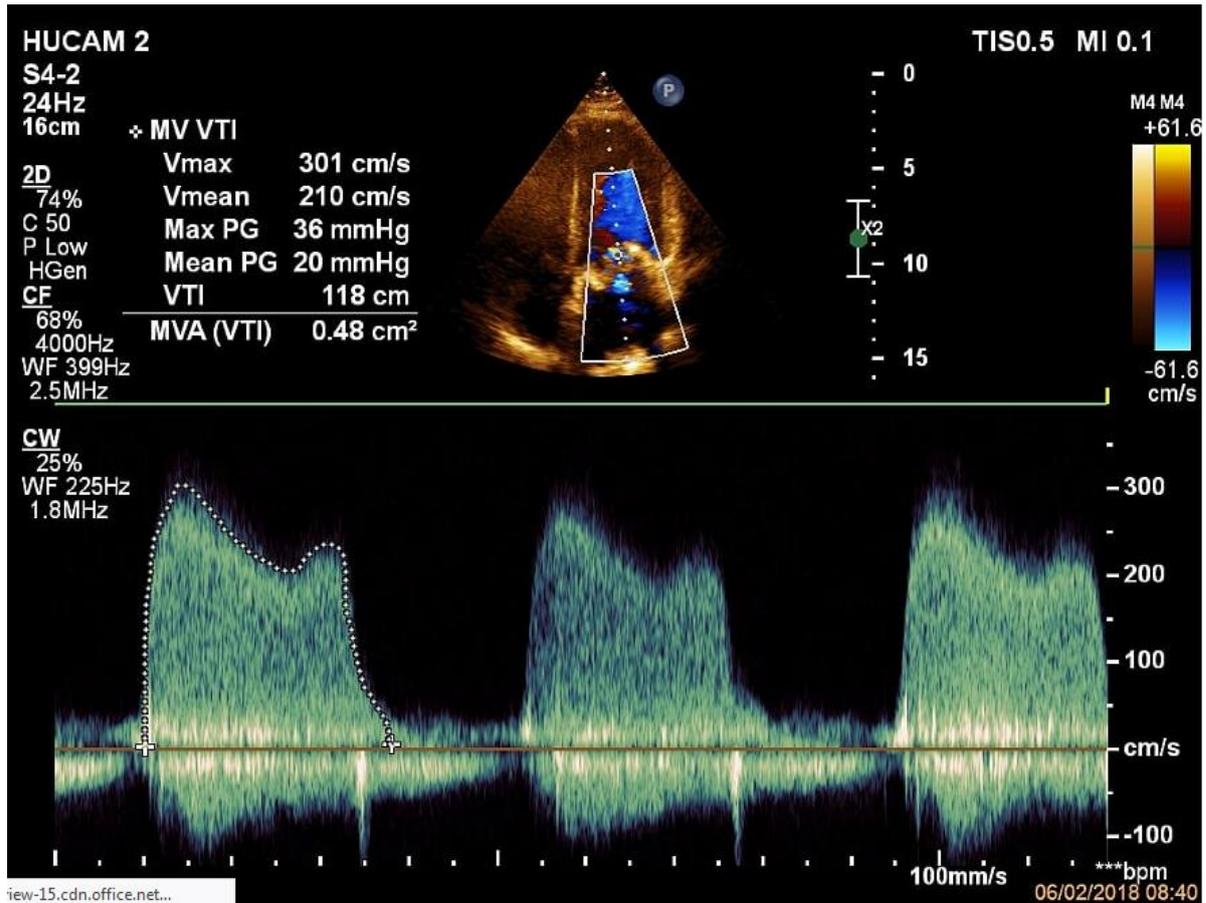


Imagem 6 – Ecocardiograma demonstrando piora dos gradientes

Diante da forte suspeita de trombose de prótese, e como a paciente mantinha estabilidade clínica, foi optado por iniciar terapia anticoagulante com antagonista da vitamina K empiricamente, em doses ajustadas conforme a razão internacional normalizada (RNI). Após 1 mês de tratamento a paciente evoluiu com melhora clínica e ecocardiográfica, com remissão dos sintomas e das imagens, além de melhora dos gradientes, conforme novo exame demonstrado abaixo (Imagens 7 e 8). Desde então a paciente encontra-se estável clinicamente, assintomática, com ecocardiograma de controle normal, sendo acompanhada ambulatoriamente e mantendo uso de terapia anticoagulante.

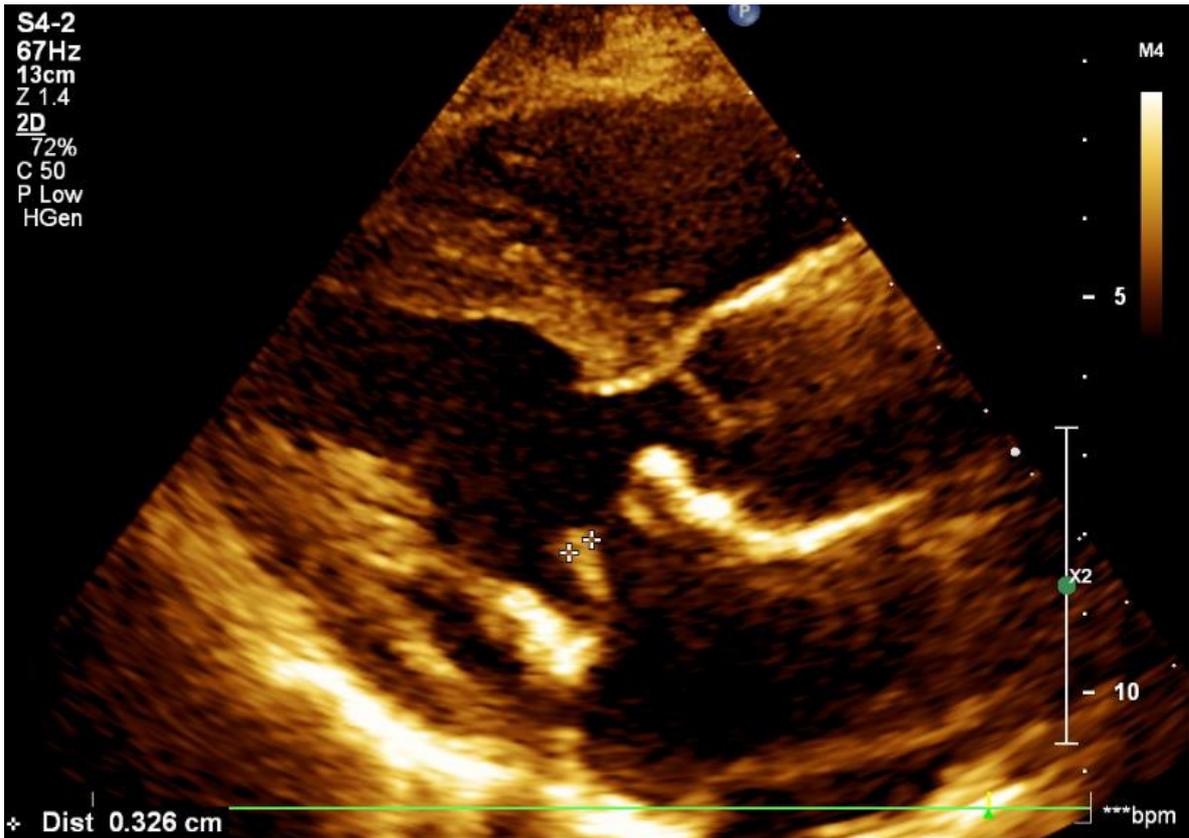


Imagem 7 – Ecocardiograma com redução da espessura da lacínia da prótese e sem sinais de trombose

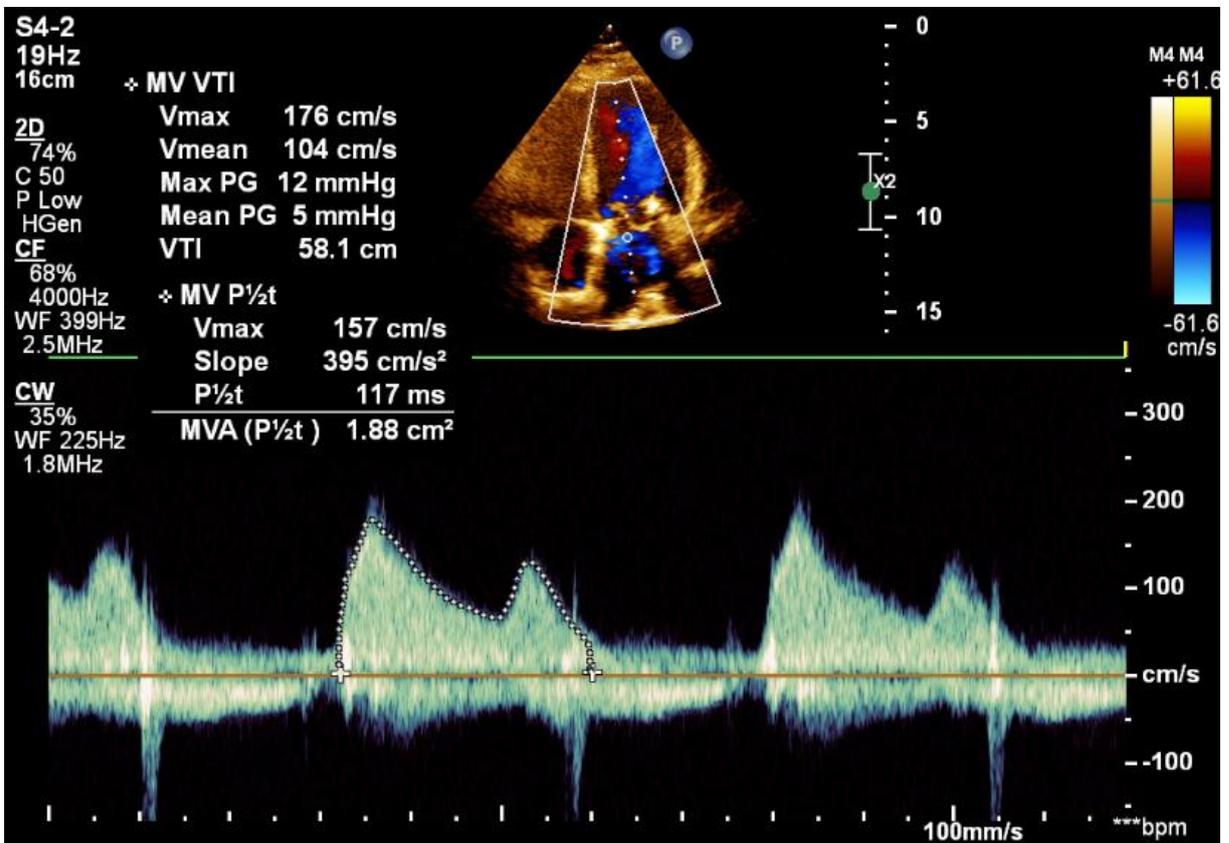


Imagem 8 – Ecocardiograma com redução dos gradientes após início do tratamento

### 3. DESENVOLVIMENTO

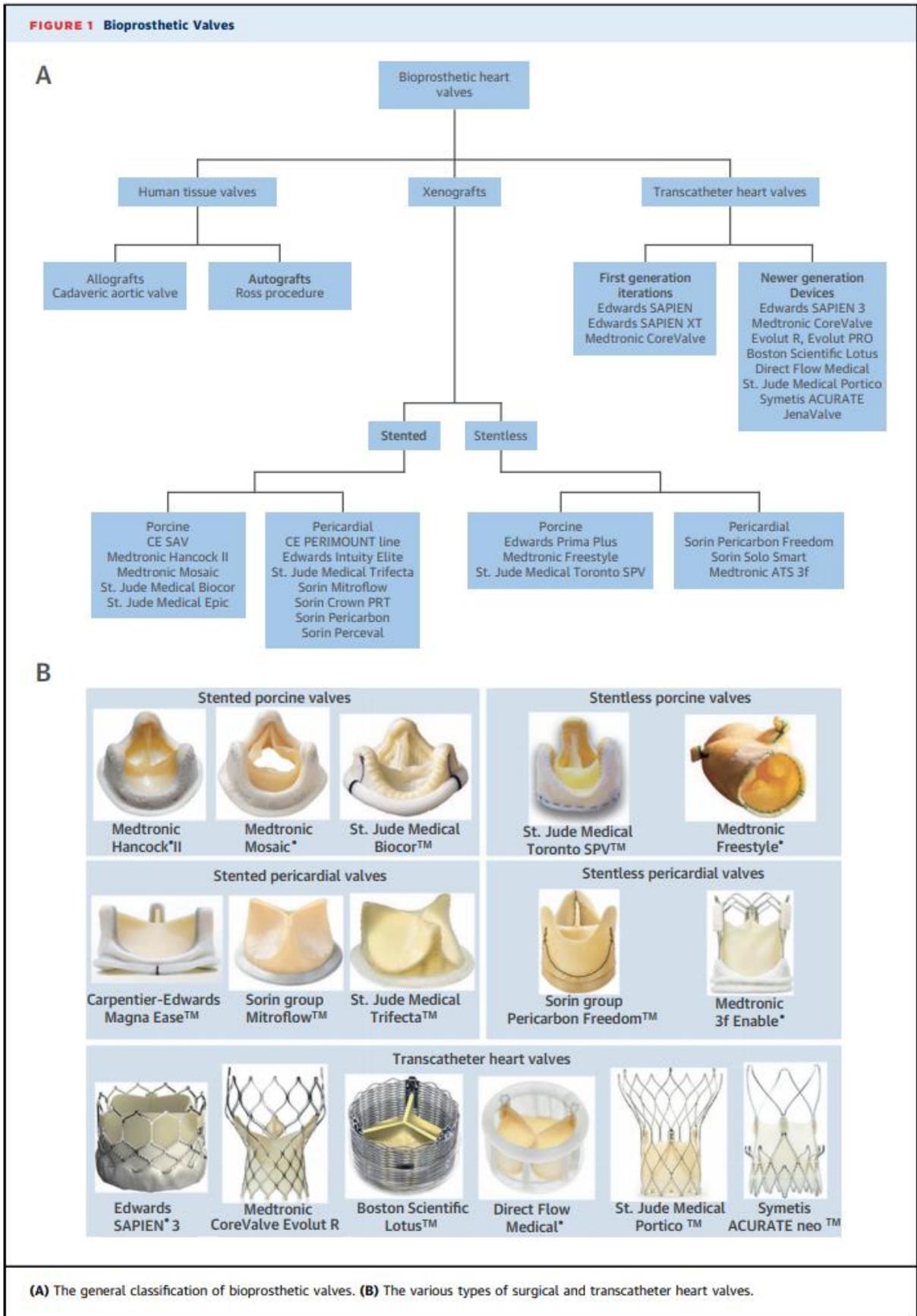
#### 3.1 REVISÃO DE LITERATURA

##### 3.1.1 Tipos de próteses biológicas

As próteses biológicas são derivadas de tecido humano ou animal<sup>7-9</sup> (Figura 1). Valvas de tecido humano podem ser divididas em 2 categorias: aloenxertos e autoenxertos. Os aloenxertos são valvas cadavéricas que são criopreservadas em nitrogênio líquido até o uso e implantadas sem um stent de suporte. Os autoenxertos são compostos da própria valva do paciente, sendo o mais comum o procedimento de Ross, durante o qual a valva pulmonar é transplantada para a posição aórtica, e uma valva de aloenxerto é colocada na posição pulmonar<sup>7</sup>. Indicações clínicas para o uso de valvas de tecido humano são atualmente limitadas. Já as valvas de tecido animal, conhecidas como xenoenxertos, são as biopróteses mais amplamente usadas, caindo em 2 categorias: próteses com ou sem um stent de suporte, que podem ser porcinas ou bovinas. As valvas sem stent tendem a ser hemodinamicamente superiores em comparação com as próteses com stent<sup>9</sup>. As válvulas sem sutura surgiram recentemente como uma opção para reduzir o tempo de pinçamento da aorta e da circulação extracorpórea no intraoperatório, melhorando assim os resultados e facilitando abordagens minimamente invasivas. Estas válvulas também podem ser especialmente adequadas para pacientes com anel aórtico pequeno, otimizando os resultados<sup>3</sup>.

A maioria das próteses transcáteter são biopróteses implantadas com stent, usando um sistema de implante percutâneo (Figura 1). A valva SAPIEN (Edwards Lifesciences, Irvine, Califórnia) e suas iterações atuais (SAPIEN XT e SAPIEN 3), tem sido as mais amplamente utilizadas, e consistem em folhetos de pericárdio bovino costurados em um stent com balão expansível<sup>3</sup>. As diferenças nas técnicas de implante entre as biopróteses, por via cirúrgica ou transcáteter, podem influenciar as complicações em longo prazo. Alterações superficiais consideradas sutis no método do implante podem servir como um nicho de calcificação, deterioração estrutural das válvulas, e subsequente formação de trombo. Além disso, a montagem das válvulas dentro de um stent rígido aumenta a quantidade de estresse

mecânico submetido nos folhetos das próteses para uso percutâneo, em comparação com as cirúrgicas que têm maior flexibilidade dentro do stent. A presença de calcificação valvular nativa também pode tornar o implante não ideal e gerar vazamentos paravalvulares, que também podem aumentar o risco de falha no funcionamento da prótese e o desenvolvimento de trombose<sup>3,9</sup>.



**Figura 1** Biopróteses valvares (Fonte: Puri et al. JACC VOL. 69, NO. 17, 2017 Bioprosthetic Valve Thrombosis)

### 3.1.2 Definição e diagnóstico da TPVB

O diagnóstico da TPVB é um desafio na prática médica, em parte devido à falta de consciência geral desta condição, juntamente com a falta de uma definição universal para tal e, portanto, é frequentemente confundida ou diagnosticada como “deterioração valvar”<sup>3</sup>. Em alguns relatórios cirúrgicos publicados, a trombose é considerada como qualquer trombose não relacionada à infecção, ligada ou próxima das válvulas per se, obstruindo assim o caminho do fluxo sanguíneo, interferindo na função da valva ou suficientemente grande para justificar o tratamento. Em contraste, a deterioração da valva inclui disfunção ou deterioração da prótese valvar, exclusiva de infecção ou trombose, conforme determinado pela reoperação, autópsia ou investigação clínica. Isso geralmente envolve desgaste, fratura, calcificação, ruptura da linha de sutura valvar e/ou seus componentes, e assim por diante. A disfunção não estrutural refere-se a outros problemas (excluindo trombo e infecção) que indiretamente estejam envolvendo componentes da valva, e que resultam em uma válvula disfuncional, ou seja, pannus, vazamento paravalvar (leak) ou posicionamento inadequado<sup>3</sup>.

A avaliação inicial da trombose ou obstrução de prótese biológica inclui a identificação de pacientes com suspeita de um ou ambos os distúrbios, e uma imagem inicial (geralmente por ecocardiografia transtorácica [ETT]), incluindo a determinação da presença de obstrução da valva (ou regurgitação). A obstrução valvar protética é definida como aumento médio do gradiente transvalvar em > 50% em relação ao ecocardiograma identidade, ou aumento de >10 mmHg para uma prótese aórtica em comparação com o valor basal, após exclusão de outras causas que poderiam gerar este aumento, como estados de alto débito. Uma avaliação adicional é sugerida com testes posteriores após a avaliação inicial. Essa avaliação deve ser rápida em pacientes com obstrução da prótese valvar que tenham sintomas moderados a graves (classe funcional III ou IV da New York Heart Association [NYHA]), ou com trombo valvar esquerdo de alto risco (ou seja, trombo móvel > 0,3 cm diâmetro ou qualquer trombo com área  $\geq 1,0$  cm<sup>2</sup>).

Para prosseguir a avaliação após um ecocardiograma transtorácico inicial, é sugerida a realização de um ecocardiograma transesofágico (ETE) e/ou uma

tomografia computadorizada 4D. A escolha entre os exames é feita com base na disponibilidade, resultados de testes anteriores, características do paciente, localização e características das biopróteses, além da experiência do médico.

O ETE permite a avaliação da aparência, movimento e função do folheto da prótese (obstrução e regurgitação), características do trombo e causas alternativas de êmbolos. Outra modalidade é o ETE tridimensional, que é sugerido quando disponível, pois pode detectar trombos não detectados ou apenas parcialmente visualizados por ETE bidimensional. Se à avaliação do ETE os gradientes da prótese valvar estiverem abaixo do ideal, o ETE está indicado, pois pode ser útil na determinação mais exata dos gradientes valvares. O ETE é preferível também para avaliação de próteses em posição mitral e tricúspide, e ligeiramente melhor que a TC4D se houver suspeita de outras causas de êmbolos, como trombos atriais ou vegetações.

Outro método de diagnóstico é a TC4D, como citada anteriormente, que permite a avaliação da aparência e do movimento dos folhetos das válvulas, além das características do trombo<sup>10</sup>. Também é útil para diagnósticos alternativos, pois pode identificar vegetações com acurácia aproximada da ETE<sup>11</sup>. A TC4D é ainda o método de escolha para os pacientes com contraindicação ao ETE, e pode ser priorizada para avaliação de próteses valvares aórticas e pulmonares. Também é indicada quando as imagens da prótese pelo ETE forem sub-ótimas ou inconclusivas, principalmente quando se trata de próteses implantadas por via transcatéter<sup>10</sup>.

Para o diagnóstico correto da TPVB, o próximo passo após a avaliação inicial é afastar endocardite de prótese valvar (EPV), principalmente em pacientes com aparência anormal da prótese ou da sua mobilidade. Geralmente esta condição vem associada a sinais clínicos infecciosos como hemoculturas positivas e/ ou presença de vegetações, mas ocasionalmente pode ter uma apresentação oculta. Se o diagnóstico de EPV é incerto, uma reavaliação com novo ETE em uma semana, por exemplo, é recomendada<sup>1</sup>.

Como demonstrado na Figura 2, Egbe et al.<sup>12</sup> recentemente propuseram um modelo diagnóstico para a TPVB que combina 3 fatores ecocardiográficos preditores: 1) aumento de 50% no gradiente transvalvar em comparação com o basal dentro de 5 anos de cirurgia, na ausência de insuficiência cardíaca recente; 2) espessura da cúspide aumentada (> 2 mm), especialmente no aspecto a jusante da valva; e 3) mobilidade anormal das cúspides. Aplicando este simples modelo para os 138 pacientes incluídos em seu estudo, os autores produziram taxas de 72%, 90%, 78% e 87% de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para o diagnóstico de TPVB, respectivamente. Embora o número limitado de eventos (n = 46) no estudo torna o modelo multivariado e propenso ao overfitting, até a data atual, este modelo continua a ser o melhor disponível para diagnosticar de forma simples e precisa a TPVB<sup>3</sup>.

O valor diagnóstico destes três critérios foi confirmado em um estudo prospectivo de 52 pacientes com suspeita de TPVB seguido por uma média de 86 semanas. A presença de todos os três critérios previu uma resposta positiva (redução de 50% no gradiente valvar médio) à terapia com antagonista da vitamina K, com sensibilidade de 88%, especificidade de 93%, valor preditivo positivo de 91% e valor preditivo negativo de 85%<sup>13</sup>.

<b>TABLE 1 Clinical and Imaging Characteristics and Predictive Models of Surgical Bioprosthetic Valve Thrombosis</b>					
<b>Clinical and Imaging Characteristics</b>					
Clinical features	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Occurrence within 1–2 yrs of BPV implantation</li> <li>• Presence of risk factors: paroxysmal AF, subtherapeutic INR, recent withdrawal of OAC, history of TE event, depressed LVEF, known hypercoagulable condition.</li> <li>• New-onset acute HF, progressively worsening dyspnea, new TE event</li> <li>• Regression of HF symptoms with OAC</li> </ul>				
Echocardiographic features	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Direct visualization of valve thrombosis in rare cases</li> <li>• 50% mean gradient increase compared with the initial post-operative evaluation</li> <li>• Increased cusp thickness (&gt;2 mm), especially on the downstream aspect of the BPV (ventricular side for mitral and tricuspid prostheses, arterial side for aortic and pulmonary prostheses)</li> <li>• Abnormal/reduced leaflet mobility</li> <li>• Regression of BPV abnormalities with OAC, usually within 1–3 months of OAC initiation</li> </ul>				
CT features	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduced leaflet motion on 4D CT</li> <li>• HALT</li> </ul>				
<b>Predictive Models of Surgical BPVT as Proposed by Egbe et al. (16)</b>					
<b>Variables</b>	<b>Total Score</b>	<b>Sensitivity (%)</b>	<b>Specificity (%)</b>	<b>PPV (%)</b>	<b>NPV (%)</b>
A. 50% mean gradient increase	1	45	89	68	77
B. Increased cusp thickness	1	74	69	55	84
C. Abnormal cusp mobility	1	63	70	51	81
D. Paroxysmal AF	1	63	73	54	80
E. Subtherapeutic INR	1	30	92	67	73
Combination of variables					
A and B	2	86	57	50	89
A, B, and C	3	72	90	78	87
A, B, C, and D	4	70	94	87	86
A, B, C, D, and E	5	66	93	85	89
<small>AF = atrial fibrillation; BPV = bioprosthetic valve; BPVT = bioprosthetic valve thrombosis; CT = computed tomography; 4D = 4-dimensional; HALT = hypoattenuated leaflet thickening; HF = heart failure; INR = international normalized ratio; LVEF = left ventricular ejection fraction; OAC = oral anticoagulation; TE = thromboembolic.</small>					

**Figura 2.** Características clínicas e de imagem e modelo diagnóstico (Fonte: Puri et al. JACC VOL. 69, NO. 17, 2017 Bioprosthetic Valve Thrombosis)

### 3.1.3 Prevalência

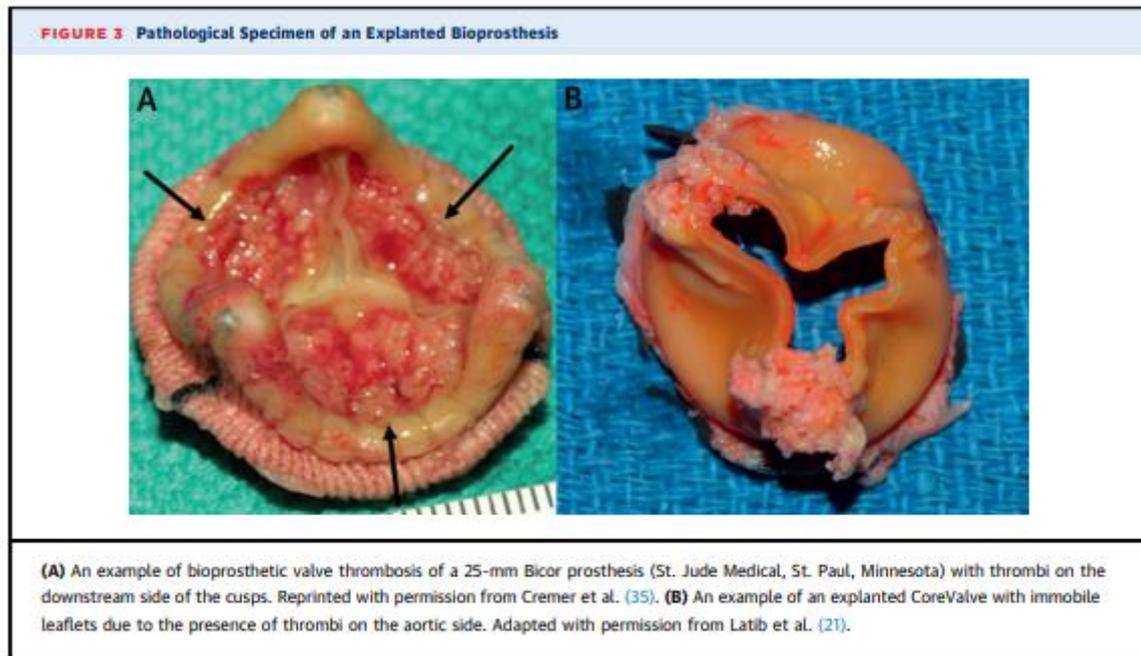
É difícil determinar a incidência exata da TPVB, já que a maioria dos grandes estudos prospectivos não informaram sistematicamente os casos, referindo-se à noção mais geral de tromboembolismo. Em uma recente meta-análise envolvendo receptores cirúrgicos de valva aórtica, a trombose precoce e tardia foi reportada apenas em 3 e 13 dos 54 estudos incluídos, com taxas de 0,34% e 0,04% por ano,

respectivamente<sup>3</sup>. Puvimanasinghe et al.<sup>14</sup> também relatou uma taxa baixíssima ao ano, prevista em 0,03%. No entanto, este resultado foi derivado de apenas três eventos relatados em 4 estudos, abrangendo 9.925 pacientes. Outros investigadores relataram até 6% de incidência da TPVB em análises retrospectivas de receptores de próteses<sup>15,16</sup>, ocorrendo num seguimento de 12 meses. Butnaru et al.<sup>15</sup> descreveu 9 casos (6%) de TPVB revisando retrospectivamente exames de ETE realizados em 149 pacientes com suspeita de disfunção de prótese no ecocardiograma transtorácico. A TPVB foi confirmada por anátomo-patológico após reoperação em três desses casos, e após a resolução de disfunção da prótese com ACO em outros seis pacientes. Da mesma forma, Oliver et al.<sup>16</sup> relataram 10 casos (6,2%) de TPVB, diagnosticados em seguimento médio 83 meses após o implante, entre 161 pacientes avaliados pelo ETE para disfunção de prótese mitral. A patologia confirmou a trombose em três pacientes que foram submetidos à reoperação, enquanto os outros sete pacientes foram tratados com sucesso com ACO.

Mais recentemente, Egbe et al.<sup>12</sup> relataram a maior série de TPVB até hoje. Usando um banco de dados de exames anátomo-patológicos, eles identificaram 46 casos (11,6%) da complicação histologicamente comprovada entre 397 pacientes que foram submetidos à explante da prótese, entre 1997 e 2013. Curiosamente, a prevalência de TPVB foi amplamente comparável em todos os quatro locais de valvas, com taxas de 10,9%, 12,7%, 12,1% e 11,6% nas posições aórtica, mitral, tricúspide e pulmonar, respectivamente. Com base no número total de pacientes com implantes de biopróteses e pelo menos um exame ecocardiográfico de acompanhamento durante o período do estudo (n = 3.161), os pesquisadores estimaram uma incidência de 1,46% para a TPVB. Considerando que num relatório anterior, o mesmo grupo durante o mesmo período de tempo encontrou 17 pacientes com suspeita de TPVB em que foram administrados ACO ou terapia trombolítica e, portanto, não foram submetidos à explante da prótese, a incidência estimada de TPVB poderia concebivelmente ser 1,99% ou mais dentro desta base de dados<sup>3</sup>.

Um ponto crucial destacado em uma recente série de casos é o equívoco comum de que o risco de TPVB é limitada aos primeiros 3 meses pós-implante<sup>12,15,17</sup>. Pislaru et al.<sup>17</sup> relataram um pico de incidência da TPVB dos 13 aos 24 meses, enquanto apenas 24% dos casos (n = 8 de 34 pacientes) ocorreram dentro 3 meses após a

cirurgia, em uma revisão recente de Dohi et al.<sup>3</sup>. Em seu relatório, Egbe et al.<sup>12</sup> também demonstraram um tempo mediano para explante por TPV de 24 meses, com 15% de casos que ocorreram mais de 5 anos após o implante. A Figura 3 mostra dois exemplos da morfologia das biopróteses explantadas.



**Figura 3.** Dois exemplos morfológicos de próteses explantadas. (fonte: Puri et al. JACC VOL. 69, NO. 17, 2017 Bioprosthetic Valve Thrombosis)

### 3.1.4 Mecanismos fisiopatológicos

Embora atualmente não tenhamos um entendimento preciso dos mecanismos que conduzem à TPVB, os princípios invariavelmente se relacionam com perturbações no fluxo de sangue e ativação de vários fatores hemostáticos envolvendo mecanismos comuns de trombose em vários dispositivos médicos (Figura 4).

#### 3.1.4.1 Ativação hemostática

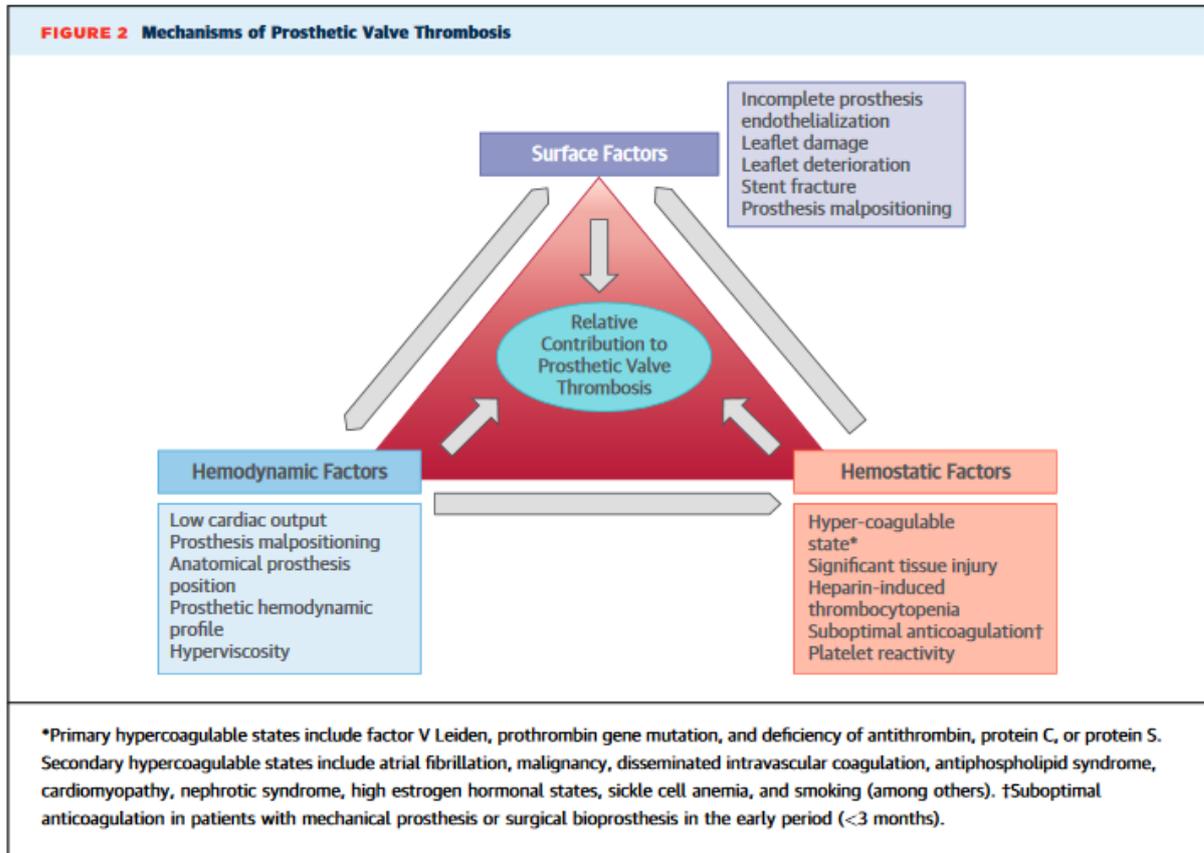
Enquanto um endotélio intacto efetivamente mantém um estado antitrombótico, o contato do sangue com superfícies artificiais promove a formação de coágulos e envolve múltiplos mecanismos, incluindo a adsorção de proteínas, bem como a adesão de plaquetas, leucócitos e eritrócitos, geração de trombina e ativação do

complemento<sup>3</sup>. A deposição de fibrinogênio, fibronectina e fator de Von Willebrand medeia a adesão e ativação plaquetária, além da liberação de tromboxane A2 e uma série de outros agonistas plaquetários que servem para ampliar este processo, resultando em trombose e eventual consumo de plaquetas após uma exposição prolongada ao material da prótese. A adesão de células vermelhas também ocorre, mas segue um processo passivo, com eritrócitos aderentes liberando adenosina difosfato, aumentando ainda mais a ativação plaquetária. A adesão de leucócitos adicionais, juntamente com a ativação do complemento, serve para intensificar o ambiente de ativação local de plaquetas<sup>18</sup>.

#### 3.1.4.2 Alterações no fluxo sanguíneo

As condições de fluxo sanguíneo em torno das próteses valvares estão associadas com dano endotelial, remodelamento vascular e trombose. Estudos avaliando o estresse de cisalhamento da parede após o implante sugerem que os valores de pressão de cisalhamento aumentam da base para os ápices dos folhetos da válvula, onde ocorre a ativação máxima do fluxo. Altos níveis de estresse de cisalhamento estimulam a trombogênese localizada por ativação plaquetária e tempo de estase sanguínea. Este tempo de estase é significativamente maior em procedimentos percutâneos em comparação com as válvulas implantadas cirurgicamente, conforme demonstrado em estudos recentes<sup>19</sup>. A presença de “*prosthesis-patient mismatch*” (PPM) moderado ou grave ocorre quando a área da prótese de uma valva aórtica é pequena em relação à área de superfície corpórea do paciente, e está presente em até 44% dos pacientes com troca valvar aórtica cirúrgica, influenciando na mortalidade pós cirurgia<sup>20</sup>. A taxa de cisalhamento da parede, uma medida indireta do estresse de cisalhamento, foi significativamente maior naqueles submetidos à TVT que demonstravam PPM comparado àqueles sem o mesmo problema. Embora uma ligação direta entre PPM e TPVB ainda não tenha sido demonstrada, suas diversas perturbações reológicas são conducentes à trombose da válvula. Gradientes transvalvulares elevados, e subsequentes alterações no estresse de cisalhamento com o PPM, alteram significativamente a atividade do fator Von Willebrand circulante e ativam concomitantemente a cascata de coagulação, predispondo a sangramento e trombose<sup>21,22</sup>. Conseqüentemente, os padrões de fluxo alterados resultam em áreas de estase relativa do sangue, particularmente por

trás dos folhetos da bioprótese, promovendo a adesão e trombose<sup>3</sup>. A ocorrência de PPM em valvas implantadas cirurgicamente foi associada diretamente com o tipo de deterioração estrutural da valva e supercrescimento de pannus<sup>23</sup>, o que pode aumentar o risco de trombose. Estudos futuros são, portanto, necessários para explorar a possível relação entre PPM e TPVB.



**Figura 4.** Mecanismos causadores de trombose de prótese valvar (fonte: Dangas et al. JACC VOL 68, N 24, 2016 Prosthetic Heart Valve Thrombosis)

### 3.1.5 Fatores de risco para TPVB

A presença de certas comorbidades e/ou situações podem predispor o paciente à TPV (Figura 5), principalmente as que podem promover um estado de hipercoagulabilidade. Dentre estes fatores estão: insuficiência renal, obesidade, diabetes mellitus, tabagismo, anemia, entre outros. Além disso, a ocorrência de algum trauma peri-procedimento ativa as vias de coagulação, com exposição subsequente do fator tecidual dentro do endotélio, o que se comporta como um potente estímulo pró-trombótico. Os estados de baixo débito cardíaco também

podem promover trombose. As próteses implantadas em posições tricúspide e pulmonar (regiões de fluxo relativamente mais lento em comparação com as valvas aórtica e mitral) estão mais relacionadas à TPVB do que nas posições cardíacas esquerdas, mas até agora, a maioria dos casos relatados de tromboes de TVT foram naqueles que receberam válvulas aórticas com balão expansível<sup>3</sup>. Este achado deve, no entanto, ser considerado preliminar, exigindo maior investigação e mais relatórios clínicos, pois atualmente não temos compreensão dos possíveis mecanismos subjacentes que são específicos para cada valva e para o fenótipo do paciente.

Ainda como fator de risco, a deterioração hemodinâmica valvar (definida como um aumento >10 mmHg no gradiente médio transprotético durante o seguimento) foi identificada em recente análise retrospectiva com mais de 1.500 receptores de TVT, e um número de critérios clínicos associados a este fenômeno durante um período médio de 20 meses foi demonstrado<sup>3</sup>. A ausência de ACO após implante valvar cirúrgico, ou procedimentos valvares percutâneos na prótese previamente implantada, juntamente com a ocorrência de PPM, representam fatores independentemente associados com a deterioração hemodinâmica valvar. A incidência de deterioração hemodinâmica foi <2% naqueles que fizeram uso de ACO após TVT, em comparação com 6% naqueles em que o anticoagulante não foi prescrito. Estes resultados sugerem que o processo trombótico subjacente pós TVT, principalmente na posição aórtica, pode ser um fenômeno importante e mais prevalente do que atualmente considerado<sup>3</sup>.

Além dos fatores acima descritos, as diretrizes atuais afirmam ainda que os receptores de biopróteses com condições de hipercoagulabilidade, história de eventos tromboembólicos, depressão da função ventricular esquerda e fibrilação atrial (FA) estão em maior risco trombótico<sup>1,3</sup>. Em uma análise multivariada, Egbe et al.<sup>12</sup> também mostraram que a identificação de anticoagulação sub-ótima (RNI fora da faixa terapêutica) e a presença de FA paroxística podem ser preditores clínicos de TPVB.

Dois estudos recentes sugeriram também um risco maior para TPVB com materiais suínos em comparação com as válvulas pericárdicas, especialmente nos 3 primeiros

meses de pós-operatório, que pode ser relacionado a um recurso no design específico de válvulas porcinas que poderia promover a estagnação do sangue em seus folhetos<sup>24,25</sup>.

**Table 1.** Predictors of BPVT Reported in the Literature

Patient factors	Valve/surgical factors	Rheolytic factors
High body mass index	Small valve size	Lack of anticoagulation,
Female gender	TAVR valve-in-valve (VIV)	Hypercoagulability
Atrial fibrillation	Suboptimal valve placement (TAVR)	Eosinophilia
Atrial dilatation	Non-resection of native valve	Oral contraceptives
low cardiac function	Aortic root morphology	Polycythemia
VA-ECMO	Calcified aortic annulus	HIT
Calcium supplements		Fondaparinux
		Kounis syndrome

BPVT: bioprosthetic valve thrombosis; VA-ECMO: venoarterial extracorporeal membrane oxygenation; VIV: valve-in-valve; TAVR: transcatheter aortic valve replacement.

**Figura 5.** Preditores de trombose de prótese valvar (fonte: Sachdev et al. *Cardiol Res.* 2018;9(6):335-342; Bioprosthetic Valve Thrombosis)

### 3.1.6 Apresentação clínica

O espectro clínico da TPVB pode variar de um achado incidental em pacientes assintomáticos ou até em investigação de pacientes com síncope, insuficiência cardíaca aguda e, em sua forma mais grave, choque cardiogênico devido à obstrução<sup>3</sup>. A dispneia progressiva talvez seja a apresentação clínica mais comum. Além disso, em alguns casos, os pacientes podem se apresentar com embolia sistêmica ou pulmonar, em decorrência de trombos associados a valvas friáveis por um processo de organização atrasada do trombo.

A TPVB pode ainda se apresentar de forma subclínica, o que passou a ser identificado após avanços na tecnologia da TC4D, com análise de volume e formato de imagens altamente sensíveis, produzindo insights intrigantes sobre o comportamento (em particular o movimento dos folhetos) das biopróteses logo após o implante (Figura 6). Alguns autores usaram a TC4D na avaliação das biopróteses em tempo variável após o implante, de 5 dias a 3 meses. Alterações como espessamento dos folhetos, rigidez e mudança da movimentação destes, além de redução na área efetiva do orifício valvar foram demonstradas, associadas ou não ao desenvolvimento de sintomas de insuficiência cardíaca, sendo consideradas

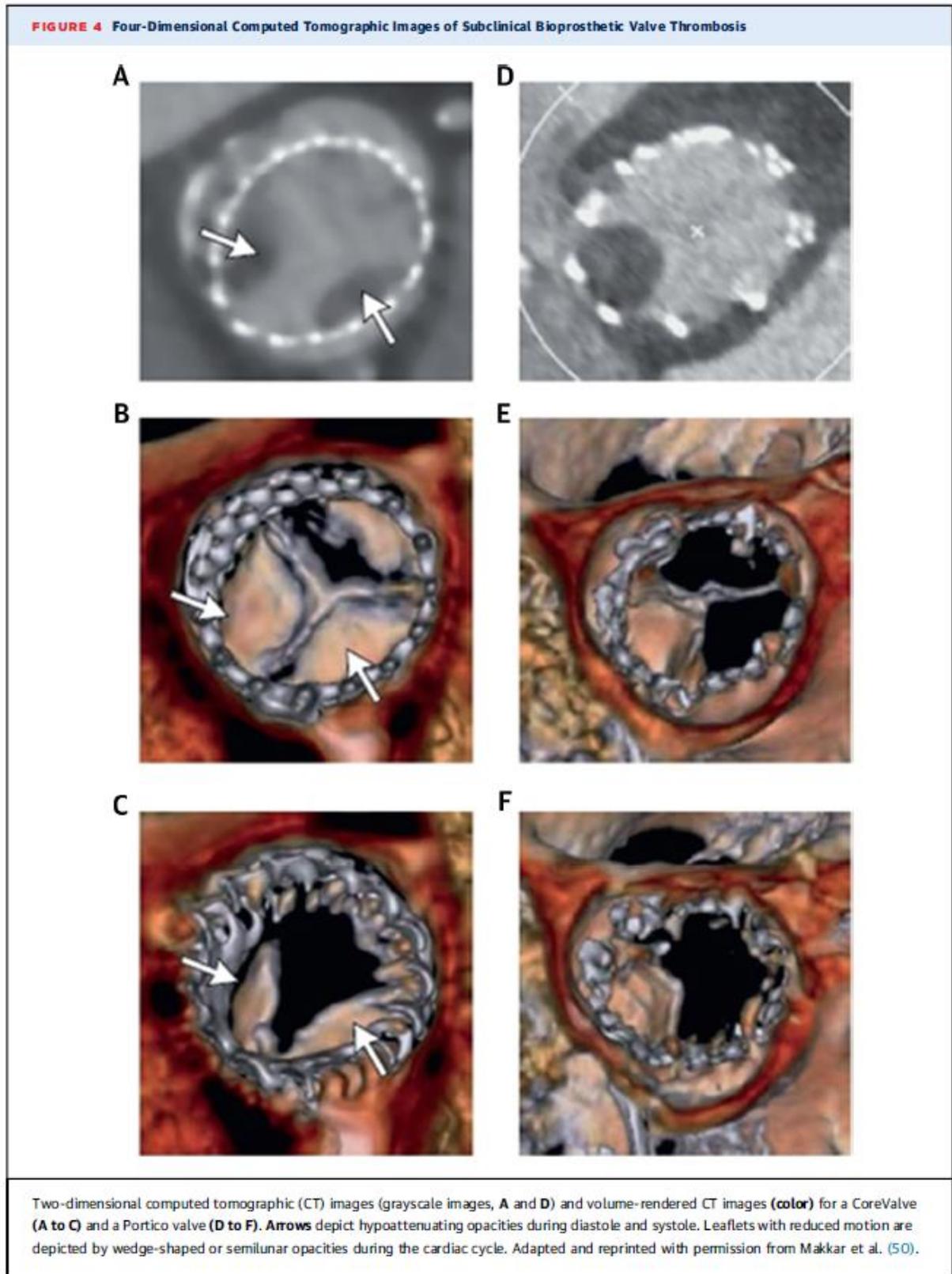
então como sugestivas de trombose precoce e subclínica das biopróteses. As suspeitas inicialmente levantadas pela TC4D foram confirmadas em alguns pacientes com ETE, que revelava movimento restrito das cúspides melhorado com três meses de ACO, efetivamente restaurando a função prótese. Em uma série de 405 pacientes submetidos à TC pós implante de bioprótese (além do ETE), Hansson et al. relataram incidência de TPV (evidenciada por espessamento precoce de seus folhetos) em 7%, com a maioria dos casos (23 de 28 pacientes) sendo de natureza subclínica. A ausência de ACO e as próteses de tamanho maior (29 mm) foram independentemente mais associadas à trombose. A administração de Varfarina reverteu a trombose em 85% dos pacientes, conforme determinado pela TC e o ETE de acompanhamento<sup>3,26</sup>.

Makkar et al.<sup>27</sup> recentemente detalhou dados tomográficos em pacientes que receberam a prótese percutânea ou cirúrgica tendo ganhado a maior notoriedade. Estes dados constituem uma análise conjunta de um ensaio clínico de pacientes submetidos à troca valvar percutânea (n = 55, mediana de tempo para TC 32 dias), e dois registros envolvendo pacientes com troca cirúrgica ou percutânea (n = 132, tempo médio para TC 86 dias). O movimento reduzido dos folhetos foi observado em 22 de 55 pacientes (40%) dentro do ensaio clínico e em 17 de 132 pacientes (13%) nos dois registros, coincidindo com espessamento dos folhetos em cada um desses pacientes. Os gradientes transaórticos em toda esta população não diferiram significativamente em comparação com os pacientes que demonstraram movimento normal da prótese. Curiosamente, o movimento reduzido dos folhetos foi demonstrável em ambos os grupos, percutâneo (14%) e cirúrgico (7%). Em pacientes que já estão recebendo ACO, a incidência de movimento reduzido dos folhetos foi significativamente menor. Além disso, a incidência de acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório foi significativamente maior naqueles com movimentação alterada dos folhetos, comparado com aqueles com movimento normal (18% vs. 1%,  $p < 0,01$ ), embora o número absoluto de eventos tenha sido baixo (4 de 132 pacientes), tornando a relevância clínica destes dados um pouco inconclusivas.

Naqueles pacientes reavaliados com TC seriada, a ACO restaurou o movimento dos folhetos em todos os pacientes (n = 11), em comparação com 1 de 10 pacientes que

não recebeu o tratamento ( $p < 0,001$ ). Em outra recente série com 890 pacientes, sendo 752 submetidos a procedimento percutâneo e 138 cirúrgicos, a trombose valvar subclínica foi diagnosticada em 12% dos casos, sendo mais frequente após a realização de TVT em comparação com os cirúrgicos (13% vs. 4%;  $p = 0,001$ ), e menos frequente naqueles pacientes que receberam anticoagulantes em comparação com aqueles que receberam terapia antiplaquetária (4% vs. 15%;  $p < 0,001$ ). Em todos os casos a terapia ACO com Varfarina ou novos anticoagulantes orais (NOAC) resolveu essas alterações, sem diferenças na eficácia entre as drogas<sup>3</sup>.

Coletivamente esses dados destacam a importância da TC4D, possivelmente na avaliação precoce da TPVB subclínica, muito antes do que quaisquer potenciais alterações hemodinâmicas detectáveis com ETT. Apesar destas correlações anatômico-funcionais e clínicas permanecerem incertas, é concebível, após a confirmação em conjunto de dados prospectivos maiores, que a detecção precoce de trombose subclínica não obstrutiva possa ser útil para permitir a terapia preventiva (isto é, um ciclo curto de terapia ACO). Em contrapartida, a realização de TC4D de rotina para triagem de TPVB não pode ser justificada, haja vista as dúvidas no tempo ideal para realização e a possibilidade de artefatos de imagem (até 30%).



**Figura 6.** Imagens de TC4D mostrando trombose da válvula biológica subclínica. (fonte: Puri et al. JACC VOL. 69, NO. 17, 2017 Bioprosthetic Valve Thrombosis)

### 3.1.2 Tratamento da TPVB

O manejo da TPVB e/ou tromboembolismo envolve a abordagem do quadro agudo e a escolha da terapia para o tratamento em longo prazo. A avaliação da obstrução valvar biológica está intimamente ligada ao seu manejo, já que algumas terapias (como cirurgia valvar ou terapia anticoagulante) podem tanto identificar a causa da obstrução da prótese quanto tratá-la. Os fatores que influenciam a escolha da terapia incluem a presença de obstrução sintomática, a causa da obstrução, a localização da prótese (esquerda ou direita), o tamanho do trombo e a presença de mobilidade<sup>5,6</sup>. Embora o tamanho do trombo seja comumente usado como um fator de orientação e escolha do método de tratamento, deve-se notar que é difícil quantificar o seu tamanho devido ao artefato de imagem da prótese e outras limitações técnicas.

As opções convencionais de tratamento incluem cirurgia, fibrinólise e anticoagulação<sup>3</sup> e a escolha de cada método deve ser avaliada individualmente, conforme demonstrado na Figura 7. É importante ressaltar que dados controlados e randomizados para o tratamento da TPVB não estão disponíveis, e cada opção terapêutica tem limitações importantes, incluindo risco de morbimortalidade perioperatória com cirurgia valvar ou intervenção transcáteter, risco de sangramento e embolização sistêmica com terapia fibrinolítica e risco de falha na melhora clínica com anticoagulantes<sup>1,2</sup>.

A presença de um Heart Team pode auxiliar na escolha adequada de cada opção de abordagem, de forma individualizada para cada paciente, e levando em consideração as particularidades de cada método e a exclusão de endocardite infecciosa, como demonstrado abaixo:

- Fatores que favorecem a fibrinólise no tratamento da TPVB aguda de urgência: diagnóstico presuntivo de trombo, alto risco cirúrgico, ausência de contraindicação absoluta para fibrinólise, episódio inicial de trombose valvar, classe funcional NYHA III ou IV, coágulo pequeno ( $\leq 1,0$  cm em área) ou trombo móvel  $< 0,3$  cm de diâmetro, ausência de trombo atrial esquerdo, ausência de outras indicações para cirurgia cardíaca (por exemplo, cirurgia de

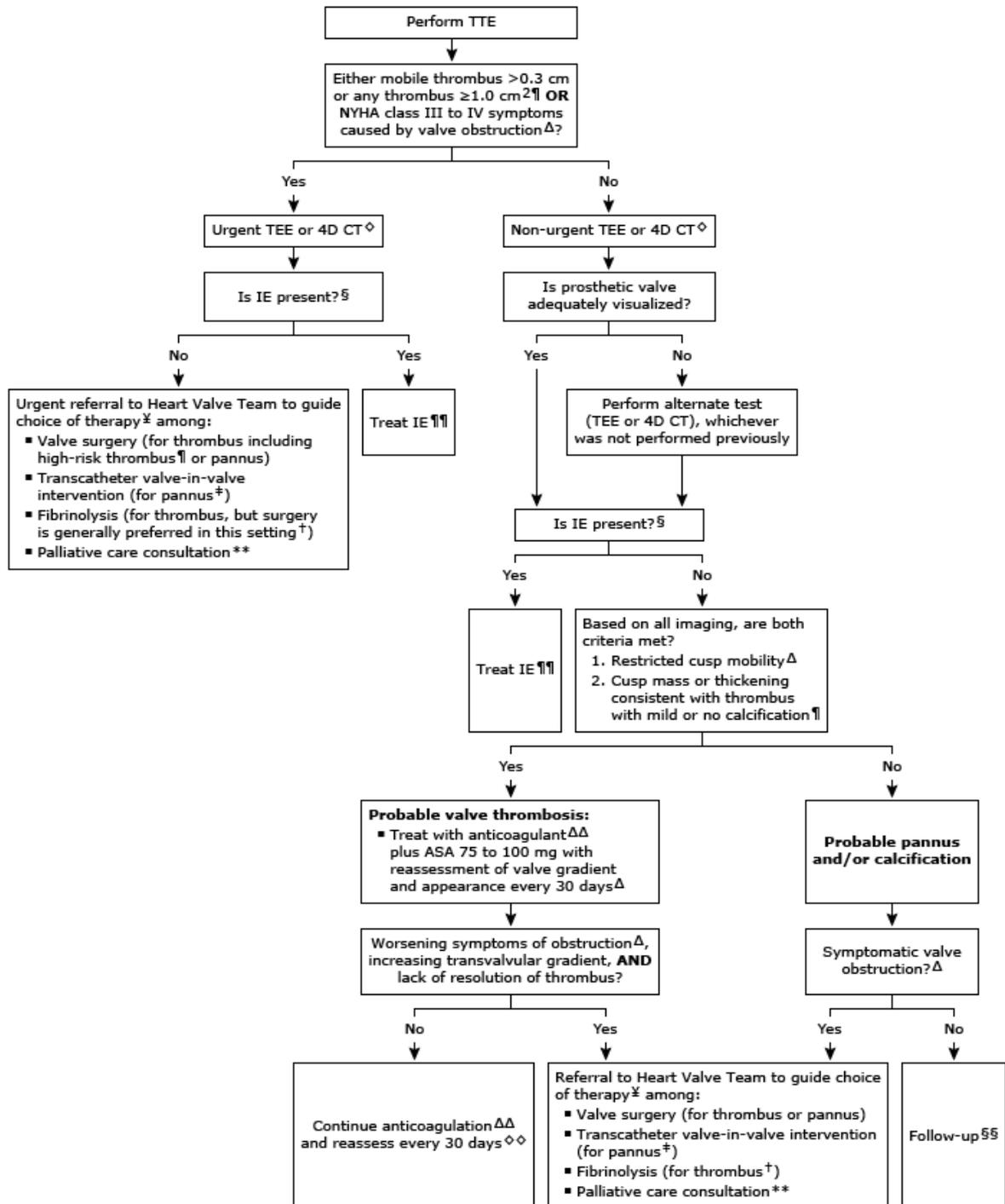
revascularização do miocárdio ou outra cirurgia valvar), e sem indicação de prótese valvar direita.

- Fatores que favorecem a cirurgia: características de imagem consistentes com pannus, baixo risco cirúrgico, trombo grande ( $> 1,0$  cm) ou trombo móvel  $\geq 0,3$  cm de diâmetro, trombo atrial esquerdo, indicação concomitante de cirurgia cardíaca por outros motivos (como exemplificado acima), contra-indicação à fibrinólise, e equipe cirúrgica disponível.
- Fatores que favorecem a intervenção transcater (procedimento valve-in-valve): características de imagem consistentes com pannus, alto risco cirúrgico, ausência de trombose valvar e/ou trombo atrial esquerdo, ausência de indicação de cirurgia cardíaca, sem evidência de endocardite e disponibilidade de equipe intervencionista especializada.
- Para pacientes com indicação de intervenção cirúrgica ou transcater, em que a expectativa de vida seja  $\leq 1$  ano, ou se não for esperado que a qualidade de vida do paciente melhore com a intervenção, os cuidados paliativos podem ser apropriados.

### 3.1.2.1 Tratamento em situações de urgência

O manejo de urgência da TPVB moderada a grave sintomática (classe funcional NYHA III ou IV), ou trombo valvar esquerdo de alto risco (isto é, um trombo  $> 0,3$  cm de diâmetro ou qualquer trombo com área  $\geq 1,0$  cm<sup>2</sup>) necessita avaliação rápida e urgente da equipe de cirurgia cardíaca para orientar possíveis cuidados adicionais e indicar ou não terapia intervencionista, seja ela cirúrgica ou percutânea. O tratamento de suporte para este tipo de obstrução valvar biológica sintomática inclui: suporte respiratório conforme necessário, tratamento cauteloso da hipertensão, e tratamento da insuficiência cardíaca (IC) com uso parcimonioso de diuréticos para tratar a sobrecarga de volume, tendo em mente que diuréticos e anti-hipertensivos apresentam o risco de desestabilizar o paciente com obstrução sintomática<sup>1,2</sup>.

Em pacientes com TPVB que necessitam de abordagem de urgência, a heparina não fracionada IV é adicionada assim que a trombose é reconhecida e mantido até a definição do tratamento intervencionista.



**Figura 7.** Algoritmo de abordagem na suspeita de trombose ou obstrução valvar do lado esquerdo. (Fonte UPTODATE).

### 3.1.2.1.1 Trombose obstrutiva

- a- Lado esquerdo: Os pacientes com diagnóstico de TPVB à esquerda e sintomas de classe III a IV da NYHA requerem intervenção urgente. Para a maioria desses pacientes, atualmente, o tratamento cirúrgico é preferido em relação à fibrinólise. Essa recomendação baseia-se em evidências indiretas de estudos observacionais em pacientes com TPV mecânica que demonstram baixa eficácia e altos índices de complicações naqueles com sintomas moderados a graves tratados com terapia fibrinolítica. A mortalidade cirúrgica é relacionada diretamente com a classe funcional: 4% para pacientes em classe I da NYHA versus 18% naqueles com sintomas classe IV, e mesmo podendo ser eficaz em cerca de 80% das ocasiões, a fibrinólise ainda carrega uma mortalidade de aproximadamente 10% a 15% com taxa de 12% de embolia sistêmica. Sendo assim, a fibrinólise é hoje considerada uma terapia de segunda linha reservada para pacientes com contra-indicações cirúrgicas<sup>3</sup>.
- b- Lado direito: Os pacientes com TPVB obstrutiva do lado direito que também cursam com sintomas de classe III ou IV da NYHA necessitam de tratamento de urgência, porém, para a maioria desses pacientes é sugerida fibrinólise em vez de cirurgia, com taxas aceitáveis de complicações, sendo o procedimento invasivo reservado para a falha fibrinolítica<sup>3</sup>.

### 3.1.2.1.2 Trombo móvel ou grande

Os pacientes com TPVB do lado esquerdo (obstrutiva ou não obstrutiva) com um trombo móvel  $\geq 0,3$  cm de diâmetro ou um grande trombo não móvel ( $\geq 1,0$  cm<sup>2</sup>) necessitam de tratamento de urgência. Para a maioria desses pacientes, a cirurgia também é preferida em relação à fibrinólise, sendo esta recomendação baseada em evidências indiretas de estudos observacionais em pacientes com trombose da válvula mecânica do lado esquerdo<sup>1,3</sup>.

### 3.1.2.1.3 Trombo com pannus ou calcificação

Se identificada obstrução valvar sintomática moderada a grave (NYHA III/IV) com características clínicas e de imagem consistentes com trombo valvar protético associado a pannus, as opções de tratamento são fibrinólise ou cirurgia. Neste cenário, a cirurgia é geralmente preferida porque a fibrinólise não tem efeito sob o pannus, e é improvável que resulte em resolução completa da obstrução. A fibrinólise será uma opção apenas para pacientes hemodinamicamente estáveis que apresentam evidências claras de trombo predominante<sup>3</sup>.

### 3.1.2.2 Tratamento sem situações de urgência

Para pacientes com obstrução de prótese biológica assintomáticos ou com sintomas leves (NYHA I ou II), e sem características de alto risco, o tratamento visa abordagem dos sintomas da IC e a resolução da obstrução (seja por trombo ou pannus). Na abordagem da IC sintomática, como já mencionado, é recomendado o uso cauteloso de diuréticos e agentes anti-hipertensivos (por exemplo, inibidor da enzima conversora da angiotensina), dado o risco de instabilidade hemodinâmica com a tentativa de tratamento, seguindo as orientações habituais das diretrizes vigentes para IC. Já o tratamento da obstrução, depende da causa presumida e da gravidade dos sintomas, como segue abaixo.

#### 3.1.2.2.1 Trombose obstrutiva

- a. Lado esquerdo: Para pacientes com TPVB obstrutiva deste lado, é recomendada tentativa de ACO por no mínimo 30 dias com antagonista da vitamina K, associado ao uso de Aspirina 75 a 100 mg/dia com reavaliações periódicas e controle de INR dentro da faixa terapêutica. Alguns especialistas usam anticoagulantes orais diretos (inibidores diretos da trombina oral e inibidores do fator Xa) em pacientes com próteses biológicas, embora haja poucos dados disponíveis sobre esse uso.

- b. Lado direito: Para pacientes com TPVB obstrutiva do lado direito, a terapia fibrinolítica é preferível em relação à ACO, apesar das evidências limitadas e indiretas de estudos observacionais em pacientes com trombose à direita.

### 3.1.2.2.2 Trombose com pannus ou calcificação

Como já mencionado e semelhante às situações de urgência, para os pacientes que se apresentam com trombose associada à presença de pannus ou calcificação, as opções de tratamento são fibrinólise ou cirurgia, sendo a cirurgia geralmente priorizada pelo efeito improvável da fibrinólise sobre o pannus. Vale destacar que a presença de trombo é uma contra-indicação relativa para realização de procedimento valve in valve<sup>3</sup>.

As reavaliações clínicas dos sinais e sintomas de obstrução, e as imagens pelo ETT/ETE, ou ainda TC4D para reavaliar o gradiente valvar e a aparência valvar são recomendadas após pelo menos 30 dias de anticoagulação terapêutica. Se ainda houver obstrução sintomática e redução inadequada do gradiente valvar (definida como redução menor que 50% no gradiente médio), a adequação da anticoagulação deve ser avaliada e:

- Se o paciente estiver estável e o gradiente transvalvar não estiver aumentando, a anticoagulação pode ser continuada por intervalos sucessivos de 30 dias, seguida pela reavaliação do gradiente e da aparência valvar.
- Se houver piora dos sintomas da obstrução, aumento do gradiente transvalvar juntamente com a falta de resolução do trombo após um ou mais períodos de 30 dias de ACO, o paciente deve ser avaliado para possibilidade de cirurgia valvar. Alguns especialistas também consideram um procedimento TVT nesses casos. Alternativamente, outros especialistas oferecem terapia fibrinolítica para pacientes que falharam com a anticoagulação, porém, é importante lembrar, que é improvável que a terapia fibrinolítica melhore o estado clínico de pacientes com válvula biológica que falharam em um período de 30 dias de ACO, e dados escassos estão disponíveis sobre a duração ideal da anticoagulação antes de indicar a terapia fibrinolítica.

Se houver TPVB com obstrução assintomática ou sem obstrução, e houver uma resposta inadequada à anticoagulação, a adequação da anticoagulação deve ser reavaliada, e os sinais e sintomas do paciente, a aparência valvar e o seu gradiente devem ser acompanhados de perto (a cada 30 dias) mantendo a ACO em todo período.

Em resumo, na maioria dos casos a TPVB tem sido geralmente tratada com ACO, com melhora significativa na repercussão clínica e hemodinâmica e normalização dos gradientes transvalvares após 2 meses de terapia, na grande maioria dos casos. A duração da ACO permanece incerta e deve ser determinada individualmente, levando em consideração os riscos de eventos de sangramento versus trombose recorrente, e em longo prazo pode ser a estratégia mais indicada<sup>3</sup>.

Alguns detalhes da terapia antitrombótica devem ser lembrados na avaliação desses pacientes. Se antes da TPVB os pacientes já usavam AAS 75 a 100 mg/dia, a Warfarina pode ser associada, com duração incerta como já foi dito, porém mantida por pelo menos seis meses após a resolução do trombo. Se o paciente tem baixo risco de sangramento, a terapia com ACO pode ser mantida ao longo da vida, visto que os episódios de trombose valvar podem recorrer na ausência do uso destas medicações. Já para os pacientes com TPVB que foram previamente anticoagulados mas não receberam antiagregante, a recomendação é associar o AAS na mesma dose citada acima. Se o paciente tem uma TPVB na vigência de anticoagulação e antiagregação, a meta de INR aumenta para 3, e se ocorre já com este valor de INR, a meta eleva-se para 3,5 a 4,5, segundo as orientações da American Heart Association e o American College of Cardiology (AHA/ACC).

No caso de interrupção do anticoagulante, a terapia antiagregante plaquetária deve sempre ser iniciada, e a ecocardiografia de controle deve ser realizada periodicamente<sup>3</sup>.

### 3.1.2.3 Outros achados não diagnósticos de trombose

Alguns pacientes com suspeita de TPVB e/ou obstrução podem apresentar achados inespecíficos, ou que não permitam dar o diagnóstico definitivo da condição. Alguns

desses achados são demonstrados abaixo, seguidos do manejo sugerido pelas referências<sup>3,28</sup>:

- Espessamento ou massa da cúspide fortemente sugestiva de trombo porém com movimento normal da cúspide e sem obstrução valvar – nesses casos é sugerido o mesmo tratamento da TPVB, considerando um diagnóstico presuntivo de trombose.
- Limitação do movimento das cúspides na ausência de espessamento ou massa, e sem gradiente obstrutivo – A imobilidade da válvula por si só não é diagnóstica de trombose. Esses pacientes devem continuar a tomar aspirina em baixas doses e devem ser monitorados dentro de três meses clínica e ecocardiograficamente, considerando o desenvolvimento de sintomas ou mudança na aparência e/ou gradiente da prótese valvar.
- Anormalidades valvares não específicas (espessamento da cúspide da prótese com movimento normal e sem obstrução valvar) – neste caso é recomendado apenas acompanhamento clínico dos pacientes.

### **3.1.3 Prevenção da TPVB e tromboprolifaxia pós-procedimento**

Após o implante cirúrgico de próteses biológicas, três meses de ACO são recomendados independente da posição da válvula, período durante o qual a endotelização da superfície da prótese geralmente ocorre. Após o período inicial de 3 meses, as diretrizes tendem a recomendar a antiagregação com AAS por tempo indefinido. No entanto, se a bioprótese for aórtica, as recomendações permanecem inconclusivas, decorrentes da falta de um ensaio clínico controlado e randomizado adequadamente planejado para avaliar as terapias antitrombóticas após implante de biopróteses nesta posição. Desta forma, até que estudos prospectivos sejam realizados, as diretrizes clínicas têm sugerido um período limitado de 1 a 3 meses de ACO com ou sem aspirina. Se ainda se tratar de troca valvar aórtica transcater, um período de dupla antiagregação, com AAS e Clopidogrel por exemplo, também é aconselhável. Depois disso, o tempo da terapia antitrombótica deve ser definido com bases nas comorbidades específicas do paciente relacionadas ao seu risco tromboembólico e hemorrágico. A Figura 8 resume as recomendações das diretrizes atuais para terapia antitrombótica após cirurgia ou implante de biopróteses transcater<sup>3,29</sup>.

Estudos futuros são necessários para melhor elucidar a durabilidade das próteses implantadas por cateter e identificar novos fatores de risco para episódios tromboembólicos, como o PPM, procedimentos valve in valve e transcáteter implantadas em posições não aórticas. Uma variedade de ensaios clínicos estão em andamento, e serão fundamentais para nos informar sobre o papel da Warfarina e dos NOAC após procedimentos percutâneos e cirúrgicos.

**TABLE 4 Current Antithrombotic Therapeutic Recommendations for Bioprosthetic Valve Implantation**

	ACC/AHA Guidelines (19)	ESC/EACTS Guidelines (57)	ACCP Guidelines (56)	ACCF/AATS/SCAI/STS Expert Consensus (59)	CCS Position Statement (58)
SAVR MVR or repair	ASA 75–100 mg/d lifelong (IIa B) + VKA (INR of 2.5) for the first 3 months (IIa C for MVR or repair; IIb B for SAVR)	Low-dose ASA (IIa C) or VKA (IIb C) for the first 3 months post-SAVR VKA for the first 3 months after MVR or repair (IIa C)	ASA (50–100 mg/day) over VKA in the first 3 months post-SAVR (grade 2C) VKA (INR of 2.5) for the first 3 months post-MVR ASA over no therapy after 3 months in all cases (grade 2C)		
TAVR	ASA 75–100 mg/day lifelong + clopidogrel 75 mg/day for the first 6 months post-TAVR (IIb C)	DAPT (duration unspecified) In setting of OAC, avoid triple therapy and use warfarin with either ASA or clopidogrel	DAPT over VKA therapy and over no antiplatelet therapy in the first 3 months (grade 2C)	IV heparin with an ACT goal of 300 s during the procedure DAPT for 3–6 months, then ASA 81 mg indefinitely In setting of OAC, continue ASA, but not clopidogrel	DAPT for 1–3 months, then ASA 81 mg indefinitely In setting of OAC, avoid triple therapy

AATS = American Association for Thoracic Surgery; ACC = American College of Cardiology; ACCP = American College of Chest Physicians; ACT = activated clotting time; AHA = American Heart Association; ASA = aspirin; CCS = Canadian Cardiovascular Society; EACTS = European Association for Cardio-Thoracic Surgery; ESC = European Society of Cardiology; IV = intravenous; MVR = mitral valve replacement; SCAI = Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; STS = Society of Thoracic Surgeons; VKA = vitamin K antagonist; other abbreviations as in Tables 1 and 3.

**Figura 8.** Recomendações antitrombóticas após procedimentos para implante de biopróteses. (Fonte: Puri et al. JACC VOL. 69, NO. 17, 2017 Bioprosthetic Valve Thrombosis)

#### 4. CONCLUSÃO

A trombose de prótese valvar é uma complicação de incidência e gravidade importantes, sendo ainda uma das principais causas de degeneração aguda ou silenciosa de biopróteses. Como pode ser subclínica e por vezes até assintomática, frequentemente sofre um atraso no seu reconhecimento e tratamento. Para preveni-la, a literatura tem abordado exaustivamente os riscos e benefícios da anticoagulação após a substituição valvar com prótese biológica, porém sem resultados conclusivos ou recomendações baseadas em evidências. Estudos patológicos e observacionais indicam que o risco de trombose valvar e os eventos tromboembólicos podem ocorrer com maior frequência nos primeiros 3 meses após implante cirúrgico de próteses valvares, sugerindo que a trombopprofilaxia anticoagulante neste período pode ser benéfica. A extensão da terapia anticoagulante além desses 3 meses, e a escolha do melhor anticoagulante e/ou antiagregante para tal, exige uma avaliação adequada e equilibrada do risco de sangramento versus tromboembolismo individual de cada paciente. As perspectivas atuais de tratamento e prognóstico são variáveis de acordo com as características clínicas dos pacientes, da localização e do tipo de prótese, além da forma como foi implantada. Como o uso de terapias valvares transcater tem sido crescente, definir o regime antitrombótico ideal é de importância primordial. Por esses motivos, é necessário aguardar os grandes ensaios clínicos randomizados que já se encontram em andamento para formação de diretrizes sólidas sobre o assunto.

## REFERÊNCIAS

1. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease - European Heart Journal , volume 39, edição 21, 1 de junho de 2018, páginas 1980, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx636>
2. Tarasoutchi F, Montera MW, Gringerg M, Barbosa MR, Piñero DJ, Sánchez CRM, et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias – SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias – SIAC 2011. Arq Bras Cardiol 2011; 97(5 supl. 3):1-67
3. Puri et al. Bioprosthetic Valve Thrombosis - J Am Coll Cardiol; Vol. 69 Nº. 17; 2193–211; May 2, 2017.
4. Whitlock RP, Sun JC, Froles SE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141:e576S.
5. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014; 63:e57.
6. 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.
7. Siddiqui RF, Abraham JR, Butany J. Bioprosthetic heart valves: modes of failure. Histopathology 2009;55:135–44.
8. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. Circulation 2009;119: 1034–48.
9. Arsalan M, Walther T. Durability of prostheses for transcatheter aortic valve implantation. Nat Rev Cardiol 2016;13:360–7.
10. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. N Engl J Med 2015; 373:2015.
11. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. J Am Coll Cardiol 2009; 53:436.
12. 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.
13. Egbe AC, Connolly HM, Pellikka PA, et al. Outcomes of Warfarin Therapy for Bioprosthetic Valve Thrombosis of Surgically Implanted Valves: A Prospective Study. JACC Cardiovasc Interv 2017; 10:379.
14. Puvimanasinghe JP, Steyerberg EW, Takkenberg JJ, et al. Prognosis after aortic valve replacement with a bioprosthesis: predictions based on meta-analysis and microsimulation. Circulation 2001;103:1535–41.
15. Butnaru A, Shaheen J, Tzivoni D, Tauber R, Bitran D, Silberman S. Diagnosis and treatment of early bioprosthetic malfunction in the mitral valve position due to thrombus formation. Am J Cardiol 2013;112:1439–44.
16. Oliver JM, Gallego P, Gonzalez A, Dominguez FJ, Gamallo C, Mesa JM. Bioprosthetic mitral valve thrombosis: clinical profile, transesophageal echocardiographic features, and follow-up after anticoagulant therapy. J Am Soc Echocardiogr 1996;9:691–9.
17. Pislaru SV, Hussain I, Pellikka PA, et al. Misconceptions, diagnostic challenges and treatment opportunities in bioprosthetic valve thrombosis: lessons from a case series. Eur J Cardiothorac Surg 2015;47:725–32.

18. Jaffer IH, Fredenburgh JC, Hirsh J, Weitz JI. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can we prevent it? *J Thromb Haemost* 2015;13 Suppl 1:S72–81.
19. Vahidkhah K, Barakat M, Abbasi M, et al. Valvethrombosis following transcatheter aortic valve replacement: significance of blood stasis on the leaflets. *Eur J Cardiothorac Surg*. In press.
20. Head SJ, Mokhles MM, Osnabrugge RL, 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 27,186 patients with 133,141 patient-years. *Eur Heart J* 2012;33: 1518–29.
21. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2003;349:343–9.
22. Yoshida K, Tobe S, Kawata M, Yamaguchi M. Acquired and reversible von Willebrand disease with high shear stress aortic valve stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006;81:490–4.
23. Flameng W, Herregods MC, Vercauteren M, Herijgers P, Bogaerts K, Meuris B. Prosthesis-patient mismatch predicts structural valve degeneration in bioprosthetic heart valves. *Circulation* 2010;121:2123–9.
24. Brown ML, Park SJ, Sundt TM, Schaff HV. Early thrombosis risk in patients with biologic valves in the aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144:108–11.
25. Jander N, Sommer H, Pingpoh C, et al. The porcine valve type predicts obstructive thrombosis beyond the first three postoperative months in bioprostheses in the aortic position. *Int J Cardiol* 2015;199:90–5.
26. Hansson NC, Grove EL, Andersen HR, et al. Transcatheter aortic valve thrombosis: incidence, predisposing factors, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2059–69.
27. Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves. *N Engl J Med* 2015;373: 2015–24.
28. Waterbury TM, Raphael CE, Padang R, et al. Not All Immobile Bioprosthetic Valve Cusps Are Thrombosed. *JACC Cardiovasc Interv* 2017; 10:e117.
29. Whitlock RP, Sun JC, Frenes SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:e576S–600S.