



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA E SAÚDE**



ANDRÉ RODRIGUES DURÃES

**IMPACTO DO USO DA ASPIRINA NA INCIDÊNCIA DE
EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS APÓS IMPLANTE DE
BIOPRÓTESE VALVAR CARDÍACA NA DOENÇA REUMÁTICA
CRÔNICA**

TESE DE DOUTORADO

Salvador
2013



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA E SAÚDE**



ANDRÉ RODRIGUES DURÃES

**IMPACTO DO USO DA ASPIRINA NA INCIDÊNCIA DE
EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS APÓS IMPLANTE DE
BIOPRÓTESE VALVAR CARDÍACA NA DOENÇA REUMÁTICA
CRÔNICA**

TESE DE DOUTORADO

Salvador
2013

ANDRÉ RODRIGUES DURÃES

**IMPACTO DO USO DA ASPIRINA NA INCIDÊNCIA DE
EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS APÓS IMPLANTE DE
BIOPRÓTESE VALVAR CARDÍACA NA DOENÇA REUMÁTICA
CRÔNICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Doutor em Medicina e Saúde.

Orientador: Prof^o. Dr^o Roque Aras Junior

Salvador
2013

COMISSÃO EXAMINADORA

Adriana Lopes Latado – Hospital das Clínicas/UFBa

André Luiz Muniz Alves dos Santos – Hospital São Rafael

André Castro Lyra – PPGMS/UFBa

Francisco José Farias Borges dos Reis – Hospital Ana Nery/UFBa

Roque Aras Júnior – PPGMS/UFBa

Ao meu filho Nicholas, que veio abrilhantar minha vida, gerando forças e inspiração.
A minha amada esposa Milena, eterna companheira, dedicação única, amor infinito.
A minha família e amigos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Roque Aras, professor Adjunto de Medicina da UFBA, meu orientador. Grande exemplo de profissional, ético, dedicado, competente. Abriu as portas ao meu projeto, dando-me esta grande oportunidade de pleitear um sonho antes impossível, apesar da ausência de financiamento, confiou na nossa dedicação e no nosso trabalho.

Ao Prof. Dr. Luis Cláudio Correia, professor Livre-docente da UFBA, meu co-orientador, sempre com paciência e boa vontade, analisando dados, fazendo colocações pertinentes.

Ao Dr Francisco Reis, Diretor do Hospital Ana Nery, por ter disponibilizado o serviço ambulatorial e de diagnóstico do serviço para realização de nosso projeto.

Ao serviço de cardiologia do Hospital Ana Nery, todo o corpo clínico, funcionários e os próprios pacientes atendidos na unidade por ter o local de coleta dos dados, possibilitando assim a realização desta pesquisa.

Ao serviço de pós-graduação Medicina e Saúde da UFBA, que também acreditou no nosso potencial e no nosso projeto, apesar das limitações financeiras.

A todos colegas, amigos, parceiros e alunos que vivenciaram nosso dia-a-dia, coletando dados, analisando outros...

“A grandeza não consiste em receber honras, mas sim, em merecê-las”

Aristóteles

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC	American College of Cardiology
ACCP	American College of Chest Physicians
AHA	American Heart Association
ASA	Ácido acetilsalicílico (aspirina)
AVC	Acidente vascular cerebral
AVK	Antagonistas da vitamina K
BPA	Bioprótese na posição aórtica
BPM	Bioprótese na posição mitral
CRC	Cardiopatia reumática crônica
PVB	Prótese valvar biológica
PVC	Prótese valvar cardíaca
RNI	Razão normalizada internacional
VAR	Varfarina

SUMÁRIO

1.1 Resumo em português.....	08
1.2 Resumo em inglês	09
2.0 Introdução	10
3.0 Objetivos	13
4.10 Artigo de revisão literatura	14
4.11 Tabela 1	20
4.12 Tabela 2	21
4.13 Tabela 3	22
4.14 Tabela 4	23
4.20 Artigo da tese	30
4.21 Tabela 1	42
4.22 Tabela 2	43
4.23 Tabela 3	44
4.24 Figura 1	45
5.0 Conclusão	46
6.0 Considerações Finais.....	47
7.0 Perspectivas de estudos.....	48
8.0 Anexos.....	49
8.1 Anexo A - Parecer do Comitê de Ética	49
8.2 Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	50
8.1 Anexo C – Termo de aceite	52

RESUMO

Introdução - Ainda existem controvérsias em relação a melhor estratégia de terapia antitrombótica nos três meses iniciais de pós-operatório de implante de bioprótese valvar cardíaca. Assim, os autores consideram relevante determinar a incidência contemporânea de episódios de isquemia cerebral nos meses iniciais (primeiros 90 dias de pós-operatório), e realizar uma comparação entre a aspirina isolada (ASA) versus a não-terapia antiplaquetária no mesmo contexto. **Métodos e Resultados** - Entre o período de janeiro de 2010 a julho de 2012, consecutivamente todos pacientes reumáticos com ritmo sinusal basal, que realizaram a substituição da válvula mitral, e ou aórtica, por bioprótese (pericárdio bovino), foram incluídos neste estudo de coorte prospectivo, totalizando 184 pacientes. O desfecho primário avaliado foi a ocorrência de eventos embólicos. Nos primeiros 30 dias, três eventos isquêmicos cerebrais foram observados em pacientes do grupo ASA (5,2%), em comparação com dois eventos em pacientes sem terapia ASA (1,7%), RR = 3,18, 95% IC 0,5-19,6; P = 0,33. Entre 31 e 90 dias do pós-operatório, nenhum paciente apresentou episódios de embolia cerebral ou periférica. A sobrevida livre de eventos embólicos, sangramentos e a sobrevida geral não foram estatisticamente significativas entre os grupos ASA e não ASA. **Conclusões** - Constatou-se uma baixa incidência de eventos embólicos durante os primeiros 90 dias de pós-operatório de troca valvar por bioprótese envolvendo a posição mitral, e uma ainda menor para mesma situação para troca aórtica isolada. O uso da aspirina não influenciou de maneira significativa na redução de episódios tromboembólicos.

ABSTRACT

Background - There continues to be much debate regarding the kind of antithrombotic therapy in the immediate postoperative period of bioprosthesis replacement (first three months). Thus, the authors consider relevant to determine the contemporary incidence of thromboembolic events in rheumatic patients early after implantation of aortic and mitral bioprosthesis replacement (first 90 days postoperative) and perform a comparison between isolated Aspirin (ASA) uses versus no-antiplatelet therapy, in this same context. **Methods and Results** - Between the period of January 2010 to July 2012, all consecutive rheumatic patients, with basal sinus rhythm, who performed mitral and aortic valve replacement with bioprosthesis (pericardial bovine), were included in this prospective cohort study, 184 patients in total. The primary endpoint evaluated were the rate of embolic events. In the first 30 days, there were three cerebral ischemic events among patients treated in ASA group (5.2%) compared with two events in patients without ASA therapy (1.7%), HR = 3.18; 95% CI 0.5 to 19.6; P=0.33. Between 31 and 90 days postoperatively, no patient had a primary outcome. The embolism-free survival, bleeding events and the overall survival were not statistically significant between the aspirin and no-antiplatelet groups. **Conclusions** - In conclusion, in this prospective cohort of rheumatic patients, we found a low and very rare incidence rate of embolic events during the first 90 days postoperatively in mitral and isolated aortic position, respectively. The use of aspirin not reduced the rate of thromboembolism significantly.

2 INTRODUÇÃO

As doenças valvares cardíacas afetam mais de 100 milhões de pessoas no mundo, sendo um problema ainda em ascensão devido a elevada incidência da doença reumática nos países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, e o impacto crescente das doenças valvares degenerativas nas populações idosas, como consequência do envelhecimento populacional.^{1,2}

Cerca de 4 milhões de próteses valvares cardíacas (PVC) foram implantadas nos últimos 50 anos³, e isto permanece como o único tratamento definitivo, para a maior parte dos doentes com doença valvar avançada. A cada ano são substituídas 300.000 próteses valvares no mundo, sendo 100.000 apenas na América do Norte⁴, havendo-se projetado elevar-se para 850.000 por volta do ano 2050⁵. As doenças valvares cardíacas são responsáveis por 10 a 20 % de todos os procedimentos cirúrgicos cardíacos nos Estados Unidos⁵.

Existem basicamente 2 tipos de PVC: as mecânicas, que são mais duráveis, e as biológicas, que são menos trombogênicas. Em relação às próteses valvares biológicas (PVB), é recomendável nos três meses iniciais após a cirurgia, a realização de anticoagulação oral, quando na posição mitral, provavelmente devido à necessidade de endotelização do anel prostético, sendo ainda recomendado uso prolongado de aspirina após este período – conduta que é divergente entre vários países do mundo, incluindo o Brasil, onde existe uma grande proporção de pacientes portadores de cardiopatia reumática crônica, desconhecendo-se, até a presente data, algum estudo que ratifique tal medida nesta população específica, com predomínio mais expressivo de indivíduos jovens, em fase economicamente ativa. A taxa de eventos tromboembólicos, após implante de bioprótese, é em média, aproximadamente de um a dois episódios por 100 pacientes-ano, que irá modificar-se de acordo com a posição (aórtica ou mitral), comorbidades do paciente (como, por exemplo, a presença de fibrilação atrial), e o tipo de tecido implantado (suíno ou bovino).⁶

Pacientes portadores de bioprótese aórtica (BPA) isolada apresentam um risco muito baixo de eventos tromboembólicos a longo prazo, e um risco, relativamente baixo, nos três meses iniciais após o implante. Já a presença da bioprótese mitral (BPM), praticamente dobra este risco. A terapia antitrombótica ideal

no pós-operatório imediato de implante de BPV é sujeita a grande controvérsia em todo o mundo, devido à ausência de ensaios clínicos randomizados, e reduzido número de coortes prospectivas, tornando qualquer opção terapêutica, entre as vigentes (varfarina com ou sem aspirina, aspirina isolada ou nenhuma destas), sujeita a questionamentos, justificados pelo resultante baixo nível de evidência, sofrendo influência da opinião de especialistas, e de serviços especializados.

Em relação à BPM, existe um maior consenso internacional quanto ao uso de varfarina (VAR), em detrimento ao uso de aspirina (ASA), nos três meses iniciais após a troca valvar. Os serviços de cirurgia do Brasil, em geral não indicam anticoagulação oral após implante de bioprótese, mesmo na posição mitral, muitas vezes porque os pacientes não apresentam condições socioeconômicas para o manejo adequado dos antagonistas da vitamina K (AVK), seja pelo pouco entendimento, pelo baixo grau de instrução, e ainda pela dificuldade de acesso ao serviço médico – muitos destes pacientes são moradores de zonas rurais ou cidades pequenas, distantes dos grandes centros urbanos, vivendo em condições de pobreza e com má condição de saúde – situação diretamente relacionada o surgimento de surtos de febre reumática. Além disto, a valvulopatia reumática geralmente manifesta-se em indivíduos mais jovens do que outras valvulopatias adquiridas (geralmente degenerativas), diminuindo assim a presença de outras comorbidades (idade avançada, evento tromboembólico prévio, hipertensão, diabetes) que elevam o risco de acidente vascular cerebral (AVC) tromboembólico na fibrilação atrial não valvar.

Existem poucos estudos que compararam a melhor estratégia antitrombótica nos três primeiros meses após implante de PVC⁵. Sabe-se que há uma maior incidência de eventos tromboembólicos neste período, através de estudos pequenos observacionais, em sua maioria com desenho retrospectivo⁷⁻¹⁰. A maior coorte publicada recentemente¹¹ não encontrou diferença de eficácia ao comparar ASA com VAR em idosos após implante de BPA. A atual incidência de eventos tromboembólicos em pacientes portadores de cardiopatia reumática crônica nos três meses iniciais após implante de BPA e BPM é desconhecida, justamente o período relatado como de maior risco de embolia. Não existem estudos também que avaliaram o impacto do uso da aspirina em pacientes impossibilitados de fazerem uso dos AVK. Assim, torna-se relevante o esclarecimento destes assuntos por tratar-se de uma situação muito comum em países em desenvolvimento, como o Brasil.

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005–11.
2. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 685–94.
3. Altman LK. 4 winners of Lasker medical prize. *New York Times*. <http://www.nytimes.com/2007/09/16/health/16lasker.htm> (accessed Jan 22, 2008).
4. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics—2008 update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2008. http://www.americanheart.org/downloadable/heart/1200078608862HS_Stats%202008.pdf (accessed Jan 22, 2008).
5. Sun JC, Davidson MJ, Lamy A, Eikelboom JW. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet*. 2009 Aug 15;374(9689):565-76. Review.
6. Libby P, Bonow RO, Zipes DP, et al. Braunwald's Heart Disease, 8th Edition - A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume. United States: Saunders, 2007.
7. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Apr;25(5):1111-9.
8. Gonzalez-Lavin L, Tandon AP, Chi S, et al. The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 340-51
9. Piper C, Hering D, Horstkotte D. Prosthetic valve thrombosis: predisposition and diagnosis. *Eur Heart J* 2001; 3(suppl Q): 16-21.
10. Cohn LH, Allred EN, Disesa VJ, et al. Early and late risk of mitral valve replacement: a 12-year concomitant comparison of the porcine bioprosthetic and prosthetic disc mitral valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 695-705.
11. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y et al. Early Anticoagulation of Bioprosthetic Aortic Valves in Older Patients: Results From the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *J Am Coll Cardiol* 2012.

3.0 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a incidência de eventos tromboembólicos nos três primeiros meses após implante de bioprótese valvar cardíaca, em pacientes portadores de cardiopatia reumática crônica, com e sem uso de aspirina.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Realizar uma revisão sistemática sobre a melhor estratégia antitrombótica nos três meses iniciais após implante de bioprótese valvar cardíaca.

Comparar a incidência de eventos tromboembólicos nos três meses iniciais após implante de bioprótese valvar mitral e aórtica isolada, em pacientes portadores de cardiopatia reumática crônica.

4.1 ARTIGO DE REVISÃO LITERATURA

Estratégia antitrombótica nos três meses iniciais após implante de bioprótese valvar cardíaca

1. Introdução

A doença cardíaca reumática causa no mínimo 200 a 250 mil mortes prematuras a cada ano, e é a maior causa de morte cardiovascular entre crianças e adultos jovens em países em desenvolvimento¹. A prótese valvar cardíaca (PVC) indiscutivelmente melhora a qualidade de vida e a sobrevivência de pacientes com valvulopatias severas, mas a necessidade de uma terapia antitrombótica para prevenir possíveis complicações tromboembólicas promove grandes desafios aos clínicos e aos seus pacientes².

Desde o início de sua utilização na década de 60 do século passado, as biopróteses surgiram com a expectativa de substituição das próteses metálicas existentes, em virtude de não apresentarem teoricamente a necessidade da anticoagulação oral permanente, fato justificado pela sua composição tecidual preponderante, reduzindo assim a trombogenicidade elevada das próteses anteriores, tendo porém um grande ponto negativo que seria uma durabilidade relativamente curta (em média, 10 a 15 anos), ocasionada por uma deterioração estrutural precoce, acarretando a necessidade por reoperações, o que incrementaria a morbimortalidade³.

As recomendações sumárias dos principais consensos internacionais^{2,4-5} sobre terapia antitrombótica após implante de bioprótese demonstram um baixo nível de evidência – “Grau C”, fato justificado pela ausência de ensaios clínicos randomizados, e escassez de coortes prospectivas representativas das variadas terapias existentes, gerando uma grande variação nas condutas entre os diversos serviços. No Brasil, a cardiopatia reumática crônica (CRC) é a causa líder de valvulopatias em crianças, adolescentes e adultos jovens gerando elevado custo social e econômico⁶. Entretanto, não é do conhecimento dos autores desta revisão algum estudo na literatura médica que tivesse abordado de maneira específica pacientes com CRC em relação a alguma estratégia antitrombótica no pós-operatório de implante de PVC.

Fora isto, a CRC tem uma relação direta com pobreza e más condições de saúde⁶, gerando um ciclo vicioso de: faringoamigdalites de repetição – reação imunológica cruzada – acometimento valvar cardíaco – sequelas debilitantes – cirurgia cardíaca numa idade economicamente ativa – custos para o sistema de saúde e para sociedade. Neste artigo, optamos por realizar uma revisão sistemática da literatura tentando responder a seguinte pergunta: qual a melhor estratégia terapêutica antitrombótica nos três meses iniciais após implante de bioprótese valvar cardíaca?

2. Metodologia da revisão

Os bancos de dados do Medline, Embase, Cochrane and Scielo foram revisados entre o período de 1970 e 2012. Os termos ou palavras-chave utilizadas foram: heart valve prosthesis, bioprosthesis, aspirin or anticoagulants or thromboembolism and bioprosthesis. A pesquisa foi limitada para artigos em Inglês e Português em humanos. Os artigos identificados foram avaliados por 2 revisores. Os critérios de inclusão foram: artigos originais, em língua inglesa ou portuguesa, prospectivos ou retrospectivos, observacionais ou de intervenção, que apresentassem de preferência um grupo controle e um tamanho amostral acima de 19 pacientes.

Foram excluídos artigos que abordassem de maneira conjunta ou isolada pacientes com prótese metálica, artigos sem resumo, ou ainda, artigos com metodologia incompleta ou confusa, não permitindo uma identificação de um grupo em terapia, e um grupo controle.

3. Resultados

Utilizando a metodologia citada foram encontradas 1968 referências. Destas, após aplicar os critérios de extração, foram selecionados 30 artigos. Encontrou-se apenas 3 estudos randomizados com uma população total de 472 pacientes, onde testou-se níveis diferentes de anticoagulação, ou uso de varfarina (VAR) versus antiplaquetário. Fora estes, constatou-se 2 estudos prospectivos observacionais, totalizando uma amostra de 433 pacientes. Os demais estudos foram retrospectivos, sendo que vários destes, abordavam em conjunto o implante de

BPA e BPM. Nenhum estudo encontrado apresentava uma amostra específica ou predominante de pacientes portadores de CRC.

Dos artigos pesquisados, a maioria foi composta de séries retrospectivas de casos ou de coortes históricas extraídas de banco de dados. Os raros estudos randomizados publicados, não apresentaram poder estatístico para se avaliar o desfecho primário de morte ou evento tromboembólico. O uso de terapias antitrombóticas variadas como aspirina (ASA), triflusal, ticlopidina ou VAR de modo isolado ou combinados, dificultou uma sistematização dos dados para realização de uma análise conjunta mais homogênea. Foi optado por dividir os estudos de acordo com a estratégia terapêutica principal para facilitar a análise dos resultados.

Na tabela 1 segue a relação de estudos onde não houve relato do uso de qualquer estratégia farmacológica antitrombótica após implante de BPA e/ou BPM. Já nas tabelas 2 e 3, foram selecionados estudos que comparam a VAR com a ASA, enquanto na tabela 4, estão listados os trabalhos que relatam uso de ASA ou de VAR de forma isolada, geralmente comparando-os com o seguimento sem uso de alguma terapia farmacológica antitrombótica específica.

Deste modo, a incidência de eventos tromboembólicos sem terapia específica variou de 0.011 a 0.900 e 0.01 a 2.3 %/pessoa-ano, quando avaliado a BPA e a BPM, respectivamente. Isto para um seguimento que variou de 6 a 120 meses, envolvendo publicações do ano de 1979 a 1995, tabela 1.

Em relação à comparação entre VAR e ASA de forma isolada ou combinada, para pacientes que fizeram implante de BPA, constatou-se uma incidência de eventos tromboembólicos de 0.8 a 4.8%/pessoa-ano e de 0.6 a 3.9%/pessoa-ano, respectivamente. Mais recentemente, Brennan e col³⁷ evidenciaram através de uma coorte retrospectiva com grande tamanho amostral (25.656 pacientes), ser esta incidência de 1%/pessoa-ano para qualquer uma das terapias citadas.

Para aqueles que fizeram implante de BPM, Loaugie e col⁴² constataram uma baixa incidência de eventos tromboembólicos (0.5 e 1.3%/pessoa-ano) comparando-se VAR e ASA, respectivamente. Entretanto, há coortes retrospectivas com níveis de até 55%/pessoa-ano nos primeiros 10 dias, conforme Heras e col²¹ constataram em 1995. No mesmo ano, Orszulak e col²³ evidenciaram uma incidência de 40% nos primeiros 30 dias de pós-operatório, tabelas 2, 3 e 4.

Por fim, mais recentemente, em 2013, num artigo “in press”, Duraes e col⁴⁴ constataram que em pacientes reumáticos portadores de bioprótese, a incidência de eventos embólicos é rara nos três primeiros meses após cirurgia, independentemente da posição ser

mitral ou aórtica, sendo ainda mais rara nesta última, mesmo com a introdução da aspirina versus nenhum antiplaquetário.

4. Discussão

As recomendações atuais para terapia antitrombótica nos três meses iniciais após implante de bioprótese valvar apresentam um baixo nível de evidência, como foi constatado nos estudos selecionados neste artigo. A American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)³⁸ recomendam o uso de ASA como classe I e nível de evidência C, sozinha ou combinada com VAR (IIa/C), de acordo com a presença ou não de algum fator de risco (fibrilação atrial, evento tromboembólico prévio, disfunção ventricular esquerda, e estado de hipercoagulabilidade). Já a European Society of Cardiology (ESC)³⁹ e a American College of Chest Physicians (ACCP)⁴⁰ inovaram ao recomendar o uso de ASA (em detrimento da VAR) quando a troca for apenas na posição aórtica, mantendo o uso desta última (VAR) para posição mitral isolada ou combinada (IIa/C e II/C, respectivamente) baseado nos últimos estudos direcionados para implante de BPA.

A Diretriz Brasileira de Valvulopatias – SBC 2011⁴³, recomenda como Classe I e nível de evidência C o uso de bioprótese na posição aórtica em pacientes que apresentam contraindicação ao uso de AVK. Sugere ainda, por outro lado, o uso destes medicamentos (AVK) em pacientes com fibrilação atrial (Classe I e nível de evidência B), e também, como Classe IIb e nível de evidência B, o seu uso nos três meses iniciais após implante de bioprótese, não especificando se na posição aórtica e/ou mitral.

Em pacientes idosos, que fizeram implante de BPA, têm-se uma coorte retrospectiva muito expressiva e já citada, onde Brennan e col³⁷ avaliaram três estratégias antitrombóticas (VAR, ASA ou ambas), constatando-se uma incidência de embolia similar entre o grupo VAR e o grupo ASA isolados (1%/pessoa-ano), ocorrendo redução significativa de eventos embólicos apenas quando do uso simultâneo de ASA e VAR: 0.6%/pessoa-ano, com número de pacientes necessário a tratar (NNT) de 212, benefício que foi contrabalançado por um incremento na taxa de sangramento de quase 3 vezes, com número necessário para causar

prejuízo (NNH) de 55, sendo em sua maior parte, segundo os autores, sangramento gastrointestinal, sem incremento em sangramento para o sistema nervoso central.

Em relação aos pacientes que fizeram implante de BPM, Heras e col²¹ publicaram em 1995 uma coorte retrospectiva muito citada por apresentar dados alarmantes referente a incidência de eventos embólicos nos primeiros 10 dias -55%/pessoa-ano; e de 10 a 90 dias -10%/pessoa-ano, tendo-se obtido uma redução global na incidência de embolia comparando-se retrospectivamente pacientes em uso com aqueles sem uso da VAR - reduzindo de 3.9% para 2.5% a incidência de embolia). Digno de nota ainda, ao analisar-se a taxa linear de embolia neste mesmo trabalho, notou-se que o benefício da redução de eventos com a anticoagulação foi numericamente obtido nos primeiros 10 dias, não havendo diferença sequer numérica clara após esta data. No mesmo ano, Orszulak e col² constataram uma elevada incidência de eventos tromboembólicos (40% nos primeiros 30 dias), no mesmo cenário citado, o que pode ter ocasionado um desestímulo da comunidade científica em tentar realizar novos estudos que não utilizassem a estratégia de VAR nos primeiros 90 dias. Sendo assim, nota-se uma grande lacuna quanto a real incidência de eventos embólicas com as atuais próteses biológicas, além de não haver coortes que abordem de maneira específica pessoas portadoras de CRC após implante de BPM e BPA.

Para concluir, o nível de evidência atual é “Grau C” para qualquer estratégia antitrombótica neste cenário, segundo os principais consensos internacionais, devido a escassez de ensaios clínicos randomizados ou de coortes prospectivas. A maior parte dos estudos publicados representam experiências individuais de grandes centros de referência, realizados no século passado, durante uma fase natural de desenvolvimento tecnológico das próteses, diferente em vários aspectos, dos dispositivos prostéticos valvares atuais, além de existir na atualidade novos antiplaquetários como o clopidogrel, prasugrel e o ticagrelor, além dos novos anticoagulantes orais, como o dabigatran, apixaban e rivaroxabana, mesmo sem ainda terem liberação para uso no ambiente das valvulopatias.

Como já dito, as biopróteses apresentam uma grande vantagem em relação às próteses mecânicas, que é a não obrigatoriedade do uso contínuo dos anticoagulantes, em geral, os antagonistas da vitamina K (AVK). Porém, várias circunstâncias clínicas, fazem elevar a probabilidade de um evento embólico no pós-operatório, mesmo em portadores destas próteses, desafiando o clínico e o paciente envolvido na escolha da melhor estratégia antitrombótica (AVK ou ASA, isolados ou combinados) levando-se em consideração sempre os prós e contras desta conduta, devido também a dificuldade de manejo destas drogas pela necessidade do controle regular da razão normalizada internacional (RNI), já que isto interfere

diretamente no risco de sangramento agregado por este tipo de medicamento. Os pacientes portadores de CRC encontram-se em geral numa zona de baixo nível socioeconômico, sendo via de regra, candidatos ruins ao uso dos AVK. .

É interessante ainda notar que os pacientes acometidos por esta patologia são diferentes do grupo acometido por valvulopatias degenerativas ou senis, mais prevalentes nos países desenvolvidos. Os primeiros (portadores de CRC) são em geral mais jovens, e assim, apresentando uma menor probabilidade clínica de cursarem com outras comorbidades que sabidamente elevam o risco cardioembólico, como a disfunção ventricular esquerda grave, fibrilação atrial, evento embólico prévio. Já em relação aos últimos, são em geral pacientes idosos, e comumente portadores de outras patologias ou fatores de risco, compatíveis com o próprio envelhecimento, como por exemplo hipertensão arterial, diabetes, e fibrilação atrial, ocasionando incremento inevitável no risco cirúrgico para morte e para complicações, assim como maior probabilidade de eventos embólicos durante o seguimento clínico do pós-operatório, e risco mais alto ainda de sangramento durante a terapia anticoagulante instituída.

Em síntese, os principais consensos e diretrizes internacionais apresentam apesar da variação no grau de recomendação, o mesmo nível de evidência (nível C) referente a estratégia antitrombótica precocemente após implante de BPA e de BPM, devido a escassez de ensaios clínicos randomizados envolvendo este delicado tema, ou de estudos que apresentem uma metodologia e tamanho amostral suficientes para interferir em nossa prática. É necessário assim que ensaios clínicos randomizados sejam desenvolvidos para esclarecer qual a melhor estratégia antitrombótica neste cenário.

Tabela 1. Principais estudos comparativos após implante de bioprótese valvar com desfecho voltado para eventos tromboembólicos sem terapia antitrombótica específica

Autor-Ano	N	Tipo de estudo e Seguimento (meses)	de e Incidência de eventos embólicos (%/pessoa-ano)	Localização e de eventos embólicos	Terapia estipulada	Conclusão (eventos embólicos)
Cohen et al. ⁷ 1979	323	Retrospectivo; 84	BPA: 0.55* BPM: 3.9*	BPA: 0.55* BPM: 3.9*	NT: Ritmo sinusal VAR: FA	Baixa incidência;
Fuster et al. ⁸ 1982	302	Retrospectivo; 120	BPA: 0.26# BPM: 0.30#	BPA: 0.26# BPM: 0.30#	Não informou	p<0;01; BPM risco alto de eventos;
Ionescu et al. ⁹ 1982	366	Retrospectivo; 120	BPM: 0.6	BPM: 0.6	Não usou	Risco muito baixo;
Cohn et al. ¹⁰ 1984	663	Retrospectivo; 108	BPA: 0.07	BPA: 0.07	Não informou	-
Joyce et al. ¹² 1984	469	Retrospectivo; 36.2	BPA:0.011-0.024 BPM: 0.01-0.028	BPA:0.011-0.024 BPM: 0.01-0.028	Não informou	-
Gallo et al. ¹⁴ 1985	189	-	BPA: 0.5 BPM: 2.3	BPA: 0.5 BPM: 2.3	Não informou	-
Hartz et al. ¹⁵ 1986	589	Retrospectivo; 38	BPA : 208 pcts BPM: 209 pcts Total: 0.3 a 0.8	BPA : 208 pcts BPM: 209 pcts Total: 0.3 a 0.8	Não informou	Baixa incidência
Gonzalez-Lavin et al. ¹⁶ 1988	240	Retrospectivo; 100	BPA: 0.9	BPA: 0.9	Não usou	Pico de eventos entre 60-70 meses.
Braille et al. ¹⁸ 1991	663	Retrospectivo, 132	BPM: 0.3	BPM: 0.3	-	AVC – 0.3%
Babin-Ebell et al. ²⁰ 1995	57	Retrospectivo. 6	BPA: 0.035–1.75	BPA: 0.035–1.75	Não usou;	
Orszulak et al. ²² 1995	561	Retrospectivo; 42	BPA: 1.57	BPA: 1.57	Em geral NT;	p=0.01 Maior risco para idosos (>73anos), FA, FE reduzida.

N – Tamanho amostral; FA – Fibrilação atrial; BPA – Bioprótese aórtica; BPM – Bioprótese mitral; NT – Nenhuma terapia antitrombótica; FE – Fração de ejeção; PCT – pacientes; AVC – Acidente vascular cerebral; VAR – Varfarina; p = significância estatística;

* Só ocorreram eventos embólicos em pacientes com FA;

Tabela 2. Principais estudos comparativos após implante de bioprótese valvar com desfecho voltado para eventos tromboembólicos comparando-se varfarina com aspirina

Autor-Ano	N	Tipo de estudo e Seguimento (meses)	Localização e Incidência de eventos embólicos (%/pessoa-ano)	Terapia estipulada	Conclusão (eventos embólicos)
Louagie et al. 1993	100	Retrospectivo; 70	BPM 2.01 geral 0.5 x 1.3	VAR x ASA	EM e FA prévias são preditores de Ac permanente, e assim, recomendado prótese mecânica.
Blair et al. ¹⁹ 1994	748	Retrospectivo; 3	BPA: 378 PCT VAR 2.9 ASA: 0.8 NT: 1.5 BPM: 370 PCT	VAR x ASA X NT	BPM: VAR reduziu eventos, porém aumentou sangramento; BPA: ASA foi semelhante a VAR;
Heras et al. ²¹ 1995	816	Retrospectivo; 99.6	0-10/10-90/> 90 d BPA: 41/3.6/1.9 BPM: 55/10/2.4	Varfarina, dipiridamol e aspirina foram usados;	Alto risco de tromboembolismo nos primeiros 10 dias; Ac -> Reduziu de 3.9% para 2.5% o risco de embolia;
Aramendi et al. ²⁴ 1998	168	Retrospectivo; 38.4	BPA e BPM Ticlopidina 0.5 Varfarina 3	Ti: 137 x VAR 40 x ASA 14 x NT 18 PCT	Os 3 meses iniciais são de alto risco; Ti foi superior a VAR.
Guerli et al. ²⁷ 2004	249	Prospectivo; Observacional; 3	BPA	VAR 141 x ASA 108 PCT	Incidência similar nos 2 grupos;
Ramos et al. ²⁸ 2004	184	Prospectivo; Observacional; 3	BPA BPM 18.25	ASA 159 e VAR 25 PCT	Incidência embolia de 18.25%/paciente-ano

N – Tamanho amostral; FA – Fibrilação atrial; BPA – Bioprótese aórtica; BPM – Bioprótese mitral; NT – Nenhuma terapia antitrombótica; FE – Fração de ejeção; Ac – Anticoagulação oral; AVC – Acidente vascular cerebral; PCT – Pacientes; Ti – Ticlopidina; VAR – Varfarina; ASA – Aspirina; EM – Estenose mitral;

Tabela 3. Principais estudos comparativos após implante de bioprótese valvar com desfecho voltado para eventos tromboembólicos comparando-se varfarina com aspirina

Autor-Ano	N	Tipo de estudo e Seguimento (meses)	Localização e Incidência de eventos embólicos (%/pessoa-ano)	Terapia estipulada	Conclusão (eventos embólicos)
Aramendi et al. ³⁰ 2005	193	Prospectivo, aberto, randomizado, multicêntrico; 3	BPA 181 PCT BPM 10 PCT	Triflusal 600 mg Acenocoumarol RNI 2a3	Redução de embolia semelhante, e menor sangramento com triflusal;
Sundt et al. ³¹ 2005	1151	Retrospectivo; 3	BPA: 2.4 x 1.9	VAR 624 x ASA 410 PCT	VAR não protegeu contra eventos;
Colli et al. ³³ 2007	69	Randomizado; Prospectivo	BPA	ASA x VAR	Não houve diferença
Jamieson et al. ³⁴ 2007	1372	Retrospectivo;	BPA	ASA x VAR	Não houve diferença
Colli et al. ³⁵ 2010	99	Retrospectivo;	BPM	ASA 51 x VAR 36 x NT 12 PCT	Não houve diferença
ElBardissi et al. ³⁶ 2011	861	Retrospectivo; 3	BPA	ASA 728 x VAR 133 PCT	p=0.67
Brennan et al. ³⁷ 2012	25.656	Retrospectivo; 3	BPA	ASA 12457 x VAR 2999 x ASA + VAR 5972 PCT	Eventos: ASA – 1% VAR – 1% Ambos – 0.6%

N – Tamanho amostral; FA – Fibrilação atrial; BPA – Bioprótese aórtica; BPM – Bioprótese mitral; NT – Nenhuma terapia antitrombótica; FE – Fração de ejeção; Ac – Anticoagulação oral; AVC – Acidente vascular cerebral; PCT – Pacientes; p = significância estatística; VAR – Varfarina; ASA – Aspirina;

Tabela 4. Principais estudos comparativos após implante de bioprótese valvar com desfecho voltado para eventos tromboembólicos comparando-se varfarina ou aspirina de forma isolada

Autor-Ano	N	Tipo de estudo e Seguimento (meses)	Localização e Incidência de eventos embólicos (%/pessoa-ano)	Terapia estipulada	Conclusão (eventos embólicos)
Gonzalez-Lavin et al. ¹¹ 1984	528	Retrospectivo; 30.5	BPM Grupo1 = 4.6 Grupo 2 = 0.36	Grupo 1: VAR < 6 semanas 206 PCT Grupo 2: > 8 semanas 322 PCT	Bioprótese pericárdio bovino baixo risco;
Turpie et al. ¹⁷ 1988	210	Randomizado; 3	BPA BPM	Grupo1: RNI 2.5-4.0 108 PCT; Grupo2: RNI 2.0-2.25 102 PCT	Regime menos intensivo foi semelhante para eventos embólicos e apresentou menos sangramento.
Orszulak et al. ²³ 1995	285	Retrospectivo;	BPM 2.5	Não informou	Risco alto de AVC (40%/pessoa-ano) no 1º mês;
Goldsmith et al. ²⁵ 1998	145	Retrospectivo;	BPA 0.3	ASA	Nos 1os 3 meses não houve aumento no risco de tromboembolismo;
Moinuddeen et al. ²⁶ 1998	185	Retrospectivo; 3	BPA 2.8 x 2.6	VAR 109 x NT 76 PCT	Ac precoce não eficaz na redução de eventos embólicos
Brueck et al. ³² 2007	288	Retrospectivo; Observacional; 12	BPA	ASA 132 x NT 156 PCT	Nenhum benefício da ASA versus nada;
Duraes et al. ⁴⁴	184	Prospectivo. Observacional	BPM e BPA	ASA 59 x NT 125 PCT	Incidência baixa. Nenhum benefício de ASA versus nada.

N – Tamanho Amostral; FA – Fibrilação atrial; BPA – Bioprótese aórtica; BPM – Bioprótese mitral; NT – Nenhuma terapia antitrombótica; FE – Fração de ejeção; Ac – Anticoagulação oral; AVC – Acidente vascular cerebral; PCT – Pacientes; ASA – Aspirina;

Referências

1. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet* 2012 March 10;379(9819):953-64.
2. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012 August 25.
3. Nowell J, Wilton E, Markus H, et al. Antithrombotic therapy following bioprosthetic aortic valve replacement. [Eur J Cardiothorac Surg](#). 2007 Apr;31(4):578-85.
4. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines 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 (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008 October 7;118(15):e523-e661.
5. 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 February;141(2 Suppl):e576S-e600S.
6. Barbosa PJB, Müller RE, Latado AL et al. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Arq Bras Cardiol*.2009;93(3 supl.4):1-18.

7. Cohen LH, Koster JK, Mee RB et al. Long-term follow-up of the Hancock bioprosthetic heart valve: a 6-year review. *Circulation* 1979; 60:87-92.
8. Fuster V, Pumphrey CW, McGoon MD et al. Systemic thromboembolism in mitral and aortic Starr-Edwards prostheses: a 10-19 year follow-up. *Circulation* 1982; 66:I157-I161.
9. Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS et al. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. *Ann Thorac Surg* 1982; 34:265-277.
10. Cohn LH. The long-term results of aortic valve replacement. *Chest* 1984; 85:387-396.
11. Gonzalez-Lavin L, Tandon AP, Chi S et al. The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement. A comparative analysis between the porcine xenograft valve and Ionescu-Shiley bovine pericardial valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87:340-351.
12. Joyce LD, Nelson RM. Comparison of porcine valve xenografts with mechanical prostheses. A 7 1/2 year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88:102-113.
13. Nunez L, Gil AM, Larrea JL et al. Prevention of thromboembolism using aspirin after mitral valve replacement with porcine bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 1984; 37:84-87.
14. Gallo I, Artinano E, Nistal F. Four- to seven-year follow-up of patients undergoing Carpentier-Edwards porcine heart valve replacement. *Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 33:347-351.
15. Hartz RS, Fisher EB, Finkelmeier B et al. An eight-year experience with porcine bioprosthetic cardiac valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:910-917.
16. Gonzalez-Lavin L, Amini S, Gonzalez-Lavin J et al. Instantaneous risk of events following aortic valve replacement with pericardial valves: a ten-year experience. *Tex Heart Inst J* 1988; 15:31-34.

17. Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J et al. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988; 1:1242-1245.
18. Braile DM, Ardito RV, Greco OT et al. IMC bovine pericardial valve: 11 years. *J Card Surg* 1991; 6:580-588.
19. Blair KL, Hatton AC, White WD et al. Comparison of anticoagulation regimens after Carpentier-Edwards aortic or mitral valve replacement. *Circulation* 1994; 90:II214-II219.
20. Babin-Ebell J, Schmidt W, Eigel P et al. Aortic bioprosthesis without early anticoagulation--risk of thromboembolism. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 43:212-214.
21. Heras M, Chesebro JH, Fuster V et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1111-1119.
22. Orszulak TA, Schaff HV, Mullany CJ et al. Risk of thromboembolism with the aortic Carpentier-Edwards bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:462-468.
23. Orszulak TA, Schaff HV, Pluth JR et al. The risk of stroke in the early postoperative period following mitral valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 1995; 9:615-619.
24. Aramendi JL, Agredo J, Llorente A et al. Prevention of thromboembolism with ticlopidine shortly after valve repair or replacement with a bioprosthesis. *J Heart Valve Dis* 1998; 7:610-614.
25. Goldsmith I, Lip GY, Mukundan S et al. Experience with low-dose aspirin as thromboprophylaxis for the Tissuemed porcine aortic bioprosthesis: a survey of five years' experience. *J Heart Valve Dis* 1998; 7:574-579.
26. Moinuddeen K, Quin J, Shaw R et al. Anticoagulation is unnecessary after biological aortic valve replacement. *Circulation* 1998; 98:II95-II98.
27. Gherli T, Colli A, Fragnito C et al. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement: a prospective study. *Circulation* 2004; 110:496-500.

28. Ramos AI, Magalhaes HM, Maldonado M et al. Incidence of intracardiac thrombus and thromboembolism in the first three months after bioprosthetic valve implantation. *Arq Bras Cardiol* 2004; 83 Spec No:46-52.
29. Mistiaen W, Van CP, Muylaert P et al. Thromboembolic events after aortic valve replacement in elderly patients with a Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:1166-1170.
30. Aramendi JJ, Mestres CA, Martinez-Leon J et al. Triflusal versus oral anticoagulation for primary prevention of thromboembolism after bioprosthetic valve replacement (trac): prospective, randomized, co-operative trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:854-860.
31. Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA et al. Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:1024-1031.
32. Brueck M, Kramer W, Vogt P et al. Antiplatelet therapy early after bioprosthetic aortic valve replacement is unnecessary in patients without thromboembolic risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:108-112.
33. Colli A, Mestres CA, Castella M et al. Comparing warfarin to aspirin (WoA) after aortic valve replacement with the St. Jude Medical Epic heart valve bioprosthesis: results of the WoA Epic pilot trial. *J Heart Valve Dis* 2007; 16:667-671.
34. Jamieson WR, Moffatt-Bruce SD, Skarsgard P et al. Early antithrombotic therapy for aortic valve bioprostheses: is there an indication for routine use? *Ann Thorac Surg* 2007; 83:549-556.
35. Colli A, D'Amico R, Mestres CA et al. Is early antithrombotic therapy necessary after tissue mitral valve replacement? *J Heart Valve Dis* 2010; 19:405-411.
36. ElBardissi AW, DiBardino DJ, Chen FY et al. Is early antithrombotic therapy necessary in patients with bioprosthetic aortic valves in normal sinus rhythm? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139:1137-1145.

37. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y et al. Early Anticoagulation of Bioprosthetic Aortic Valves in Older Patients: Results From the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(11):971-7.
38. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines 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 (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons *Circulation* 2008; 118:e523-e661.
39. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42(4):S1-44.
40. Whitlock RP, Sun JC, Fries 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-e600S.
41. Colli A, Verhoye JP, Heijmen R et al. Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve replacement: ACTION Registry survey results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:531-6.
42. Louagie YA, Jamart J, Eucher P et al. Mitral valve Carpentier-Edwards bioprosthetic replacement, thromboembolism, and anticoagulants. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 931-6.
43. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñeiro DJ, Sánchez CRM, Barbosa MM, Barbosa GV et al. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. *Arq Bras Cardiol* 2011; 97(5 supl. 1): 1-67

44. Duraes AR, Duraes MAO, Correia LC et al. Impact of aspirin use on the incidence of thromboembolic events after bioprosthesis replacement in **patients with rheumatic disease**. **Rev Bras Cir Cardiovasc 2013, in press.**

4.2 ARTIGO DA TESE

Title Page

Impact of aspirin use on the incidence of thromboembolic events after implantation of cardiac valve bioprosthesis in patients with chronic rheumatic disease.

Introduction

Rheumatic heart disease is a major burden in developing countries where it causes most of the cardiovascular morbidity and mortality in young people, leading to about 250,000 deaths per year.¹ Unfortunately there is not a perfect valve substitute. The bioprosthesis valve has a theoretical great advantage: chronic anticoagulation is not mandatory in the absence of other risk factors.² Thus, this prosthesis is recommended when good quality anticoagulation is unlikely², unfortunately still is a common situation for developing countries due the high incidence of chronic rheumatic disease in areas with low socioeconomic status^{3,4}.

There continues to be much debate regarding the kind of antithrombotic therapy in the immediate postoperative bioprosthesis period⁴. Thus, the aim of this study is to determine the contemporary incidence of thromboembolic events in rheumatic patients early after isolated aortic and mitral bioprosthesis replacement (first 90 days post-operative), and perform a comparison between isolated use of Aspirin (ASA) with no-antiplatelet therapy, in this same context.

Methods

Study Protocol

Between the period of January 2010 to July 2012, all consecutive rheumatic patients with basal sinus rhythm, who performed mitral and aortic valve replacement with bioprosthesis (pericardial bovine) in the cardiology service of Hospital Ana Nery in Salvador - Brazil, classified as poor candidates to chronic use of vitamin k antagonist (VKA)^{5,6}, were included in this single-center observational prospective cohort study.

The main criteria used to classify a patient as a bad candidate to the use of VKA were the place of residence (rural or remote location of a hospital) and low socioeconomic level. The exclusion criteria were previous embolic events or atrial fibrillation, recent cerebral ischemia (6 months), coagulopathy, thrombophilia and allergies to ASA.

Preoperative surgical risk were quantified with the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE II)⁷ and the Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk model (the STS model) for isolated valve surgery.⁸

In this cohort, despite being an open study, the investigators did not have any influence on the postoperative administration of ASA. Of three surgical teams that performed the surgical procedures, only one recommended the routine use of ASA in this context, and the other two teams opted for non-use. The selection of the surgical team for each patient followed always a computerized electronic scheduling, and this system, through a

mechanism of random distribution of patients according to the demand of the service.

Clinical evaluation and follow-up after hospital discharge were made through monthly consultations, and with telephonic contact (for patients who do not attend the scheduled appointments). Blood samples (blood count, renal function, electrolytes and coagulation) and ECG were carried out every 30 days. Those who presented any occurrence (for example atrial fibrillation, cerebral ischemia, bleeding events) were referred to the respective physician.

The primary endpoint was embolic events (ischemic stroke, transient cerebral ischemia or peripheral embolic event) in the first 90 days postoperative. Secondary endpoints were prosthetic valve thrombosis, increase in functional NYHA class, need for a repeated operation, or death. Safety endpoint evaluated included bleeding as measured by GUSTO criteria⁹.

To investigate prosthetic valve thrombosis (PVT), transthoracic echocardiography was performed 30 to 60 days after hospital discharge routinely, and transesophageal echocardiography, was performed to exclude suspected cases. All patients with confirmed PVT had urgent evaluation of cardiac surgery, and thrombolytic therapy when indicated.

In this study, the term cerebral ischemia was used to situations which a sudden, focal neurological deficit of presumed vascular origin lasting 24 hours to 7 days (reversible ischemic neurological deficit) or enduring more than 7 days (stroke), confirmed by computed tomographic or magnetic resonance scan imaging evaluated by a skilled physician. A peripheral embolism was diagnosed when there was a sudden onset of arterial occlusion in the extremities or sudden abdominal pain requiring urgent surgical intervention.

Statistical Analysis

Baseline patient characteristics were stratified by treatment strategy and summarized as percentages for categorical variables and mean \pm SD for continuous variables. All data were compiled and stored on a computerized database by a statistical package (SPSS Statistics 17.0.0 – IBM, Markham, Canada). Univariate analysis (X^2 and t test) was used to compare categorical and numeric variables, respectively. Survival curves with the use of the Kaplan-Meier method were estimated to evaluate survival freedom from stroke, considering the time to the event consisted of the interval between 24 hours and 3 months after the surgery. Patients who did not experience a stroke and those who died were considered censored.

To test the hypothesis of equality between survival curves, the log-rank test was used. Hazard ratio (HR) was estimated to measure the association between group treatment and event, and 95% Confidence Interval (CI), was reported. A set level of significance ($\alpha=0.05$) was chosen for decision-making.

Results

A total of 184 consecutive rheumatic patients undergoing bioprosthesis that had been classified as bad candidates for chronic use of VKA previous to surgery, by local cardiology's team, were included in the study. Fifty nine patients received only ASA (100 mg/daily), starting on day 2 after surgery, and 125 patients did not use ASA therapy (up to 3 mounts postoperative). There were no losses during follow-up, including death.

There were 90 male and 94 female patients. The mean age of the ASA group (45 ± 16 years) was similar with that of the no-ASA group (42 ± 15 ; $P=0.25$). There were 27 cases (46%) of mitral stenosis in the ASA group versus 38 cases (30%) in no-ASA therapy ($P=0.05$). Surgery to isolated aortic replacement were 16 cases (27%) and 39 (31%) in ASA and no therapy ($P=0.57$). Distributions of aortic pathologies and mitral insufficiency were similar between the groups. There were no significant differences in gender distribution, prevalence of hypertension, diabetes and smoking, Table 1.

The STS stroke risk and mean left atrium diameter was similar in both groups: 0.36% versus 0.33% ($P=0.56$) and 52 versus 51 mm ($P=0.54$). Ninety-six percent of each therapeutic group were classified as low socio-economic status ($P=0.98$), while 75% in both group lived in rural or remote areas ($P=0.90$), Table 1 again.

Primary, secondary and safely outcomes are reported in Table 2. All embolic occurred toward the brain. In the first 30 days of postoperative, three cerebral ischemia were observed among patients treated in ASA group (5%) compared with two events in patients without ASA therapy (1.6%), HR = 3.18;

95% CI 0.5 to 19.6; $P=0.33$. This represents an incidence rate of 0.57 versus 0.19 per 1000 patients/day (p/d), in each group, respectively. Between days 31 to 90 of follow-up, no patient had cerebral ischemia, regardless of ASA use. These rates, based on Kaplan-Meier estimates, were not statistically different between the two groups, Figure 1.

Patients with isolated aortic replacement in ASA group did not develop embolic event, while occurred one case in no-ASA Group, which represents an incidence rate of 0.08 per 1000 p/d for this latter. Patients who underwent mitral replacement, were observed three events of cerebral ischemia (0.82 per 1000 p/d) in ASA group, and only one in no-antiplatelet group (0.08 per 1000 p/d); $P=0.11$. Prostheses valve thrombosis occurred only in mitral position. The overall rates were 0.19 ($P=0.99$) in both groups.

Possible predictors to thromboembolic events, by including both therapeutic groups (ASA versus none), not present statistically significant difference in univariate analysis.

Discussion

Rheumatic heart disease causes at least 200.000-250.000 premature deaths every year, and is the major cause of cardiovascular death in children and young adults in developing countries.³ Prosthetic heart valves improve quality of life and survival of patients with severe valvular heart disease, but the need for antithrombotic therapy to prevent thrombotic complications in valve recipients poses challenges for clinicians and patients.¹

In this prospective cohort study of rheumatic patients, for the first time, was performed a direct comparison between ASA versus no-antiplatelet therapy, early after bioprosthesis replacement, not showing up a significant difference in the incidence rate of embolic events during the first 30 days postoperatively, with no events between 31 to 90 days of postoperative period. The person-time measurement used in this study was obtained through calculation (and not a direct measure), using the rate incidence. Since the outcome is not a continuous variable, we should be aware of its limitations.

The best evidence to date about antithrombotic management after aortic replacement was formed with the publication of a large-scale retrospective cohort study by Brennan et al.¹⁰ with 25,656 patients and showed a low incidence of embolic events in the first 3-month postoperative (0.9%), a high variation of therapeutic strategy between various institutions, and no significant difference between patients treated with warfarin-only versus ASA-only with respect to death, embolism and bleeding.

Guerli et al.¹¹ performed the first prospective study in this same scenario, and indicate no statistically significant difference in the overall postoperative incidence of cerebral ischemia in both groups studied (warfarin versus ASA). Moinuddeen et al.¹² and Babin-Ebell et al.¹³ showed similar results were analyzed patients retrospectively. Brueck et al.¹⁴ comparing ASA with no therapy in 288 consecutive patients with sinus rhythm not found differences in the outcomes of functional status, embolic events and survival with 3 months of aortic bioprosthesis replacement. In mitral position, Colli et al.¹⁵ conducted a retrospective small analysis with 99 patients comparing VKA,

ASA and nothing, finding no difference between the three strategies evaluated.

The actual summary recommendation for antithrombotic therapy in the first 3 months after bioprosthesis surgery by the AHA/ACC¹⁶ is use of ASA (class I/C) alone or combined with Warfarin (class IIa/C), according to the presence or not of risk factors (atrial fibrillation, previous thromboembolism, left ventricular dysfunction, and hypercoagulable condition). The ESC² and ACCP^{2,17}innovate when recommends the use of ASA (over warfarin) in the first 3 months for patients with bioprosthesis in aortic position, keeping the use of warfarin therapy to mitral position (class IIa/C and Grade IIc, respectively). This relatively low level of evidence present in all guidelines cited involving this issue is explained by lack of large randomized clinical trials.

Although there is a general recommendation (in guidelines) for the utilization of anticoagulation therapy with warfarin in the first 3 months postoperative, especially in the mitral position, there are significant variations of conduct between cardiovascular centers around the world (Europe, Middle East, Canada and Asia), including some locations who do not use antithrombotic therapy in this situation.¹⁸

In our study, the number of cerebral events in the ASA group was almost double that in patient with no antiplatelet therapy in the first 30 days, without statically significance. This absolute difference can be explained by the small sample, absence of a true randomization or by the more prevalence of mitral stenosis in ASA group that could lead to more episodes of atrial fibrillation and subsequent more embolic events.

Healey et al.¹⁹ showed that subclinical atrial tachyarrhythmias, without clinical atrial fibrillation, occurred frequently in patients with pacemakers and were associated with a significantly increased risk of ischemic stroke or systemic embolism, and Olesen et al.²⁰ in a large cohort study, in patients with non-valvular atrial fibrillation, showed that ASA treatment have no effect on the risk of stroke/thromboembolism.

In conclusion, in this prospective cohort of rheumatic patients, we found a low and very rare incidence rate of embolic events during the first 90 days postoperatively, in mitral and isolated aortic replacement, respectively. The use of aspirin did not influence the rate of thromboembolism significantly.

Acknowledgments – None.

Funding Sources – None.

Disclosures – None.

References

1. Sun JC, Davidson MJ, Lamy A et al. Antithrombotic management of patients with prosthetic heart valves: current evidence and future trends. *Lancet* 2009; 374:565-576.
2. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg* 2012.
3. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS et al. Rheumatic heart disease. *Lancet* 2012; 379:953-964.
4. ElBardissi AW, DiBardino DJ, Chen FY et al. Is early antithrombotic therapy necessary in patients with bioprosthetic aortic valves in normal sinus rhythm? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139:1137-1145.
5. Fernandes AM, Bitencourt LS, Lessa IN et al. Impact of socio-economic profile on the prosthesis type choice used on heart surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2012; 27:211-216.
6. Almeida AS, Picon PD, Wender OC. Outcomes of patients subjected to aortic valve replacement surgery using mechanical or biological prostheses. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2011; 26:326-337.
7. Nashef SA, Roques F, Sharples LD et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41:734-744.

8. O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G et al. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 88:S23-S42.
9. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med* 1993; 329:673-682.
10. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y et al. Early Anticoagulation of Bioprosthetic Aortic Valves in Older Patients: Results From the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery National Database. *J Am Coll Cardiol* 2012.
11. Gherli T, Colli A, Fragnito C et al. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement: a prospective study. *Circulation* 2004; 110:496-500.
12. Moinuddeen K, Quin J, Shaw R et al. Anticoagulation is unnecessary after biological aortic valve replacement. *Circulation* 1998; 98:II95-II98.
13. Babin-Ebell J, Schmidt W, Eigel P et al. Aortic bioprosthesis without early anticoagulation--risk of thromboembolism. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 43:212-214.
14. Brueck M, Kramer W, Vogt P et al. Antiplatelet therapy early after bioprosthetic aortic valve replacement is unnecessary in patients without thromboembolic risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:108-112.
15. Colli A, D'Amico R, Mestres CA et al. Is early antithrombotic therapy necessary after tissue mitral valve replacement? *J Heart Valve Dis* 2010; 19:405-411.

16. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines 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 (Writing Committee to Revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 118:e523-e661.
17. Whitlock RP, Sun JC, Fries 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-e600S.
18. Colli A, Verhoye JP, Heijmen R et al. Antithrombotic therapy after bioprosthetic aortic valve replacement: ACTION Registry survey results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33:531-536.
19. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2012; 366:120-129.
20. Olesen JB, Lip GY, Lindhardsen J et al. Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: A net clinical benefit analysis using a 'real world' nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2011; 106:739-749.

Table 1. Characteristics of patients at baseline (n = 184)

	ASA (n= 59)	Nothing (n= 125)	P Value
Male – no.(%)	24 (40)	66 (53)	0.13
Age, mean, y	45 ± 16	42 ± 15	0.13
Hypertension - no. (%)	16 (27)	27 (22)	0.48
Diabetes - no. (%)	2 (3.4)	3 (2.4)	0.73
Smoking - no. (%)*	21 (36)	33 (27)	0.25
Low socioeconomic status	57 (96)	120 (96)	0.98
Living remote areas†	44 (75)	94 (75)	0.90
Mitral pathology			
Mitral stenosis	27 (46)	38 (30)	0.05
Mitral insufficiency	40 (68)	75 (60)	0.31
Aortic pathology			
Aortic stenosis	13 (22)	24 (19)	0.65
Aortic insufficiency	20 (34)	48 (38)	0.55
Mitral replacement	43 (73)	86 (69)	0.57
Isolated aortic replacement	16 (27)	39 (31)	0.57
LVEF, mean, %	62 ± 12	60 ± 14	0.55
NYHA (III-IV) - no. (%)	56 (95)	100 (83)	0.02
Euroscore II, mean,%	1.7 ± 0.5	1.9 ± 1.5	0.37
STS stroke risk, mean,%	0.36 ± 0.26	0.33 ± 0.37	0.56
Left atrium, mean, mm	52 ± 10	51 ± 13	0.54

Values are number (%) unless indicated otherwise. LVEF indicates left ventricular ejection fraction. NYHA, New York Heart Association.

* Previous or actual

† Rural areas and small villages.

Table 2. Outcomes according study groups

	ASA (n=59)		Nothing (n=125)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	No of Patients	Rate per 1000 person- day	No of Patients	Rate per 1000 person- day		
Primary endpoint	3 (5)	0.57	2 (1.6)	0.19	3.18 (0.5-19.6)	0.33
Mitral replacement	3 (7)	0.82	1 (1.2)	0.08	2.27 (0.5-15.0)	0.11
Aortic replacement*	0	0	1 (2.7)	0.30	-	0.70
PVT: Overall	1 (1.7)	0.19	2 (1.6)	0.19	0.96 (0.1-10.4)	0.99
Mitral replacement	1 (2.3)	0.27	2 (2.3)	0.27	0.96 (0.1-10.3)	0.98
Aortic replacement*	0	0	0	0	-	-
Death at follow-up‡	0	0	0	0	-	-
NYHA (I) at follow-up‡	58 (98)	-	124 (99)	-	0.99 (0.1-1.03)	0.58
Major bleeding§	0	0	0	0	-	-

Values are number (%) unless indicated otherwise . AF, atrial fibrillation . LVEF indicates left ventricular ejection fraction. PVT, prosthesis valve thrombosis. NYHA , New York Heart Association.

* Isolated aortic replacement

† New documented Atrial Fibrillation at follow-up.

‡ Up to three months.

§ According GUSTO criteria.

Table 3. Univariate analysis with predictors according primary endpoint

	Stroke (N=5)	No Stroke (N=179)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	No of Patients	No of Patients		
Age, mean, y	53.4	42.5	-	0.12
Male sex - no. (%)	3 (60)	87 (49)	0.8 (0.4 – 1.7)	0.25
Hypertension - no. (%)	2 (40)	42 (23)	0.5 (1.0 – 2.8)	0.40
Diabetes - no. (%)	0	5 (2.8)	0.9 (0.9 – 0.9)	0.70
Smoking - no. (%) [*]	1 (20)	53 (30)		
New AF [†] - no. (%)	2 (40)	28 (16)	0.4 (0.1 – 1.2)	0.15
Mitral stenosis - no. (%)	1 (20)	64 (36)	1.8 (0.3 – 11)	0.47
Mitral insufficient - no. (%)	4 (80)	111 (62)	0.8 (0.5 – 1.2)	0.42
Aortic stenosis - no. (%)	1 (20)	36 (20)	1.0 (0.1 – 9.2)	0.99
Aortic insufficient - no. (%)	3 (60)	65 (36)	0.4 (0.1 – 2.3)	0.28
Aspirin previous use [‡] - no. (%)	1 (20)	39 (22)	0.9 (0.1 – 8.2)	0.57
PVT - no. (%)	0	3 (1.7)	-	0.77
Mitral replacement - no. (%)	4 (80)	123 (70)	0.9 (0.6 – 1.4)	0.64
Left atrium ≥ 55 mm - no. (%)	2 (20)	45 (33)	0.7 (0.3 – 1.8)	0.47
LVEF, mean, %	68.8	60.2	-	0.20
STS stroke risk, mean, %	0.44	0.34	-	0.50
Euroscore II, mean, %	1.9	1.8	-	0.86

Values are number (%) of each analyzed group. AF, atrial fibrillation . LVEF indicates left ventricular ejection fraction. PVT, prosthesis valve thrombosis.

^{*} Previous or actual

[†] New documented Atrial Fibrillation at follow-up.

[‡] Continuous use before surgery

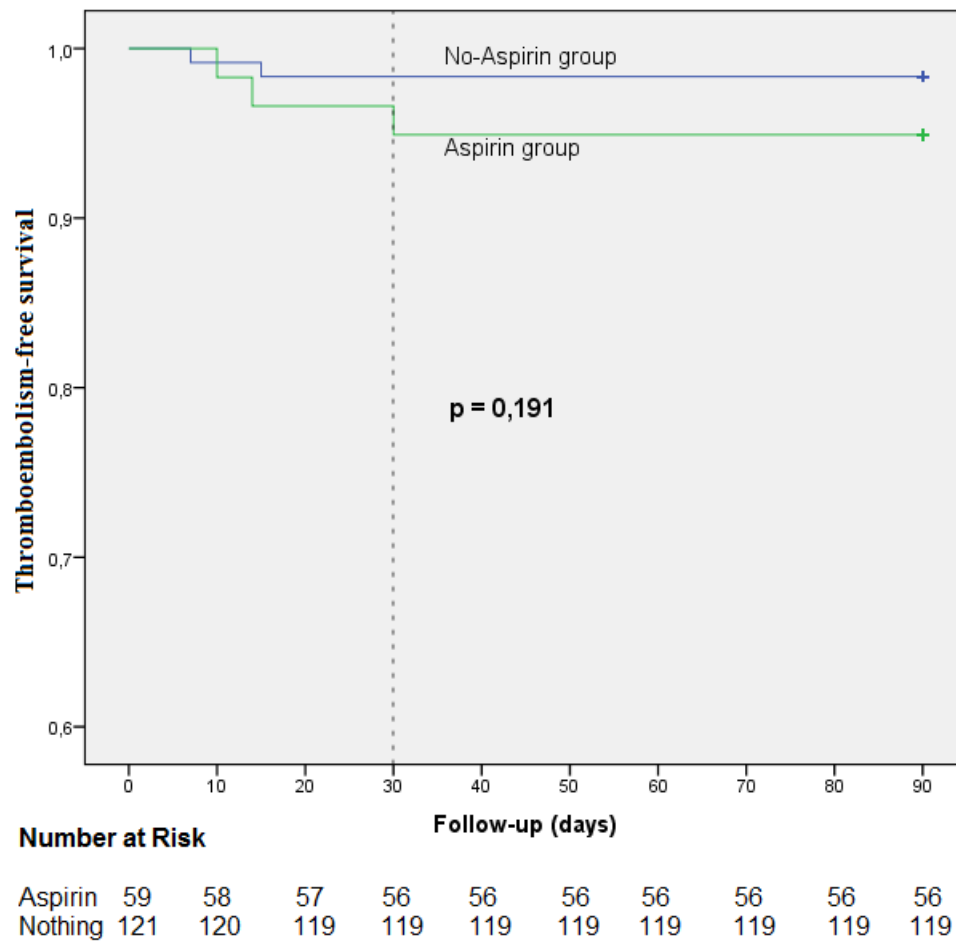


Figure 1. Thromboembolism-free survival

5.0 CONCLUSÃO

A incidência de eventos tromboembólicos no pós-operatório de implante de bioprótese em pacientes reumáticos é baixa, independentemente da posição de troca valvar (aórtica ou mitral), sendo rara quando na posição aórtica isolada. O uso da ASA como estratégia antitrombótica, não se mostrou efetivo na prevenção destes eventos, independente do sítio de implante valvar (BPA ou BPM).

Através de uma revisão sistemática, evidenciou-se um baixo nível de evidência para tomada de decisão sobre a melhor estratégia antitrombótica nos três meses iniciais após implante de BPA e/ou BPM.

6.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo apresenta várias limitações. Trata-se de um estudo de coorte prospectiva, observacional, realizado em um único serviço, onde utilizou-se uma amostra de conveniência, com tamanho amostral razoável, porém provavelmente insuficiente devido a raridade do evento pesquisado.

Observou-se uma inexistência de ensaios clínicos multicêntricos randomizados abordando este tema. Os raros estudos de coorte prospectiva, em sua maioria foram observacionais. Não foram encontrados direcionados para a população de pacientes portadores de CRC.. Através do nosso estudo, constatou-se ser pouco frequente a ocorrência de eventos tromboembólicos no pós-operatório de implante de BPM, e rara após implante isolado de BPA, em portadores de CRC. O uso da aspirina não mostrou ser uma estratégia efetiva neste cenário, independente do implante em BPM ou BPA. Devido ao tamanho amostral e por tratar-se de um estudo observacional, é necessário a realização de ensaios clínicos multicêntricos para definitivamente esclarecer a melhor estratégia antitrombótica neste cenário.

7.0 PERSPECTIVAS DE ESTUDO


Projeto RIVA: Rivaroxabana versus Varfarina em pacientes portadores de bioprótese mitral e/ou aórtica, e fibrilação atrial persistente: estudo piloto

Neste estudo serão selecionados prospectivamente 100 pacientes portadores de cardiopatia reumática crônica após implante de bioprótese mitral, com ou sem troca da válvula aórtica associada. Será feita então randomização simples utilizando uma tabela de números randômicos para uso da varfarina (50 pacientes) ou da rivaroxabana (50 pacientes). O seguimento será de 90 dias podendo ser estendido para 180 dias.

O desfecho primário será a combinação da incidência de acidente vascular cerebral (isquêmico ou hemorrágico) ou embolia sistêmica (para o sistema nervoso central ou periférica). O desfecho de segurança será qualquer evento de sangramento (maior ou menor), elevação de enzimas hepáticas ou disfunção hepática de qualquer natureza. O objetivo primário será comparar o uso da Rivaroxabana com a Varfarina, do ponto de vista de segurança, em pacientes reumáticos com bioprótese mitral ou mitroaórtica e fibrilação atrial.

Este estudo encontra-se sob análise (em fase de aprovação após pequenos ajustes) do Comitê de ética e pesquisa do Hospital Ana Nery, Salvador-Bahia. Trata-se de um estudo randomizado, aberto e de intervenção.

8.1 Anexo A: Parecer do Comitê de Ética



Salvador, 29 de abril 2010.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA / HAN /UFBA

Ofício N°. 51/2010

Ref. Projeto de Pesquisa - n.º51/2010

TITULO DO PROJETO: “Incidência de eventos tromboembólicos nos três primeiros meses após implante de bioprótese valvar em pacientes portadores de cardiopatia reumática crônica”

Pesquisador: Dr. André Rodrigues Durães

Orientadora: Dr. Roque Aras

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Ana Néri, após análise do processo de n.º **51/2010**, acima citado considera que o mesmo atende aos princípios éticos em pesquisa em seres humanos, segundo a Resolução **196/96** do Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP CNS –MS). Diante do exposto julga o processo **APROVADO**.

Lembramos à necessidade do envio de relatório anual do andamento da pesquisa, dentro do cronograma citado no mesmo protocolo.

Dr. Armênio Guimarães
 Presidente do CEP
 Armênio Guimarães
 Coord. Comitê de Ética em Pesquisa
 HAN/UFBA

Ilmº Srs.

Pesquisador: Dr. André Rodrigues Durães

Orientador: Dr. Roque Aras

Nesta

8.2 Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Registro no censo No: _____

Hospital Geral Ana Nery

Serviço de Cardiologia / Ambulatório de Valvulopatias e Anticoagulação

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INFORMAÇÕES PARA O PACIENTE

Com o intuito de encontrar formas de melhorar a qualidade do atendimento de pacientes que, como o(a) Senhor(a), são portadores de prótese valvar cardíaca ou fazem uso de anticoagulantes, um grupo de profissionais de Saúde da Universidade Federal da Bahia, Universidade Estadual de Feira de Santana e outras instituições médicas resolveram desenvolver um trabalho denominado “*Incidência de eventos tromboembólicos após implante de bioprótese valvar cardíaca em pacientes portadores de cardiopatia reumática crônica*”, para identificar fatores relacionados com o estado de saúde dessas pessoas. Pretendemos avaliar os dados de todos os pacientes adultos com estas condições citadas acima que concordem em participar do estudo.

Caso concorde em participar do estudo iremos analisar os seus dados clínicos e laboratoriais procurando correlacionar com o seu estado de saúde. Além de alguns exames de sangue, estaremos coletando informações dos prontuários médicos, como por exemplo, motivos de internamentos e exames cardiológicos como eletrocardiograma e o ecocardiograma. Profissionais estarão disponíveis para ajudá-lo(a) a preencher os questionários. Os conhecimentos gerados pelo estudo trarão benefícios para o Senhor(a) ao fornecer subsídios aos profissionais de saúde sobre o que necessário para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e o tratamento de um modo geral. O fato da sua participação neste estudo não lhe trará qualquer malefício, atraso ou interrupção do seu tratamento. A sua participação é voluntária e não interferirá no seu tratamento. Os seus dados de identificação serão mantidos em **sigilo** e resguardados para fins de publicações do estudo em revistas científicas especializadas e de relatórios técnicos dirigidos para organizações de saúde e instituições científicas. O Senhor(a) poderá solicitar desligamento a qualquer momento, sem prejuízo para o seu tratamento.

Desconfortos e riscos esperados: não foi considerado risco algum na realização deste estudo pelos pesquisadores visto não se utilizar medicamentos novos nem

tratamentos alternativos. Todos os pacientes farão uso habitual do tratamento convencional já estabelecido pela medicina. Apenas serão coletados dados de prontuários e aplicados questionários validados previamente em outros estudos médicos já feitos.

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após ter sido esclarecido pelo medico pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente estudo.

Salvador, ____ / ____ / _____

Nome do Paciente

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Instrumento aplicado por: _____

8.3 ANEXO C: TERMO DE ACEITE



São José do Rio Preto, 25 de fevereiro de 2013

Prezados senhores,

Vimos, por intermédio desta, informar que o trabalho de Andre Rodrigues Duraes, com o título de ***"Impact of aspirin use on the incidence of thromboembolic events after bioprosthesis replacement in patients with rheumatic disease"***, foi recebido e aceito pelo Conselho Editorial da Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular (RBCCV) e está sendo avaliado pelos revisores para futura publicação.

Atenciosamente,



Domingo M Braile
Editor-Chefe
RBCCV