

# Comparação de Próteses Biológicas e Mecânicas para Cirurgia de Válvula Cardíaca: Revisão Sistemática de Estudos Controlados Randomizados

*Comparison of Biological and Mechanical Prostheses for Heart Valve Surgery: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials*

Alberto Takeshi Kiyose,<sup>1,2</sup> Erica Aranha Suzumura,<sup>2</sup> Lígia Laranjeira,<sup>2</sup> Anna Maria Buehler,<sup>2</sup> José Amalth Espírito Santo,<sup>2</sup> Otavio Berwanger,<sup>2</sup> Antonio Carlos de Camargo Carvalho,<sup>1</sup> Angelo Amato de Paola,<sup>1</sup> Valdir Ambrósio Moises,<sup>1</sup> Alexandre Biasi Cavalcanti<sup>2</sup>

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP),<sup>1</sup> São Paulo, SP – Brasil

Hospital do Coração (HCOR),<sup>2</sup> São Paulo, SP – Brasil

## Resumo

**Fundamento:** A escolha de próteses mecânicas ou biológicas para pacientes com doença de válvula cardíaca ainda não é um consenso.

**Objetivo:** Determinar os desfechos clínicos de próteses mecânicas e biológicas nesses pacientes.

**Métodos:** Conduzimos uma revisão sistemática e metanálise e estudos controlados randomizados (RCTs) que compararam próteses mecânicas e biológicas em pacientes com doenças de válvulas cardíaca, e avaliamos seus resultados. A busca por RCTs foi feita nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, LILACS, CENTRAL, SCOPUS e Web of Science (do início a novembro de 2014). As metanálises foram realizadas usando variação inversa com modelos de efeitos aleatórios. Usamos o sistema GRADE para avaliar a qualidade da evidência. Um valor menor que 0,05 foi considerado significativo.

**Resultados:** Um total de quatro RCTs foi incluído na metanálise (1528 pacientes) com acompanhamento de 2 a 20 anos. Em três estudos, foram utilizadas próteses mecânicas e biológicas mais antigas, e em um estudo próteses contemporâneas. Não foi observada diferença de mortalidade entre os pacientes que receberam próteses mecânicas e biológicas (risco relativo, RR = 1,07; IC95% 0,99-1,15). O risco de sangramento foi significativamente mais baixo nos pacientes que receberam próteses biológicas que naqueles com próteses mecânicas (RR = 0,64; IC95% 0,52-0,78). Contudo, as reoperações foram mais frequentes em pacientes com próteses biológicas (RR = 3,60; IC95% 2,44-5,32). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre pacientes com próteses biológicas e mecânicas em relação à embolia arterial sistêmica e endocardite infecciosa (RR = 0,93; IC95% 0,66-1,31; RR = 1,21; IC95% 0,78-1,88, respectivamente). Resultados entre os estudos com próteses modernas e antigas foram similares.

**Conclusões:** A taxa de mortalidade e o risco de eventos tromboembólicos e endocardite foram similares entre os pacientes que receberam próteses biológicas e mecânicas. O risco de sangramentos foi aproximadamente um terço menor nos pacientes com próteses biológicas que mecânicas, ao passo que o risco de reoperação foi mais que três vezes maior nos pacientes com próteses biológicas. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(3):292-301)

**Palavras-chave:** Próteses Valvulares Cardíacas; Doença das Valvas Cardíacas; Bioprótese; Próteses Articulares Metal-Metal; Implante de Prótese de Valva Cardíaca/tendências; Revisão.

## Abstract

**Background:** The choice of a mechanical (MP) or biological prosthesis (BP) for patients with valvular heart disease undergoing replacement is still not a consensus.

**Objective:** We aimed to determine the clinical outcomes of MP or BP placement in those patients.

**Methods:** We conducted a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) that compared biological prostheses and mechanical prostheses in patients with valvular heart diseases and assessed the outcomes. RCTs were searched in the MEDLINE, EMBASE, LILACS, CENTRAL, SCOPUS and Web of Science (from inception to November 2014) databases. Meta-analyses were performed using inverse variance with random effects models. The GRADE system was used to rate the quality of the evidence. A P-value lower than 0.05 was considered significant.

**Results:** A total of four RCTs were included in the meta-analyses (1,528 patients) with follow up ranging from 2 to 20 years. Three used old generation mechanical and biological prostheses, and one used contemporary prostheses. No significant difference in mortality was found between BP and MP patients (risk ratio (RR) = 1.07; 95% CI 0.99-1.15). The risk of bleeding was significantly lower in BP patients than MP patients (RR = 0.64; 95% CI 0.52-0.78); however, reoperations were significantly more frequent in BP patients (RR = 3.60; 95% CI 2.44-5.32). There were no statistically significant differences between BP and MP patients with respect to systemic arterial embolisms and infective endocarditis (RR = 0.93; 95% CI 0.66-1.31, RR = 1.21; CI95% 0.78-1.88, respectively). Results in the trials with modern and old prostheses were similar.

**Conclusions:** The mortality rate and the risk of thromboembolic events and endocarditis were similar between BP and MP patients. The risk of bleeding was approximately one third lower for BP patients than for MP patients, while the risk of reoperations was more than three times higher for BP patients. (Arq Bras Cardiol. 2019; 112(3):292-301)

**Keywords:** Heart Valve Prosthesis; Bioprosthesis; Metal-on-Metal Joint Prosthesis; Heart Valve Prosthesis Implantation/trends; Review.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Alberto Takeshi Kiyose •

Rua Alabarda, 240 casa 08. CEP 04641-020, Jardim dos Estados, São Paulo, SP – Brasil

E-mail: atk@uol.com.br, clinicatakeshi@gmail.com

Artigo recebido em 08/08/2017, revisado em 04/10/2017, aceito em 05/09/2018

## Introdução

No início da década de 60, a cirurgia de substituição valvar utilizando próteses mudou completamente a história natural dos pacientes com doença valvar cardíaca. Aproximadamente 90 mil próteses valvares são implantadas nos Estados Unidos e 280 mil implantadas em todo o mundo por ano.<sup>1</sup> Atualmente, o número total de implantes de próteses valvares biológicas ultrapassa o de próteses mecânicas.<sup>2-4</sup>

Os fatores que parecem contribuir para o maior uso de próteses biológicas incluem os avanços ocorridos na sua elaboração, levando à maior durabilidade, e o fato de que essas próteses prescindem o uso de anticoagulantes orais.<sup>5</sup> Contudo, as próteses biológicas ainda apresentam um risco elevado de deterioração estrutural e a necessidade de reoperação, apesar da redução considerável no risco cirúrgico envolvido na reoperação nos últimos anos.<sup>6</sup> Além disso, em casos de estenoses, os pacientes com disfunção na bioprótese aórtica podem ser tratados com implante de valva transcaterter.<sup>7</sup>

Uma revisão sistemática de ensaios randomizados publicados em 2000 comparou próteses valvares mecânicas e biológicas, sugerindo que não houve diferença na mortalidade entre os dois tipos de implantes.<sup>8</sup> Houve, contudo, menor risco de reoperação, mas maior risco de hemorragia com as próteses mecânicas em comparação às próteses biológicas. Desde a publicação da última revisão, outros estudos randomizados podem ter sido publicados, mostrando a evolução ocorrida no desenvolvimento das próteses, nas técnicas cirúrgicas e nos tratamentos clínicos durante o período. O objetivo desta revisão sistemática de estudos randomizados foi comparar o efeito da prótese valvar biológica com o efeito de prótese mecânica em termos de mortalidade, reoperação, incidência de eventos tromboembólicos, sangramento e endocardite.

## Métodos

### Estratégia e fontes da revisão

A revisão na literatura incluiu as seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE/PubMed, (de 1950 a 04 de novembro de 2014), CENTRAL/Cochrane Library, EMBASE/Elsevier (de 1966 a 04 de novembro de 2014), SCOPUS/Elsevier (de 1960 a 04 de novembro de 2014), Web of Science/Thomson Reuters (de 1898 a 04 de novembro de 2014), e LILACS/BVS (de 1980 a 04 de novembro de 2014), sem restrições de idioma ou data de publicação. Também foram consultadas revisões sistemáticas, diretrizes, e outras fontes incluindo Clinicaltrials.gov, resumos de congressos, referências bibliográficas relacionadas ao tema, artigos de revisão para identificar e incluir outros estudos relevantes, além de cartas informativas mencionando estudos não publicados ou incompletos.

As estratégias de busca foram desenvolvidas definindo-se descritores, sinônimos e uso de operadores lógicos booleanos (AND, OR, e AND NOT) para cada base de dados (MeSH/Medline, Emtree/Embase, e DeCs/BVS).<sup>9</sup> Para a pesquisa dos descritores MeSH/Medline usou-se a ferramenta de busca "entry terms" (busca de sinônimos). Na base de dados Medline, usou-se o filtro de busca Cochrane Handbook,<sup>10</sup>

que foi muito sensível na identificação de ensaios controlados randomizados (RCTs, *randomized clinical trials*) indexados.

### Seleção dos estudos

Incluímos ensaios randomizados, publicados em qualquer idioma, que comparou a substituição de valvas nativas por próteses biológicas e próteses mecânicas, independentemente do tempo de acompanhamento. Estudos observacionais, estudos com crianças ou pacientes com idade menor de 18 anos, e estudos com pacientes que necessitaram de substituição da valva tricúspide foram excluídos. A avaliação da elegibilidade do estudo consistiu em duas etapas, ambas realizadas de maneira independente por dois revisores. O primeiro autor (ATK) participou de todas as revisões por pares. Na primeira etapa, os artigos foram rastreados a partir do título e resumo; os artigos foram selecionados para a etapa seguinte se ao menos um dos dois revisores considerasse o artigo elegível. Na segunda etapa, textos de artigos completos foram avaliados e selecionados com base em um formulário de elegibilidade. A elegibilidade final do artigo foi decidida por consenso entre os revisores, e julgamento de um terceiro revisor em caso de desacordo. Se houvesse mais de uma publicação do mesmo estudo, consideramos o estudo em que houve o tempo de acompanhamento mais longo.

### Extração dos dados e risco de viés

Para o processo de extração dos dados, desenvolvemos um formulário padrão com informações clínicas de cada paciente incluindo sexo, idade, classe funcional, válvula afetada, tipo de prótese implantada, período de acompanhamento, e características metodológicas para avaliação posterior da qualidade da evidência.

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado com base dos seguintes domínios: geração de sequência aleatória, desconhecimento da ordem de alocação, avaliação dos desfechos a cegas, e dados de desfechos incompletos. Não foi possível manter os pacientes e os profissionais de saúde "cegos" quanto ao tipo de prótese e, por isso, esse item não foi avaliado. Elaboramos uma tabela descritiva para comparar os estudos selecionados, classificando-os quanto ao risco de viés baixo, moderado, alto ou indefinido de cada domínio.

### Desfechos

Os desfechos incluíram mortalidade total, definida como morte por qualquer causa; eventos embólicos, definidos como embolia sistêmica; eventos hemorrágicos (de qualquer magnitude); nova cirurgia, definida como a necessidade de substituição da prótese implantada no procedimento inicial; e episódios de endocardite infecciosa.

### Síntese e análise dos dados

Determinamos o risco relativo (RR) e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95% para desfechos binários de cada ensaio. Meta-análises foram realizadas por modelos de efeitos aleatórios com variação inversa. Subgrupos foram analisados por localização da substituição valvar (aórtica, mitral ou combinada aórtica-mitral).

A maioria dos estudos não relatou o número de eventos, somente probabilidades dos eventos e seus erros padrões. Assim, calculamos a variância do logaritmo do RR com a fórmula usada por Kassai et al.,<sup>8</sup>

$$\frac{SE_1^2}{p_1^2} + \frac{SE_2^2}{p_2^2}$$

Onde:

$p_1$  = probabilidade de um evento para implante de válvula cardíaca mecânica

$p_2$  = probabilidade de um evento para implante de bioprótese

$SE_1$  = erro padrão de  $p_1$

$SE_2$  = erro padrão  $p_2$

Avaliamos a heterogeneidade entre os estudos ou subgrupos pelo teste qui-quadrado de Cochran. O teste de inconsistência de Higgins ( $I^2$ ) foi usado para quantificar a porcentagem de variabilidade nas estimativas de efeitos atribuídos à heterogeneidade e não ao acaso.<sup>11</sup> Consideramos um valor de  $I^2 \leq 25\%$  como baixa heterogeneidade e  $\geq 50\%$  como alta heterogeneidade. As análises foram realizadas pelo programa Review Manager Version 5.2 (Cochrane IMS, Oxford, Reino Unido). Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

### Qualidade da avaliação da evidência

Avaliamos a confiabilidade das estimativas do efeito (qualidade das evidências) pelo sistema GRADE (*Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation*).<sup>12</sup>

## Resultados

### Características dos estudos incluídos

As bases de dados eletrônicas resultaram em 7725 citações (Figura 1). Após avaliação dos artigos, identificamos quatro estudos originais incluindo 1528 pacientes no total. As características clínicas desses estudos são apresentadas na Tabela 1.

Vallejo et al.,<sup>13</sup> no período entre 1975 e 1979, alocaram aleatoriamente 110 candidatos à substituição de valva mitral em um dos três grupos - bioprótese porcina Angell-Shiley, prótese mecânica Björk-Shiley, e prótese mecânica Lillehei-Kaster. O tempo médio de acompanhamento foi de dois anos.<sup>13</sup>

O estudo *The Veterans Affairs Cooperative* incluiu 575 pacientes entre 1977 e 1982.<sup>14-17</sup> Os pacientes foram separados aleatoriamente para receberem bioprótese Hancock de primeira geração ou prótese mecânica de disco basculante (60 graus) Björk-Shiley ou bioprótese porcina. Entre 1975 e

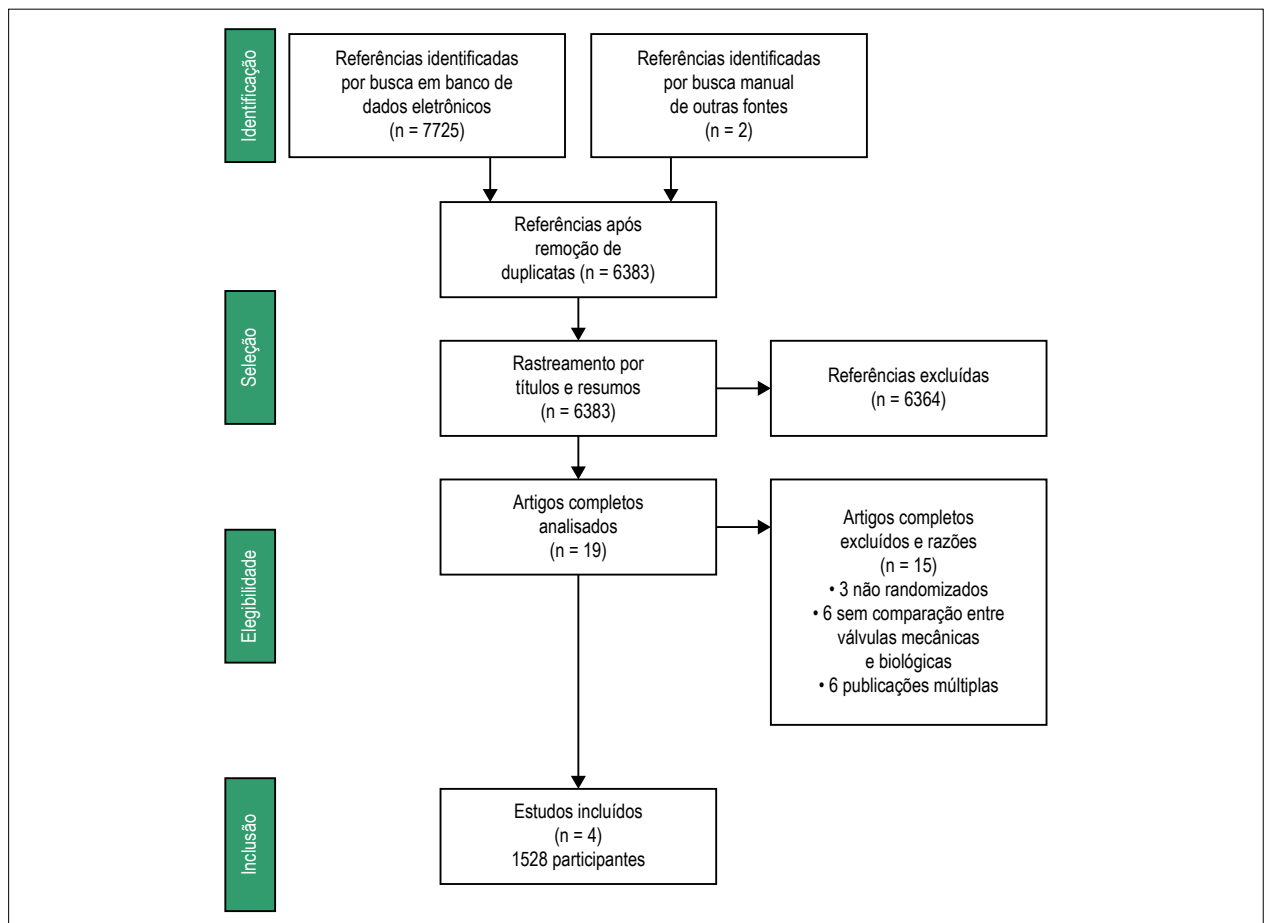


Figura 1 – Processos de busca e seleção dos estudos.

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

Estudos	Ano de publicação	Total de pacientes	Tipo de válvulas	Número de pacientes randomizados	Características dos pacientes	Local de implantação da prótese	Acompanhamento (meses/anos)
Vallejo	1981	110	Biopróteses: Angell-Shiley	38	7% NYHA II; 27% NYHA III; 4% NYHA IV 66% homens, idade média: 39,7 ± 11,2	mitral	Média 24,13 ± 11,16 meses
			Próteses mecânicas *: Bjork-Shiley	35	7% NYHA II; 24% NYHA III; 4% NYHA IV 69% homens, 40,7 ± 11,3	mitral	Média 31,61 ± 13,02 meses
			Lillehei-Kaster	37	4% NYHA II; 30% NYHA III; 3% NYHA IV 76% homens, 41,9 ± 10,4	mitral	Média 30,4 ± 15,9 meses
Veterans Affairs (Hammermeister)	2000	575	Biopróteses: Hancock porcina	289	100% homens	67% aórtica; 33% mitral	Máximo 18 anos
			Próteses mecânicas: Bjork-Shiley	286	100% homens	69% aórtica; 31% mitral	Máximo 18 anos
Edinburgh (Oxenham, Bloomfield)	2003	533	Biopróteses: Hancock porcina	107	53% NYHA III ou IV AF † 76% mulheres (válvula mitral)	38% aórtica, 50% mitral, 12% aórtica+mitral	Média 20,4 anos
			Carpentier-Edwards	159			
Stassano	2009	310	Próteses mecânicas: Bjork-Shiley	267	75,5% NYHA III ou IV Homens 50,3% Idade 63,5 ± 3,9	41% aórtica, 48% mitral, 11% aórtica+mitral	Média 20,4 anos
			Biopróteses: Carpentier-Edwards SAV	93			
			Carpentier-Edwards Pericárdica	62			
			Próteses mecânicas: St. Jude Medical	107			
			Carbomedics	48	76,8% NYHA III ou IV Homens 42,5% Idade 64,0 ± 7,6	100% aórtica	Média 106 ± 28 m

\* Prótese mecânica de disco basculante. 37,8% cirurgia prévia na válvula mitral com LK ( $p < 0,005$ ); † 67% Biopróteses com fibrilação atrial.

1977, os pacientes alocados no grupo da bioprótese receberam uma prótese Hancock, e entre janeiro de 1977 e 1979, os pacientes receberam uma prótese Carpentier-Edwards prosthesis.<sup>18-20</sup> Aproximadamente metade dos pacientes foram submetidos ao procedimento de substituição da válvula aórtica, e metade dos pacientes submetidos à substituição da válvula mitral. O tempo médio de acompanhamento foi de 20 anos.

Stassano et al.,<sup>21</sup> alocaram, aleatoriamente, 310 pacientes que necessitaram de substituição valvar entre 1995 e 2003, em grupo de prótese biológica e grupo de prótese mecânica. As próteses utilizadas foram a prótese porcina Carpentier-Edwards e a prótese de pericárdio bovino Carpentier-Edwards. No grupo alocado para prótese mecânica, foram usadas as próteses de disco duplo Carbomedics ou St. Jude. O tempo médio de acompanhamento foi 8,8 anos.

### Risco de Viés

Características relacionadas ao risco de viés dos estudos estão apresentadas na Tabela 2. Nenhum dos estudos descreveu como a lista aleatória foi gerada. Os ensaios foram classificados como de baixo risco de viés para todos os outros domínios, incluindo desconhecimento da ordem de alocação, avaliação dos desfechos a cegas, e dados de desfechos incompletos. Em nenhum dos estudos, os pacientes ou os profissionais da saúde eram “cegos”, por não ser viável nesse cenário.

### Desfechos clínicos

Não houve diferença estatisticamente significativa no risco de morte entre próteses mecânicas e biológicas, apesar de a maioria dos ICs favorecer as próteses biológicas (RR = 1,07; IC95% 0,99-1,15) (Figura 2). Além disso, a mortalidade foi

Tabela 2 – Risco de viés nos estudos incluídos

	Vallejo 1981	Veterans 2000	Edinburgh 2003	Stassano 2009
Geração de sequência aleatória	Indefinida	Indefinida	Indefinida	Indefinida
Desconhecimento da ordem de alocação	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés
Avaliação dos desfechos a cegas	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés
Dados de desfechos incompletos	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés	Baixo risco de viés

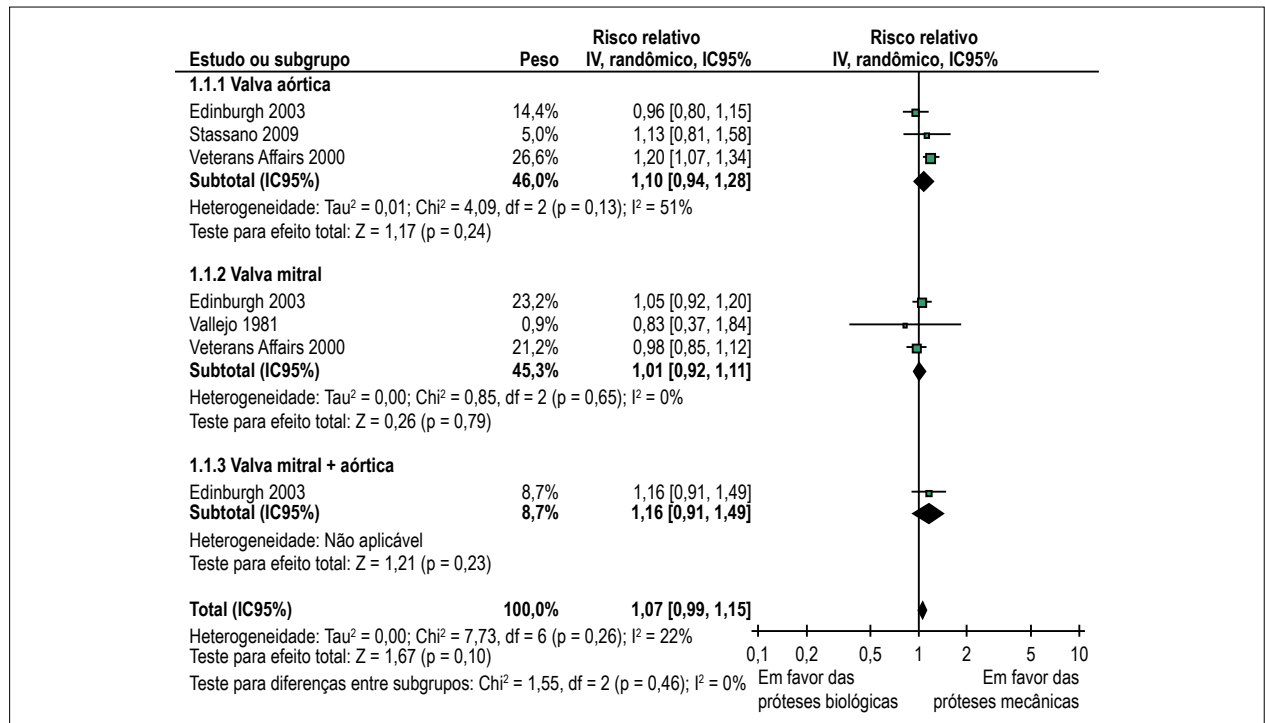


Figura 2 – Gráfico em floresta mostrando os efeitos de próteses biológicas versus próteses mecânicas sobre a mortalidade.

similar entre os subgrupos de pacientes que receberam prótese aórtica, prótese mitral ou em ambas posições. O efeito dos diferentes estudos foi relativamente homogêneo (I<sup>2</sup> = 22%).

A necessidade de reoperação foi mais frequente em pacientes que receberam próteses biológicas que aqueles que receberam próteses mecânicas (RR = 3,60; IC95% 2,44-5,32; I<sup>2</sup> = 0%). O efeito foi similar em pacientes que receberam próteses na posição aórtica, mitral, ou em ambas (Figura 3).

O risco de sangramento foi mais baixo em pacientes tratados com próteses biológicas que naqueles tratados com próteses mecânicas (RR = 0,64; IC95% 0,52-0,78; I<sup>2</sup> = 0%). Observou-se uma tendência, mas sem significância estatística, para diferentes efeitos entre os subgrupos de acordo com a localização do implante (p = 0,09) (Figura 3). Vale mencionar que as definições para hemorragia não são iguais entre os estudos. Vallejo et al.,<sup>13</sup> consideraram somente sangramentos que requereram hospitalização ou que foram causa direta de morte;<sup>13</sup> Bloomfield et al.,<sup>20</sup> incluíram todos os sangramentos maiores (65%) e menores.<sup>20</sup> O estudo Veteran Affairs incluiu sangramentos que fossem clinicamente relevantes.<sup>17</sup> Stassano et al.,<sup>21</sup> não fizeram menção à magnitude do sangramento.<sup>21</sup>

Não houve diferenças significativas no risco de endocardite (RR = 1,21, IC95% 0,78-1,88; I<sup>2</sup> = 4%) ou embolia arterial sistêmica (RR = 0,93, IC95% 0,66-1,31; I<sup>2</sup> = 31%) entre os grupos que receberam próteses biológicas e mecânicas (Figura 4).

## Discussão

Esta revisão sistemática e meta-análise de estudos randomizados envolvendo pacientes que necessitaram de substituição de válvula cardíaca revelou uma mortalidade similar entre pacientes submetidos ao implante de prótese biológica e pacientes submetidos ao implante de prótese mecânica. Também não foram observadas diferenças no risco de tromboembolismo e endocardite. No entanto, o risco de sangramento foi aproximadamente um terço menor entre os pacientes tratados com prótese biológica que nos pacientes tratados com prótese mecânica. Por outro lado, a necessidade de nova cirurgia entre pacientes tratados com bioprótese foi mais que três vezes maior que em pacientes que receberam prótese mecânica.

Atualmente, a decisão entre uma prótese biológica e mecânica baseia-se na avaliação clínica e na preferência

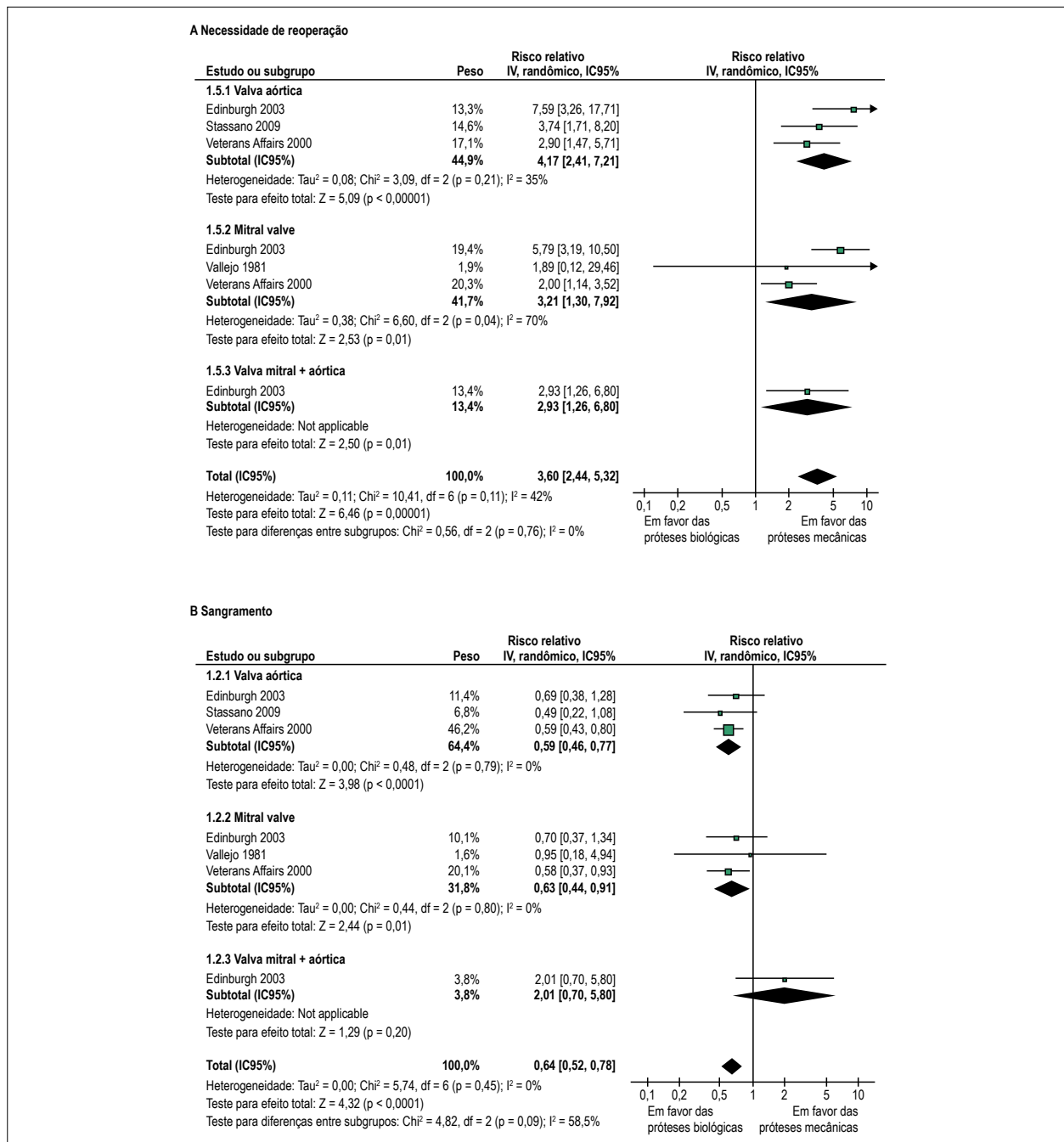


Figura 3 – Gráfico em floresta mostrando os efeitos de próteses biológicas versus próteses mecânicas sobre a necessidade de reoperação (A) e risco de sangramento (B).

do paciente. Os seguintes fatores são importantes nessa decisão – idades biológica e cronológica, expectativa de vida, contraindicações absoluta e relativa ao uso de anticoagulantes orais após cirurgia (p.ex. comorbidades ou atividade esportiva intensa). As diretrizes americanas de 2014,<sup>22</sup> recomendaram o implante de uma prótese mecânica para válvula aórtica ou mitral em pacientes com idade inferior a 60 anos, sem contraindicação de anticoagulantes orais (recomendação IIa, nível de evidência B); a bioprótese é recomendada para pacientes com idade maior que 70 anos, e as próteses biológicas

ou mecânicas recomendadas para aqueles com idade entre 60 e 70 anos de idade (ambos com recomendação IIa e nível de evidência B).<sup>22</sup> As diretrizes europeias de 2012 recomendam o uso de uma prótese mecânica em pacientes com idade menor que 60 anos na posição aórtica, e na posição mitral naqueles com idade inferior a 65 anos (recomendação IIa, nível de evidência C).<sup>23</sup> Assim, não existe, atualmente, nenhuma recomendação definitiva para a escolha de próteses na faixa etária entre 60 e 70 anos, e não há evidência sólida indicando maior benefício na escolha de um tipo de prótese sobre o outro.



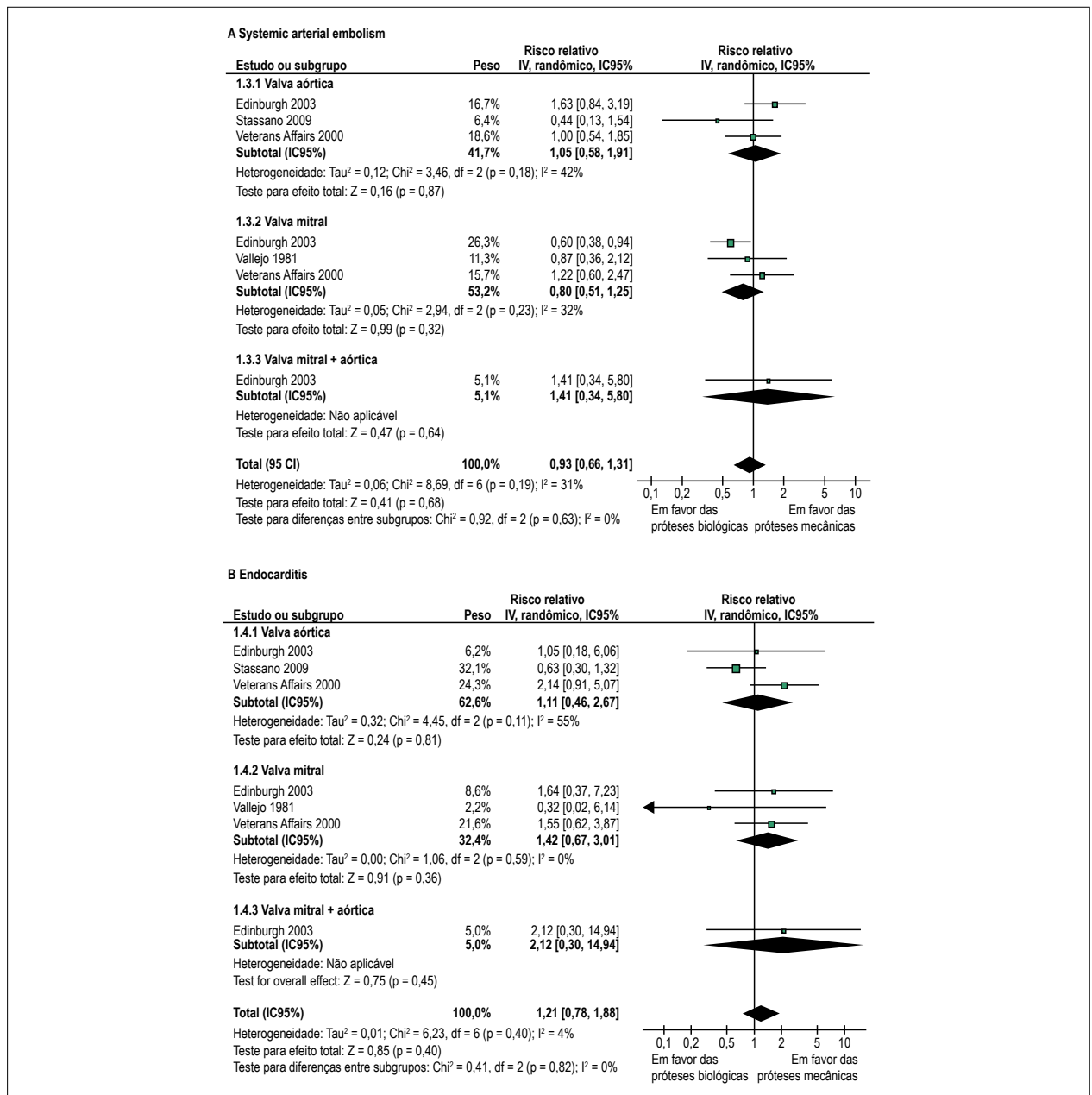


Figura 4 – Gráfico em floresta mostrando os efeitos de próteses biológicas versus próteses mecânicas sobre o risco de embolia arterial sistêmica (A) e risco de endocardite.

Portanto, é provável que ocorra variabilidade na escolha entre os pacientes, especialmente naqueles com idade entre 60 e 70 anos, e os dados da presente revisão sistemática possam ser úteis nessa decisão.<sup>24</sup>

Estudos randomizados que avaliaram tratamentos para doença cardíaca valvar destacam a existência de desafios únicos nessa área. Primeiramente, a doença é de relativa baixa prevalência. Segundo, é difícil comparar intervenções complexas cirúrgicas em ensaios clínicos randomizados. Terceiro, desfechos clínicos importantes podem ser avaliados somente após décadas de acompanhamento. Quarto, avanços contínuos na tecnologia de válvulas cardíacas tornam o

acompanhamento desses pacientes um objetivo constante, uma vez que dados de longo prazo, por definição, só estão disponíveis de próteses mais antigas. Novas próteses mecânicas e de tecidos oferecem melhor hemodinâmica que a de próteses mais antigas, e dados sugerem que a durabilidade dessas próteses e a mortalidade dos usuários são superiores em comparação a de biopróteses mais antigas. Paralelamente, as próteses mecânicas também evoluíram. No entanto, avanços importantes foram feitos a partir de resultados de estudos randomizados em campos igualmente desafiadores na área de cardiologia, por exemplo cirurgia de revascularização miocárdica (CABG) versus tratamento clínico ou tratamento percutâneo. Significa, em termos de interesse público, tanto

Tabela 3 – Avaliação da qualidade da evidência e resumo dos achados

No de estudos (Nº. de participantes)	Limitações do estudo	Avaliação da qualidade			Resumo dos achados		
		Inconsistência	Objetividade	Imprecisão	Viés de publicação	Risco relativo (IC95%)	Qualidade
<b>Mortalidade</b>							
4 (1535)	Não importante	Não importante	Objetivo	Não importante	Pouco provável	1,07 (0,99, 1,15)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Reoperação</b>							
4 (1535)	Não importante	Não importante	Objetivo	Não importante	Pouco provável	3,60 (2,44, 5,32)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Sangramento</b>							
4 (1535)	Não importante	Não importante	Objetivo	Não importante	Pouco provável	0,64 (0,52, 0,78)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
<b>Embolia</b>							
4 (1535)	Não importante	Não importante	Objetivo	Impreciso <sup>†</sup>	Pouco provável	0,93 (0,66, 1,31)	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Endocardite</b>							
4 (1535)	Não importante	Não importante	Objetivo	Impreciso <sup>*</sup>	Pouco provável	1,21 (0,78, 1,88)	⊕⊕⊕○ MODERADA

\* Efeito estimado compatível com nenhum efeito ou dano; <sup>†</sup> Efeito estimado compatível com benefício ou dano substancial

em termos de saúde como financeiro, ter acesso a dados de qualidade para tomada de decisões quanto ao uso de tecnologias em saúde. Portanto, melhores e mais estudos que comparem o uso de tecnologias para os pacientes com doenças valvares são necessários e viáveis. O financiamento para esses estudos pode ser realizado pela indústria das próteses, com realização de testes comparativos de acordo com normas ambientais, assim como é atualmente realizado com medicamentos. Uma alternativa seria o financiamento desses estudos por agências públicas.

#### Aplicabilidade da evidência

Sangramento foi mais comum no grupo de próteses mecânicas que no grupo de prótese biológicas. No entanto, os estudos incluídos na revisão foram conduzidos anteriormente à Razão Normalizada Internacional (INR) e ao Índice de Sensibilidade Internacional (ISI). A INR foi introduzida na década de 80 e o ISI na década de 90. É possível que, com os avanços no monitoramento da anticoagulação, disponíveis atualmente, a diferença na frequência de sangramentos entre os grupos seria maior à encontrada nesta revisão.

Na presente revisão, três dos quatro ensaios usaram próteses biológicas de primeira geração e próteses mecânicas de disco simples.<sup>13,17,20</sup> Apesar de estudos não controlados sugerirem que próteses biológicas de segunda e de terceira geração tenham maior durabilidade,<sup>24</sup> no estudo de Stassano et al.,<sup>21</sup> que incluiu tanto próteses biológicas como mecânicas modernas, o risco aumentado de reoperação foi similar ao encontrado em outros estudos.

#### Concordância e discordância com outros estudos

Encontramos uma metanálise que incluiu três estudos comparando prótese biológicas e mecânicas mais antigas, publicada por Kassai et al.,<sup>13</sup> 15 anos atrás. Na presente revisão, identificamos mais um estudo<sup>21</sup> que comparou próteses modernas. Ainda, os estudos randomizados do grupo Veterans Affairs<sup>14</sup> e Edinburgh<sup>18</sup> apresentaram novas

publicações com períodos de acompanhamento mais extensos, 15 e 20 anos, respectivamente.<sup>17,20</sup> Assim, nosso estudo, além de apresentar um estudo adicional, reflete um acompanhamento de longo prazo, fundamental para uma melhor caracterização da evolução clínica dos pacientes submetidos ao implante de válvula protética.

De fato, muitos estudos observacionais mostraram maior durabilidade das próteses biológicas, com redução da mortalidade na reoperação.<sup>5</sup> Paralelamente, houve um aumento substancial na utilização das próteses biológicas.<sup>6</sup> Contudo, as evidências de estudos observacionais são fracas devido ao risco elevado de viés de seleção. Por outro lado, estudos observacionais sugeriram maior mortalidade com próteses biológicas para substituição da válvula mitral. Nossos resultados mostram uma tendência não significativa para maior mortalidade com válvulas biológicas, independentemente da localização.

#### Qualidade da evidência (GRADE)

Os estudos randomizados incluídos apresentaram um baixo risco de viés e avaliaram diretamente se existem diferenças nos desfechos clínicos entre próteses biológicas e mecânicas. O viés de informação também foi pouco provável. Em relação à mortalidade, os desfechos de reoperação e sangramento, o efeito estimado de próteses biológicas versus mecânicas mostrou boa precisão e ausência de inconsistência séria. Portanto, consideramos que a evidência é de alta qualidade (Tabela 3). Para os desfechos de embolia arterial sistêmica e endocardite, apesar de não termos encontrado inconsistência importante, o efeito estimado foi impreciso (isto é, o IC95% foi compatível com um desfecho desfavorável tanto para próteses mecânicas como para biopróteses).

#### Pontos fortes e fracos

Nossa revisão sistemática tem pontos fortes e limitações. O desenvolvimento da estratégia de busca pode ser considerado um ponto forte, uma vez que foi muito sensível e ofereceu



baixa probabilidade de não identificar qualquer evidência relevante. As principais bases de dados foram buscadas, além das fontes de evidências não publicadas, além da busca manual de evidências. Todos os procedimentos da revisão sistemática foram orientados por diretrizes e literatura específicas a esse tipo de estudo, incluindo todas as características metodológicas necessárias para execução adequada da revisão.<sup>10</sup> Os estudos incluídos conduziram um longo acompanhamento dos pacientes (2 a 20 anos), permitindo avaliação adequada dos efeitos das próteses biológicas versus próteses mecânicas sobre desfechos clínicos, particularmente aqueles com incidência tardia, tal como necessidade de nova cirurgia.

Em relação aos fatores limitantes, as limitações inerentes às revisões sistemáticas devem ser consideradas, tais como pequenas diferenças entre as populações dos estudos. Por exemplo, pacientes com um pequeno anel valvar aórtico foram excluídos no estudo Bloomfield,<sup>20</sup> pacientes com pequeno anel valvar mitral ou doença arterial coronariana importante foram excluídos do estudo Veterans,<sup>17</sup> e paciente com lesões valvares aórticas foram excluídos do estudo de Vallejo.<sup>13</sup>

Um ponto fraco importante de nossa revisão sistemática é a idade dos ensaios disponíveis. Três dos quatro ensaios incluídos são antigos e usaram próteses biológicas de primeira geração e próteses mecânicas de disco simples. Uma vez que ambos os tipos de próteses e cuidados auxiliares evoluíram, é possível que os resultados observados possam não ser aplicados atualmente. De fato, muitos estudos observacionais mostraram maior durabilidade das próteses biológicas e uma tendência de uso em pacientes mais jovens.<sup>6</sup> Contudo, evidências mostradas por estudos observacionais são fracas devido ao alto risco de viés de seleção. Ainda, os resultados do estudo randomizado de Stassano et al.<sup>21</sup> comparando próteses biológicas e mecânicas modernas são consistentes com resultados de estudos anteriores. Particularmente, houve um aumento importante na necessidade de reoperação e um risco diminuído de sangramentos em comparação a próteses biológicas. Portanto, apesar de mais evidência de novos ensaios comparando prótese biológica com mecânica seja urgentemente necessária, a melhor evidência disponível não corrobora a preferência crescente pelas próteses biológicas.

## Conclusão

Nossa revisão sistemática de estudos randomizados, que avaliou os desfechos de pacientes que receberam,

aleatoriamente, próteses valvares biológicas e mecânicas, mostrou que, apesar de não haver diferenças na mortalidade, há um aumento significativo no risco de nova cirurgia de substituição valvar ao se optar por próteses biológicas. Por outro lado, seu risco de sangramento é menor em comparação ao de próteses mecânicas. Não houve diferenças na mortalidade, risco de endocardite ou de embolia sistêmica entre os dois tipos de próteses. Apesar de três dos quatro estudos incluídos na metanálise utilizarem próteses da antiga geração, o estudo que avaliou próteses atuais mostrou resultados similares. Contudo, evidências que contribuam na escolha entre próteses atualmente disponíveis são escassas, e a maioria baseada em estudos observacionais. Comparações aleatórias são urgentemente necessárias.

## Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Kiyose AT, Moises VA, Cavalcanti AB; obtenção de dados: Kiyose AT, Suzumura EA, Laranjeira L, Buehler AM, Santo JAE, Moises VA, Cavalcanti AB; análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito: Kiyose AT, Moises VA, Cavalcanti AB; análise estatística: Kiyose AT, Buehler AM, Moises VA, Cavalcanti AB; obtenção de financiamento: Moises VA; revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Kiyose AT, Berwanger O, Carvalho ACC, Paola AA, Moises VA, Cavalcanti AB.

## Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

## Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela CAPES.

## Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Alberto Takeshi Kiyose pela Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina.

## Aprovação ética e consentimento informado

Este artigo não contém estudos com humanos ou animais realizados por nenhum dos autores.

### Referências

1. Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009;19(7):1034-48.
2. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC, Henry EL, Fedderly BJ, Freed MD, et al. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Valvular Heart Disease). *Circulation*. 1998;98(18):1949-84.
3. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: The task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(2):230-68.
4. Dagenais F, Cartier P, Voisine P, Desaulniers D, Perron J, Baillet R, et al. Which biologic valve should we select for the 45- to 65-year-old age group requiring aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(5):1041-9.
5. Hoffmann G, Lutter G, Cremer J. Durability of bioprosthetic cardiac valves. *Deutsches Arzteblatt Int*. 2008;105(8):143-8.
6. El Oakley R, Kleine P, Bach DS, Bach MD. Choice of prosthetic heart valve in today's practice. *Circulation*. 2008;117(2):253-6.
7. Wood DA, Gurvitch R, Cheung A, Ye J, Leipsic J., Horlick E, et al. Transcatheter valve in valve implantation for failed bioprosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(10 Suppl):A147-E1385.
8. Kassai B, Gueyffier F, Cucherat M, Boissel J P. Comparison of bioprosthesis and mechanical valves, a meta-analysis of randomised clinical trials. *Cardiovasc Surg*. 2000; 8(6):477-83.
9. Brandau R, Monteiro R, Braile DM. Importância do uso correto dos descritores nos artigos científicos. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2005;20(1):7-9.
10. Higgins JP. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley-Blackwell;2008. V.5.
11. Higgins JPT, Altman DG. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Green G, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. England: Wiley-Blackwell;2009. p.187-241.
12. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-6.
13. Vallejo JL. Randomised, prospective, clinical study comparing the Björk-Shiley, Lillehei-Kaster and Angell-Shiley prostheses in the mitral position. *Rev Esp Cardiol*. 1981;34(6):457-63.
14. Khuri, SF, Sethi GK, Soucek J, Oprian C, Wong M, Burchfiel C, et al. Six month postoperative hemodynamics of the Hancock heterograft and the Björk-Shiley prosthesis: results of a Veterans Administration cooperative prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 1998;12(1):8-18.
15. Hammermeister KE, Henderson WG, Burchfiel CM, Sethi GK, Soucek J, Oprian C, et al. Comparison of outcome after valve replacement with a bioprosthesis versus a mechanical prosthesis: initial 5 year results of a randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 1987;10(4):719-32.
16. Hammermeister KE, Sethi GK, Henderson WG, Oprian C, Kim T, Rahimtoola S. A comparison of outcomes in men 11 years after heart-valve replacement with a mechanical valve or bioprosthesis. *N Engl J Med*. 1993;328(18):1289-96.
17. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(4):1152-8.
18. Bloomfield P, Kitchin AH, Wheatley DJ, Walbaum PR, Lutz W, Miller HC. A prospective evaluation of the Björk-Shiley, Hancock, and Carpentier-Edwards heart valve prostheses. *Circulation*. 1986;73(6):1213-22.
19. Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC. Twelve-year comparison of a Björk-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *N Engl J Med*. 1991;324(9):573-9.
20. Oxenham H, Bloomfield P, Wheatley DJ, Lee RJ, Cunningham J, Prescott RJ, et al. Twenty year comparison of a Björk-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *Heart*. 2003;89(7):715-21.
21. Stassano P, Di Tommaso L, Monaco M, Iorio F, Pepino P, Spampinato N, et al. Aortic valve replacement: a prospective randomized evaluation of mechanical versus biological valves in patients ages 55 to 70 years. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(20):1862-8.
22. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, 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(22):e57-e185.
23. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G, Baumgartner H, 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)]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2013;14(3):167-214.
24. Suri RM., Schaff HV. Selection of aortic valve prostheses: contemporary reappraisal of mechanical versus biologic valve substitutes. *Circulation*. 2013;128(12):1372-80.

