

Terapêutica Trombolítica em Trombose de Prótese Valvar

Thrombolytic Therapy in Prosthetic Valve Thrombosis

Marcelo Katz, Flavio Tarasoutchi, Max Grinberg

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas - FMUSP - São Paulo, SP

Os avanços tecnológicos da medicina atual permitem uma maior longevidade à população. Especificamente, em relação às valvopatias, a expectativa de vida aumentada proporciona ao indivíduo intervenções cirúrgicas repetidas, com uma indicação cada vez maior do implante de próteses valvares metálicas. A trombose de prótese valvar é uma complicação infrequente, com grande letalidade¹⁻³, sendo que as equipes de emergência cardiológica têm pouca experiência no manejo da trombólise de prótese valvar. Desta forma, o objetivo desta atualização é revisar as principais alternativas frente a uma situação de trombose, apresentando, de modo prático, o tratamento trombolítico, como alternativa factível e eficaz, quando bem indicado.

Trombose de prótese valvar: desafio diagnóstico e terapêutico

- A incidência de trombose varia de acordo com a eficácia da anticoagulação, com o tipo e localização da prótese implantada, e com a presença de fibrilação atrial¹⁻⁴. Em uma metanálise publicada em 1994^{2,5}, com 13.000 portadores de prótese metálica, a incidência anual de trombose foi de 0,2%, com eventos tromboembólicos ocorridos em 1,8% ao ano. Essa incidência foi bem maior nos pacientes que tomavam somente agentes antiplaquetários, ocorrendo em 1,6% para trombose e 8,2% para tromboembolia. Em relação à localização, pacientes com prótese mitral apresentavam risco dobrado para trombose, quando comparados a portadores de prótese aórtica, sendo que prótese metálica em posição tricúspide apresentava maior trombogênica. A prótese metálica de "gaiola" foi a mais trombogênica.

A obstrução da prótese é mais frequente no 1º ano após a cirurgia. A apresentação clínica é variável, desde pacientes assintomáticos, até quadros extremos de choque cardiogênico. Mais comumente, apresentam dispnéia progressiva aos esforços, lipotímia, síncope. A embolização sistêmica e o edema agudo dos pulmões podem ser a primeira manifestação do paciente.

O exame físico revela novos sopros ou mudança do padrão do sopro antigo^{2,5}. O melhor exame complementar, para refinar o diagnóstico de trombose é o ecocardiograma transesofágico, que permite a elucidação da massa obstrutiva, levando a um diagnóstico mais acurado⁶⁻⁸.

A reoperação, nesses casos, apresenta risco aumentado, com taxas de mortalidade variando entre 10% e 15% em algumas séries^{3,4,9,10}. Este risco cirúrgico pode ser incrementado quando o paciente apresenta-se em condições clínicas desfavoráveis, como instabilidade hemodinâmica. A trombólise surge como alternativa de tratamento.

Trombólise de prótese valvar: histórico - Luluaga e cols. foram os pioneiros, em 1971, na aplicação de terapia trombolítica em trombose de prótese valvar¹¹. Estreptoquinase foi utilizada em trombose de prótese tricúspide. Três anos mais tarde, Baile e cols. descreveram o uso de trombolítico em prótese aórtica¹². Desde então diversos relatos de trombólise em próteses foram feitos, com taxas de sucesso e complicações variáveis.

Uma revisão de aproximadamente 200 relatos de trombólise em próteses valvares esquerdas⁴ mostrou uma taxa de sucesso inicial de 82%, eventos tromboembólicos em 12%, acidente vascular cerebral em 5 a 10 %, mortalidade de 6%, sangramentos maiores em 5% e, recorrência de trombose em 11%. Um resumo desses relatos pode ser observado na tabela I.

Em 2000, Gupta e cols.¹ publicaram uma série de 110 portadores de trombose de prótese mitral (96 pacientes) e aórtica (14 pacientes), submetidos à trombólise, sendo que, 108 receberam estreptoquinase e 2 uroquinase. A dose de infusão da estreptoquinase foi 250.000 U em bolus em 30min, seguido por 100.000 U/h. O ecocardiograma com Doppler foi utilizado para monitorizar o tempo de infusão do trombolítico e avaliar a eficácia. Os critérios para interrupção da infusão foram melhora hemodinâmica, avaliada pelo ecocardiograma, ocorrência de sangramentos maiores ou acidente vascular cerebral hemorrágico e tempo de infusão igual a 72 horas. As características clínicas desses pacientes, antes da trombólise, eram bem variáveis. Dos 110 pacientes, 3,6% encontravam-se em classe funcional I (*New York Heart Association*), 19,1% em classe funcional II, 46,4% em classe funcional III, 24,5% em classe funcional IV, e 6,4% em choque cardiogênico ou edema agudo pulmonar. Fibrilação atrial esteve presente em 31,8%. O tempo médio de implante da prótese foi 24 meses e o tempo médio de início dos sintomas foi de 14 dias.

Foi observada melhora hemodinâmica completa em 81,8% dos pacientes, melhora parcial em 10% e falha de tratamento em 8,2%. Em 19,1% dos pacientes ocorreu evento embólico durante o tratamento. O sucesso da trombólise não sofreu interferências da idade dos pacientes, do tempo de início dos sintomas, do tempo de cirurgia, do tipo ou posição da prótese valvar. Apenas fibrilação atrial foi um preditor de eventos embólicos.



Tabela I - Tratamento trombolítico em próteses valvares mitral e aórtica trombosadas

Data relato	Nº. Ptes	Nº. Episódios	Mitral/aórtica	Embolia	Reop.	Óbito trombólise	Óbito pos-op.
1988	58	62	23/39	11	14	6	4
1992	63	74	33/41	11	11	9	2
1993	12	12	9/3	0	0	0	0
1994	38	44	5/40	0	0	5	0
1994	8	8	1/7	1	0	0	0
Total	179	200	71/30	23 (12%)	25	20	6

Nº. = número; Reop. = reoperação; Pos-op. = pós operatório. Adaptado de Lengyel e cols.⁴

A experiência em literatura com trombólise de prótese tricúspide e pulmonar é menor, mas mostra segurança do procedimento, colocando-o como boa opção de tratamento nos portadores destas condições^{1,13,14}. Os relatos de trombólise da prótese mecânica em posição tricúspide tem altas taxas de sucesso com baixos índices de complicação.

Trombólise de prótese valvar: indicação - Em 1998, foi publicado o consenso americano, sobre valvopatias¹⁵. Embora o consenso não contra-indique a trombólise valvar, as recomendações são limitadas e as indicações acabam restringindo-se a número pequeno de pacientes. A seleção dos candidatos à trombólise muitas vezes é complicada, faltando elementos significativos que possam prever sucesso versus complicações do procedimento.

Neste contexto, estudos mais recentes^{3,16,17} visam a melhor seleção do candidato à trombólise. A ecocardiografia, particularmente o ecocardiograma transesofágico tem demonstrado grande importância na decisão diagnóstica e terapêutica^{3,6,7,8}.

O maior estudo, analisando o papel da ecocardiografia na trombólise de prótese valvar, foi publicado recentemente (2004)³. Considerando que o ecocardiograma transesofágico é o exame de escolha para avaliar próteses valvares metálicas, permitindo detectar e caracterizar trombos, o objetivo desse estudo foi determinar a capacidade do transesofágico em prever a segurança e eficácia da trombólise de próteses valvares e estabelecer características do trombo que aumentassem o risco da trombólise.

Um registro multicêntrico de pacientes, em âmbito internacional, envolvendo os Estados Unidos, de 1985 a 2001, foi analisado. Nesse registro, portadores de trombose de prótese valvar foram submetidos a trombólise, sendo que, em todos, antes da terapia, foi realizado ecocardiograma transesofágico. O registro constou de 107 pacientes, sendo que 79 apresentavam envolvimento mitral, 13 envolvimento aórtico, e 15 acometimento da tricúspide.

Os agentes utilizados para a fibrinólise foram estreptoquinase (54,7%), uroquinase (17%), e rt-PA (28,9%). Todos os fibrinolíticos foram administrados por tempo mais prolongado, sendo que a estreptoquinase chegou a ser utilizada por 120 horas. A dose do rt-PA foi 10 mg em bolus, seguido por 90 mg em 2 a 6 horas.

Todos os pacientes submetidos a trombólise realizaram um ecocardiograma transesofágico antes do procedimento. Trombos foram visualizados em 86% dos casos, sendo que no restante dos pacientes, o critério de inclusão foi obstrução valvar detectada pelo Doppler. Os trombos foram rigorosamente avaliados e sua área calculada.

A trombólise foi realizada com sucesso em 85% dos casos, sendo que em 17,8% (19 pacientes) foram observadas complicações, com óbito em 5,6%. Dos pacientes que apresentaram complicações, 18 tinham acometimento mitral e um acometi-

mento aórtico. Não foram observadas no estudo complicações nos portadores de trombose de valva tricúspide. (tab. II).

Crítérios clínicos e ecocardiográficos foram analisados como preditores de complicação pós trombólise. Antecedente de acidente vascular cerebral e tamanho do trombo observado pelo ecocardiograma foram preditores independentes de complicação relacionada ao procedimento. Para cada aumento de 1 cm² na área do trombo, houve um aumento na taxa de complicações em 2,4 vezes. O antecedente de acidente vascular cerebral aumentou o risco de eventos adversos em 4,5 vezes.

A análise estatística permitiu estabelecer um corte para o tamanho do trombo cujo valor foi de 0,8 cm², ou seja, pacientes que apresentavam trombo com área menor que este valor, tiveram sucesso na trombólise, sem efeitos adversos importantes. A presença de trombo com área >0,8 cm² foi preditor de complicação com sensibilidade de 79% e especificidade de 68%. O tamanho do trombo <0,8 cm² foi o preditor de sucesso, independente da classe funcional em que se encontrava o paciente. A figura 1 apresenta a relação entre as dimensões do trombo e a taxa de complicações.

A correlação entre as dimensões do trombo e a taxa de eventos adversos tem grande importância no manejo do paciente. A indica-

Tabela II - Complicações da terapia trombolítica em prótese valvares

Tipo de complicação	N (%)
Embolia periférica	3,7%
Sangramento em SNC	1,9%
AVC	2,8%
AIT	2,8%
Embolia coronariana	2,8%
Sangramento com transfusão	3,7%
Óbito	5,6%
Complicações embólicas	14%
Qualquer complicação	17,8%

AVC = acidente vascular cerebral, AIT = ataque isquêmico transitório
SNC = sistema nervoso central. Adaptado de Tong e cols.³

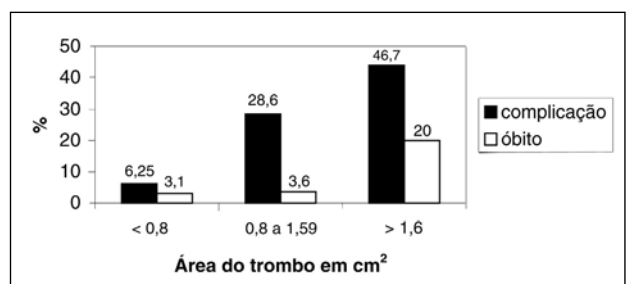


Fig. 1 - Adaptado de Tong e cols., PRO-TEE Registry, J Am Coll Cardiol. 2004; 43:1.

ção de trombólise sempre levou em conta a classe funcional do paciente e as características do trombo^{4,15}. No entanto, a partir dos resultados deste estudo, fica evidente que o elemento mais importante na decisão terapêutica é o próprio trombo, permitindo que a seleção dos candidatos à trombólise seja mais ampla, abrangendo pacientes em todas as classes funcionais.

Trombólise de próteses valvares: o racional - Como exposto, a trombose de prótese permite tratamento clínico, com terapia trombolítica ou cirúrgico. Caberá ao médico a decisão terapêutica. Quando a trombose envolver valva tricúspide e, bem mais raramente, valva pulmonar, a trombólise é terapia de escolha. Os trabalhos mostram baixas complicações neste grupo de pacientes^{11,13,14,18}, independente da apresentação clínica, assintomáticos, oligossintomáticos ou em franca insuficiência cardíaca. Quando a trombose envolver valvas à esquerda (mitral e aórtica), algumas considerações deverão ser feitas para a escolha do melhor tratamento. Todos os pacientes deverão realizar ecocardiograma transesofágico antes do tratamento definitivo³. A característica do trombo deverá ser avaliada. Trombo <0,8 cm² prediz sucesso da trombólise³. Portanto para pacientes nestas condições, independente da classe funcional, ou seja, desde assintomáticos até em choque cardiogênico, independente do tempo de instalação da trombose no paciente, a terapia trombolítica pode ser considerada como primeira escolha. Esta consideração não é válida caso o paciente tenha antecedente de

acidente vascular cerebral ou apresente fibrilação atrial, pois o risco de complicações é maior. Quando o paciente tiver um trombo >0,8 cm², a cirurgia deverá ser considerada como escolha inicial, a menos que as condições clínicas sejam desfavoráveis, como por exemplo, choque cardiogênico, com risco cirúrgico elevado, tornando a trombólise, embora potencialmente complicada, justificada para o paciente. Também em casos em que não se dispõe de cirurgia cardíaca, a trombólise pode ser uma opção, principalmente se houver extrema gravidade clínica, onde conduta expectante deixa de ser recomendada.

Em se optando por trombólise, a maior experiência em agentes fibrinolíticos coloca a estreptoquinase como primeira opção^{1,15}. A dose deve ser 250.000 U em bolus em 30 minutos, seguido por 100.000 U/h. O ecocardiograma com Doppler deverá ser utilizado para monitorizar o tempo de infusão do trombolítico e avaliar a eficácia. O trombolítico será interrompido com 24 horas, caso não haja melhora hemodinâmica (melhora do gradiente). Será interrompido após 72 horas mesmo que a melhora seja parcial, ou será interrompido, precocemente, em casos de melhora hemodinâmica completa, ou seja, retorno do gradiente transvalvar aos valores basais admitidos como normais para próteses mecânicas. Após a trombólise, os pacientes deverão ser anticoagulados com warfarina para se atingir um INR entre 3 e 4 para prótese aórtica e entre 3,5 a 4,5 para prótese mitral¹⁵.

Referências

- Gupta D, Kothari SS, Bahl VK et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis: short and long term results. *Am Heart J.* 2000;140:906-16.
- Klugherz BD, Herrmann HC. Mechanical prosthetic valve thrombosis: case report and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 1998; 6:253-9.
- Tong AT, Roudaut R, Ozkan M, et al. Transesophageal echocardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: Results of the International PRO-TEE Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:77-84.
- Lengyel M, Fuster V, Keltai M et al. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30:1521-6.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation.* 1994; 89: 635-41.
- Parro A Jr, Carramona ML, Amaral CAF, et al. Trombose de prótese biológica mitral. importância do ecocardiograma transesofágico no diagnóstico e acompanhamento pós-tratamento. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 82: 346 -59.
- Barbetseas J, Nagueh SF, Pitsavos C et al. Differentiating thrombus from pannus formation in obstructed mechanical prosthetic valves: an evaluation of clinical, transthoracic and transesophageal echocardiographic parameters. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 1410-7.
- Rinaldi CA, Heppell RM, Chambers JB. Treatment of left-sided prosthetic valve thrombosis: thrombolysis or surgery? *J Heart Valve Dis.* 2002; 11:839-43.
- Koller PT, Arom KV. Thrombolytic therapy of left-sided prosthetic valve thrombosis. *Chest.* 1995;108:1683-9. Review.
- Shapira Y, Vaturi M, Hasdai D, Battler A, Sagie A. The safety and efficacy of repeated courses of tissue-type plasminogen activator in patients with stuck mitral valves who did not fully respond to the initial thrombolytic course. *J Thromb Haemost.* 2003;1:725-8.
- Luluaga IT, Carrera D, D'Oliveira J et al. Successful thrombolytic therapy after acute tricuspid valve obstruction. *Lancet.* 1971; 1:1067-8.
- Baille Y, Choffel J, Sicard MP et al. Traitement thrombolytique des thromboses de prothese valvulaire. *Nouv Presse Med.* 1974; 3:1233.
- Hurrell DG, Schaff HV, Tajik A. Thrombolytic therapy for obstruction of mechanical prosthetic valves. *Mayo Clin Proc.* 1996; 71:605-13.
- Lopez HP, Loriga FMC, Hernandez KM et al. Thrombolytic therapy with recombinant streptokinase for prosthetic valve thrombosis. *J Card Surg.* 2002; 17:387-93.
- Bonow RO, Carabello B, Leon AC, et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. ACC/AHA Task Force Report. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 1486-588.
- Ozkan M, Kaymaz C, Kirma C et al. Intravenous thrombolytic treatment of mechanical prosthetic valve thrombosis: a study using serial transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35:1881-9.
- Shapira Y, Herz I, Vaturi M et al. Thrombolysis is an effective and safe therapy in stuck bileaflet mitral valves in the absence of high-risk thrombi. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 1874-80.
- Shapira Y, Sagie A, Jortner R, Adler Y, Hirsch R. Thrombosis of bileaflet tricuspid valve prosthesis: clinical spectrum and the role of nonsurgical treatment. *Am Heart J.* 1999;137 (4 Pt 1):721-5.