

Estratégia Antitrombótica nos Três Meses Iniciais após Implante de Bioprótese Valvar Cardíaca

Antithrombotic Strategy in the Three First Months following Bioprosthetic Heart Valve Implantation

André R. Durães, Milena A. O. Durães, Luis C. L. Correia, Roque Aras

Hospital Ana Nery, Salvador, BA - Brasil

Resumo

A prótese valvar cardíaca indiscutivelmente melhora a qualidade de vida e a sobrevida de pacientes com valvulopatias severas, mas a necessidade de uma terapia antitrombótica para prevenir complicações tromboembólicas promove grandes desafios aos clínicos e aos seus pacientes. 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. Neste artigo, optamos por realizar uma revisão sistemática da literatura, tentando responder a seguinte pergunta: qual a melhor estratégia antitrombótica nos três primeiros meses após implante de bioprótese valvar cardíaca (mitral e aórtica)?

Após aplicar-se os critérios de extração por dois revisores, encontrou-se 1968 referências, selecionando-se 31 artigos (foram excluídos artigos truncados, que combinaram prótese mecânica, ou sem *follow-up*).

Baseado nesta revisão de literatura, observou-se um baixo nível de evidência para qualquer estratégia terapêutica antitrombótica avaliada. Sendo assim, é interessante utilizar aspirina 75 a 100 mg/dia como estratégia antitrombótica após implante de bioprótese na posição aórtica, independente da etiologia, para pacientes sem outros fatores de risco, como fibrilação atrial ou evento tromboembólico anterior. Já para o implante de bioprótese na posição mitral, o risco de embolia, apesar de baixo, é mais relevante do que na posição aórtica, segundo as séries publicadas e coortes retrospectivas composta principalmente de pacientes idosos não reumáticos.

Introdução

A cardiopatia reumática crônica (CRC) é responsável por no mínimo 200 a 250 mil mortes prematuras a cada ano e é a maior causa de morte cardiovascular entre crianças e adultos

Palavras-chave

Implante de Prótese de Valva Cardíaca; Fibrinolíticos; Inibidores de Agregação de Plaquetas; Tromboembolia.

Correspondência: Andre Rodrigues Duraes •

Rua Alberto Silva, 439, Itaigara. CEP 41815-000, Salvador, BA - Brasil

E-mail: andreduraes@gmail.com, andredecord@ig.com.br

Artigo recebido em 27/02/13; revisado em 10/06/13; aceito em 02/07/13.

DOI: 10.5935/abc.20130202

juvenes em países em desenvolvimento¹ A prótese valvar cardíaca (PVC) indiscutivelmente melhora a qualidade de vida e a sobrevida 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. Entretanto, essas biopróteses exibiam um grande ponto negativo: uma durabilidade relativamente curta (média de 10 a 15 anos), ocasionada por uma deterioração estrutural precoce, que acarretava a necessidade de reoperações, o que, conseqüentemente, 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 principal causa de doença valvar em crianças, adolescentes e adultos juvenes é a CRC, levando a um elevado custo social e econômico⁶. Apesar desse fato, não é do conhecimento dos autores desta revisão qualquer 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 círculo 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?

Metodologia da Revisão

Os bancos de dados do Medline, Embase, Cochrane e 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 que estivessem em inglês e português e se referissem a humanos. Os artigos identificados foram avaliados por dois 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.

Resultados

Utilizando a metodologia citada, foram encontradas 1.968 referências. Destas, após aplicar os critérios de extração, foram selecionados 31 artigos. Encontraram-se apenas três estudos randomizados com uma população total de 472 pacientes, em que foram testados níveis diferentes de anticoagulação, ou uso de varfarina (VAR) versus antiplaquetário. Fora estes, dois estudos prospectivos observacionais foram encontrados, totalizando uma amostra de 433 pacientes. Os demais estudos foram retrospectivos, sendo que vários destes abordavam em conjunto o implante de bioprótese na posição aórtica (BPA) e bioprótese na posição mitral (BPM). Nenhum estudo encontrado apresentava uma amostra específica ou predominante de pacientes portadores de CRC.

A maioria dos artigos pesquisados 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 combinado, 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 a fim de 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.

Desse 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, conforme 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 cols.⁷ 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, Louagie e cols.⁸ 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 uma incidência bem mais elevada, chegando a níveis de 55%/pessoa-ano nos primeiros 10 dias, conforme Heras e cols.⁹ constataram em 1995. No mesmo ano, Orszulak e cols.¹⁰ evidenciaram uma incidência de 40% nos primeiros 30 dias de pós-operatório. Por fim, mais recentemente, em 2013, num artigo ainda *in press*, Duraes e cols.¹¹ analisaram prospectivamente uma coorte de pacientes reumáticos nos três primeiros meses de pós-operatório de implante de bioprótese mitral e/ou aórtica, evidenciando uma incidência rara de eventos embólicos, independente de a posição ser mitral ou aórtica, sendo ainda mais esporádica nesta última, mesmo com uso da aspirina em comparação com nenhum antiplaquetário, conforme Tabelas 2, 3 e 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)⁴ 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)² e a *American College of Chest Physicians* (ACCP)⁵ 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 2011³⁸, recomenda como Classe I e nível de evidência C, o implante de bioprótese em pacientes que apresentem contraindicação ao uso de antagonistas da vitamina K (AVK), e o uso destes em pacientes com fibrilação atrial (Classe I e nível de evidência B), ou ainda, nos três meses iniciais após implante de bioprótese (Classe lib e nível de evidência B), não especificando se na posição aórtica e/ou mitral.

Em relação aos pacientes com implante de BPA isolada, Brennan e cols.⁷, como já citado, publicaram uma expressiva coorte retrospectiva composta essencialmente

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)	Localização e incidência de eventos embólicos (%/pessoa-ano)	Terapia estipulada	Conclusão (eventos embólicos)
Cohen e cols. ¹² 1979	323	Retrospectivo; 84	BPA: 0,55* BPM: 3,9*	NT: Ritmo sinusal VAR: FA	Baixa incidência;
Fuster e cols. ¹³ 1982	302	Retrospectivo; 120	BPA: 0,26# BPM: 0,30#	Não informou	p < 0,01; BPM risco alto de eventos;
Ionescu e cols. ¹⁴ 1982	366	Retrospectivo; 120	BPM: 0,6	Não usou	Risco muito baixo;
Cohn e cols. ¹⁵ 1984	663	Retrospectivo; 108	BPA: 0,07	Não informou	-
Joyce e cols. ¹⁶ 1984	469	Retrospectivo; 36.2	BPA: 0,011-0,024 BPM: 0,01-0,028	Não informou	-
Gallo e cols. ¹⁷ 1985	189	-	BPA: 0,5 BPM: 2,3	Não informou	
Hartz e cols. ¹⁸ 1986	589	Retrospectivo; 38	BPA : 208 pcts BPM: 209 pcts Total: 0,3 a 0,8	Não informou	Baixa incidência
Gonzalez-Lavin e cols. ¹⁹ 1988	240	Retrospectivo; 100	BPA: 0,9	Não usou	Pico de eventos entre 60-70 meses.
Braille e cols. ²⁰ 1991	663	Retrospectivo, 132	BPM: 0,3	-	AVC – 0,3%
Babin-Ebell e cols. ²¹ 1995	57	Retrospectivo. 6	BPA: 0,035–1,75	Não usou;	
Orszulak e cols. ²² 1995	561	Retrospectivo; 42	BPA: 1,57	Em geral NT;	p = 0,01 Maior risco para idosos (> 73 anos), 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 e cols. ⁸ 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, recomendado prótese mecânica.
Blair e cols. ²³ 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 e cols. ⁹ 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 e cols. 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 três meses iniciais são de alto risco; Ti foi superior a VAR.
Guerli e cols. ²⁵ 2004	249	Prospectivo; Observacional; 3	BPA	VAR 141 x ASA 108 PCT	Incidência similar nos dois grupos;
Ramos e cols. ²⁶ 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 e cols. ²⁷ 2005	193	Prospectivo, aberto, randomizado, multicêntrico; 3	BPA 181 PCT BPM 10 PCT	Triflusal 600 mg Acenocoumarol RNI 2 a 3	Redução de embolia semelhante, e menor sangramento com triflusal;
Sundt e cols. ²⁸ 2005	1151	Retrospectivo; 3	BPA: 2,4 x 1,9	VAR 624 x ASA 410 PCT	VAR não protegeu contra eventos;
Colli e cols. ²⁹ 2007	69	Randomizado; Prospectivo	BPA	ASA x VAR	Não houve diferença
Jamieson e cols. ³⁰ 2007	1372	Retrospectivo;	BPA	ASA x VAR	Não houve diferença
Colli e cols. ³¹ 2010	99	Retrospectivo;	BPM	ASA 51 x VAR 36 x NT 12 PCT	Não houve diferença
ElBardissi e cols. ³² 2011	861	Retrospectivo; 3	BPA	ASA 728 x VAR 133 PCT	p = 0,67
Brennan e cols. ⁷ 2012	25.656	Retrospectivo; 3	BPA	ASA 12.457 x VAR 2.999 x ASA + VAR 5.972 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 e cols. ³³ 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 e cols. ³⁴ 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 e cols. ¹⁰ 1995	285	Retrospectivo;	BPM 2,5	Não informou	Risco alto de AVC (40%/ pessoa-ano) no primeiro mês;
Goldsmith e cols. ³⁵ 1998	145	Retrospectivo;	BPA 0,3	ASA	Nos primeiros três meses não houve aumento no risco de tromboembolismo;
Moinuddeen e cols. ³⁶ 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 e cols. ³⁷ 2007	288	Retrospectivo; Observacional; 12	BPA	ASA 132 x NT 156 PCT	Nenhum benefício da ASA versus nada;
Duraes e cols. ¹¹	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.

de pacientes idosos. Neste estudo, os autores avaliaram três estratégias antitrombóticas (VAR, ASA ou ambas) e constataram 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, isolada ou combinada com implante de BPA, o trabalho mais citado na literatura ainda é o de Heras e cols.⁹ publicado em 1995, tendo se tornando uma importante referência negativa na literatura. Foi um estudo retrospectivo, observacional, com dados extraídos do serviço de cardiologia da Clínica Mayo. Os autores evidenciaram nesta coorte histórica uma elevada incidência de eventos embólicos nos primeiros 90 dias, sendo de 55%/pessoa-ano nos primeiros 10 dias, e de 10%/pessoa-ano entre 10 e 90 dias de pós-operatório. Em análise univariada, foi observado uma redução de 3.9% para 2.5% na incidência de embolia com uso de VAR. Ao analisar-se a taxa linear de embolia neste mesmo trabalho, notou-se que o benefício da redução de eventos com a anticoagulação foi significativo nos primeiros 10 dias, não havendo diferença estatística ou sequer numérica clara no período de 10 a 90 dias de pós-operatório. Ainda em 1995, Orszulak e cols.¹⁰ constataram em outra coorte retrospectiva observacional, uma elevada incidência de eventos tromboembólicos - que chegou a 40% nos primeiros 30 dias, no mesmo cenário. Estes resultados desanimadores podem ter desestimulado a realização de estudos já que parecia clara a necessidade do uso de VAR nos meses iniciais de pós-operatório, principalmente após implante de BPM. Atualmente é notória essa lacuna quanto a real incidência de eventos embólicos após implante das modernas próteses biológicas, principalmente em pacientes portadores de CRC, e a definição da melhor estratégia antitrombótica.

Com esta escassez de estudos de impacto, justifica-se o baixo nível de evidência presente na diretriz brasileira e nos consensos internacionais. A maior parte dos estudos relatados representam experiências individuais de serviços de referência em cirurgia cardíaca, realizados no século passado, durante uma fase natural de desenvolvimento tecnológico das próteses, diferente em vários aspectos dos dispositivos protéticos valvares atuais – teoricamente menos trombogênicos.

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 AVK. Porém, várias circunstâncias clínicas fazem elevar a probabilidade de um evento embólico no pós-operatório, mesmo em portadores dessas próteses, desafiando o clínico e o paciente envolvido em escolher a melhor estratégia antitrombótica (AVK ou ASA, isolados ou combinados). Leva-se em consideração

sempre os prós e contras de tal conduta, devido também à dificuldade de manejo dessas drogas pela necessidade do controle regular da razão normalizada internacional (RNI), já 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, dificultando em muito o manejo dos AVK.

É interessante ainda notar que os pacientes acometidos por essa 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, apresentam 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 a hipertensão arterial, diabetes e fibrilação atrial, o que ocasiona 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 ainda maior de sangramento durante a terapia anticoagulante instituída.

Em síntese, a melhor estratégia antitrombótica a ser adotada nos três meses iniciais após implante de BPA e BPM é baseada principalmente na experiência de cada serviço, e na opinião de especialistas – justificando o nível C de evidência - devido à escassez de estudos prospectivos e de ensaios clínicos randomizados. Para BPA o uso de ASA é similar ao uso de VAR em idosos, e para BPM permanece uma tendência mundial ao uso de VAR nos três meses iniciais. Pacientes portadores de CRC não foram devidamente estudados até a presente data.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Durães AR; Obtenção de dados: Durães AR, Durães MAO; Análise e interpretação dos dados: Durães AR, Durães MAO, Correia LC, Aras Junior R; Redação do manuscrito: Durães AR, Durães MAO, Aras Junior R; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Correia LC, Aras Junior R.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de tese de Doutorado de André Rodrigues Durães pela Universidade Federal da Bahia.

Referências

1. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X. Rheumatic heart disease. *Lancet*. 2012; 379(9819):953-64.
2. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-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). *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(4):S1-44.
3. Nowell J, Wilton E, Markus H, Jahangiri M. Antithrombotic therapy following bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(4):578-85.
4. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr., Faxon DP, Freed MD. 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(15):e523-e661.
5. Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH, American College of Chest Physicians. 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(2 Suppl):e576S-e600S.
6. Barbosa PJB, Müller RE, Latado AL, Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Pediatria. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Diretrizes brasileiras para diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3 supl.4):1-18.
7. Brennan JM, Edwards FH, Zhao Y, O'Brien S, Booth ME, Dokholyan RS, 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.
8. Louagie YA, Jamart J, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Eucher%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=8215671 Buche M, Schoevaerdts JC. Mitral valve Carpentier-Edwards bioprosthetic replacement, thromboembolism, and anticoagulants. *Ann Thorac Surg*. 1993;56(4):931-6.
9. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(5):1111-9.
10. Orszulak TA, Schaff HV, Pluth JR, Danielson GK, Riga FJ, Jestrup DM, et al. The risk of stroke in the early postoperative period following mitral valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1995;9(11):615-9.
11. Duraes AR, Duraes MAO, Correia LC, Fernandes MAS, Aras Jr R. Impact of aspirin use on the incidence of thromboembolic events after bioprosthetic replacement in patients with rheumatic disease. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2013; (ahead of print).
12. Cohen LH, Koster JK, Mee RB, Collins JJ Jr. Long-term follow-up of the Hancock bioprosthetic heart valve: a 6-year review. *Circulation*. 1979; 60(2 Pt 2):87-92.
13. Fuster V, Pumphrey CW, McGoon MD, Chesebra JH, Pluth JR, McGoon DC, et al. Systemic thromboembolism in mitral and aortic Starr-Edwards prostheses: a 10-19 year follow-up. *Circulation*. 1982;66(Pt 2):1157-61.
14. Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, Chidambaram M, Tandon AP. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. *Ann Thorac Surg*. 1982;34(3):265-77.
15. Cohn LH. The long-term results of aortic valve replacement. *Chest*. 1984;85(3):387-96.
16. Joyce LD, Nelson RM. Comparison of porcine valve xenografts with mechanical prostheses. A 7 1/2 year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984; 88(1):102-13.
17. 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; 3(6):347-51.
18. Hartz RS, Fisher EB, Finkelmeier B, De Boer A, Sanders JH Jr, Moran JM, et al. An eight-year experience with porcine bioprosthetic cardiac valves. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986;91(6):910-7.
19. Gonzalez-Lavin L, Amini S, Gonzalez-Lavin J, McGrath LB, Fernandez J, Graf D. Instantaneous risk of events following aortic valve replacement with pericardial valves: a ten-year experience. *Tex Heart Inst J*. 1988;15(1):31-4.
20. Braile DM, Ardito RV, Greco OT, Lorga AM. IMC bovine pericardial valve: 11 years. *J Card Surg*. 1991;6(4 Suppl):580-8.
21. Babin-Ebell J, Schmidt W, Eigel P, Elert O. Aortic bioprosthesis without early anticoagulation--risk of thromboembolism. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;43(4):212-4.
22. Orszulak TA, Schaff HV, Mullany CJ, Anderson BJ, Ilstrup DM, Puga FJ, et al. Risk of thromboembolism with the aortic Carpentier-Edwards bioprosthesis. *Ann Thorac Surg*. 1995;59(2):462-8.
23. Blair KL, Hatton AC, White WD, Smith LR, Lowe JE, Wolfe WG, et al. Comparison of anticoagulation regimens after Carpentier-Edwards aortic or mitral valve replacement. *Circulation*. 1994;90(5Pt 2):214-9.
24. Aramendi JL, Agredo J, Llorente A, Lavirarte C, Pijoan J. Prevention of thromboembolism with ticlopidine shortly after valve repair or replacement with a bioprosthesis. *J Heart Valve Dis*. 1988;7(6):610-4.
25. Gherli T, Colli A, Fragnito C, Nicolini F, Borrello B, Saccani S, et al. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement: a prospective study. *Circulation*. 2004;110(5):496-500.
26. Ramos AI, Magalhaes HM, Maldonado M, Togna DJ, Meneghelo ZM, Arnoni AS, et al. Incidence of intracardiac thrombus and thromboembolism in the first three months after bioprosthetic valve implantation. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83 (Spec N.):46-52.
27. Aramendi JJ, Mestres CA, Martinez-Leon J, Campos V, Munoz G, Navas C. 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(5):854-60.
28. Sundt TM, Zehr KJ, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, McGregor CG, et al. Is early anticoagulation with warfarin necessary after bioprosthetic aortic valve replacement? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(5):1024-31.
29. Colli A, Mestres CA, Castella M, Gherli T. 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(6):667-71.
30. Jamieson WR, Moffatt-Bruce SD, Skarsgard P, Hadi MA, Ye J, Fradet GJ, et al. Early antithrombotic therapy for aortic valve bioprostheses: is there an indication for routine use? *Ann Thorac Surg*. 2007;83:549-56.
31. Colli A, D'Amico R, Mestres CA, Pomar JL, Camara ML, Ruyra X, et al. Is early antithrombotic therapy necessary after tissue mitral valve replacement? *J Heart Valve Dis*. 2010;19(4):405-11.
32. ElBardissi AW, DiBardino DJ, Chen FY, Yamashita MH, Cohn LH. Is early antithrombotic therapy necessary in patients with bioprosthetic aortic valves in normal sinus rhythm? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 139(5):1137-45.
33. Gonzalez-Lavin L, Tandon AP, Chi S, Blair TC, McFadden PM, Lewis B, 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(3):340-51.
34. Turpie AG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H, Gent M. Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet*. 1988;1(8597):1242-5.

Artigo de Revisão

35. Goldsmith I, Lip GY, Mukundan S, Rosin MD. 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(5):574-9.
36. Moinuddeen K, Quin J, Shaw R, Dewar M, Tellides G, Kopf G, et al. Anticoagulation is unnecessary after biological aortic valve replacement. *Circulation.* 1998;98(Suppl.19):II95-8.
37. Brueck M, Kramer W, Vogt P, Steinert N, Roth P, Gorlach G, et al. Antiplatelet therapy early after bioprosthetic aortic valve replacement is unnecessary in patients without thromboembolic risk factors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32(1):108-12.
38. Tarasoutchi F, Montera MW, Grinberg M, Barbosa MR, Piñeiro DJ, Sánchez CRM; et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz brasileira de valvopatias - SBC 2011 / 1 Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 97(5 supl. 1): 1-67.