

FÁBIO MORATO DE CASTILHO

TRATAMENTO DE TROMBOSE DE PRÓTESE VALVAR: REVISÃO  
SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Universidade Federal de Minas Gerais  
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto

Belo Horizonte – MG

2013

## TRATAMENTO DE TROMBOSE DE PRÓTESE VALVAR: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto.

Orientador: Prof. Marcos Roberto de Sousa  
Coorientadores: Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro  
Prof. Fidel Manuel Caceres-Loriga

Belo Horizonte – MG  
2013

Castilho, Fábio Morato de.  
C352t Tratamento de trombose de prótese valvar [manuscrito]: revisão sistemática e metanálise. / Fábio Morato de Castilho. -- Belo Horizonte: 2013.  
57f.: il.  
Orientador: Marcos Roberto de Sousa.  
Área de concentração: Saúde do Adulto.  
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Trombose. 2. Implante de Prótese de Valva Cardíaca. 3. Terapia Trombolítica. 4. Dissertações Acadêmicas. I. Sousa, Marcos Roberto de. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título

NLM : WG 540

## **Universidade Federal de Minas Gerais**

### **Reitor**

Prof. Clélio Campolina Diniz

### **Vice-Reitora**

Prof<sup>a</sup>. Rocksane de Carvalho Norton

### **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Ricardo Santiago Gomez

### **Pró-Reitor de Pesquisa**

Renato de Lima Santos

## **FACULDADE DE MEDICINA**

### **Diretor**

Prof. Francisco José Penna

### **Coordenador do Centro de Pós-Graduação**

Prof. Manoel Otávio Costa Rocha

### **Sub-coordenador do Centro de Pós-Graduação**

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADA À SAÚDE DO ADULTO**

### **Coordenadora do Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

### **Sub-coordenadora do Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto**

Valéria Maria Azeredo Passos

### **Membros do Colegiado do Curso**

Francisco Eduardo Costa Cardoso

Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Marcus Vinícius Melo de Andrade

Suely Meireles Rezende

Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Valéria Maria de Azeredo Passos

Andréa de Lima Bastos (Representante discente)

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Marcos Roberto de Sousa, pela ajuda contínua, interesse em ensinar e amor ao conhecimento. Ao coorientador Tom pelas críticas e correções sempre precisas e inteligentes. Ao orientador Fidel pela ideia do tema, e contribuições numerosas e relevantes ao longo deste caminho.

Aos demais professores que contribuíram para este trabalho, especialmente às bancas de Qualificação e Defesa.

À minha família, de modo muito especial à Andrea, pela estrutura necessária.

“De resto, dos animais mantidos no Nocturama só me ficou na lembrança que alguns deles tinham olhos admiravelmente grandes e aquele olhar fixo e inquisitivo encontrado em certos pintores e filósofos que, por meio da pura intuição e do pensamento puro, tentam penetrar a escuridão que nos cerca.”

W.G. Sebald, Austerlitz.

## Resumo da Dissertação

**Introdução:** A trombose de prótese valvar (TPV) é uma complicação que ameaça a vida de pacientes com prótese valvar cardíaca. O tratamento da doença na sua forma obstrutiva pode ser feito com trombólise (TR) ou cirurgia (CI), não estando definida qual a melhor conduta inicial.

**Método:** Realizamos revisão sistemática nas bases PubMed, ISI Web of Knowledge, HINARI, LILACS e EMBASE, selecionando artigos com pelo menos 10 pacientes, publicados até 22 de agosto de 2012. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada com a Newcastle-Ottawa Scale. As análises foram feitas com o programa Comprehensive Meta-Analysis Software. Os resultados foram avaliados pelo modelo de efeitos aleatórios para os desfechos: morte, acidente vascular encefálico (AVE), sangramento, embolia e taxa de sucesso. Foi avaliado viés de publicação e realizada análise de sensibilidade, heterogeneidade ( $I^2$ ), meta-regressão e de subgrupos.

**Resultados:** Foram incluídos 47 estudos (2055 pacientes). A mortalidade do grupo CI foi de 18,1% (14,7-22,0;  $I^2$  62%), enquanto a mortalidade do grupo TR foi de 6,9% (6,0-9,6;  $I^2$  0%) ( $p < 0,001$ ). Para os demais desfechos encontrou-se o seguinte resultado, respectivamente para CI e TR: eventos embólicos 4,1% (2,7-6,4) e 13,9% (11,6-16,7) ( $p < 0,001$ ); taxa de AVE 4,3% (2,7-6,6) e 6,3% (4,5-8,2) ( $p = 0,18$ ); taxa de sucesso terapêutico 81,9% (77,1-85,9) e 80,9% (75,6-85,3) ( $p = 0,76$ ); sangramento maior 4,6% (2,9-7,1) e 7,3% (5,5-9,6) ( $p = 0,08$ ); desfecho combinado morte ou AVE 18% (14,1-21,2) e 13,4% (11,0-16,1) ( $p = 0,02$ ). Subanálise de mortalidade em pacientes com TPV mitral manteve a menor mortalidade da TR em relação à CI (6,3% vs 20,5%), assim como em prótese do lado esquerdo (6,3% vs 17,8%). Análise conservadora comparando subgrupo de TR incluindo apenas estudos com mais de 40 pacientes com subgrupo de CI excluindo os artigos com mortalidade cirúrgica maior que 30% mostrou mortalidade de 13,8% (11,8-16,1) no grupo CI e 8,5% (6,5-11,0) no grupo TR ( $p < 0,001$ ). A avaliação de viés de publicação foi negativa para CI ( $p = 0,84$ ) e positiva para TR ( $p = 0,003$ ). Usando o método *Trim and Fill* para corrigir o viés de publicação, encontrou-se mortalidade para TR de 8,3% (6,7-10,4), valor ainda significativamente menor que o encontrado para cirurgia.

Conclusão: A mortalidade do tratamento de TPV é maior com CI que com o uso de TR, compensando o risco de AVE da TR. As diferentes subanálises realizadas tornam robusta a diferença de mortalidade encontrada nesta metanálise.



## Abstract

**Introduction:** Prosthetic valve thrombosis (TPV) is a serious complication that threatens the lives of patients with prosthetic heart valves. Thrombolysis (TH) or surgery (SU) can be used to treat obstructive TPV, best initial therapeutic option is unknown.

**Methods:** We conducted a systematic review in PubMed, Web of Knowledge, HINARI, LILACS and EMBASE, including papers indexed until August 22th, with at least 10 patients. The methodological quality of studies was assessed using the Newcastle-Ottawa Scale. All analysis were performed using Comprehensive Meta Analysis Software. The pooled results were compared by the random effects analysis for the outcomes: death, stroke, bleeding, embolic events and success rate. We evaluated publication bias and performed sensitivity analysis, heterogeneity ( $I^2$ ), meta-regression and subgroup analysis.

**Results:** Forty seven studies were included (2055 patients). Mortality for SU was 18.1% (14.7-22.0;  $I^2$  62%), while mortality for TH was 6.9% (6.0-9.6;  $I^2$  0%) ( $I^2$  0%) ( $p < 0.001$ ). We find the following results for other outcomes, for SU and TH respectively: embolic events 4.1% (2.7-6.4) and 13.9% (11.6-16.7) ( $p < 0.001$ ); stroke 4.3% (2.7-6.6) and 6.3% (4.5-8.2) ( $p = 0.18$ ); success rate 81.9% (77.1-85.9) and 80.9% (75.6-85.3) ( $p = 0.76$ ); bleeding 4.6% (2.9-7.1) e 7.3% (5.5-9.6) ( $p = 0.08$ ); death or stroke 18% (14.1-21.2) e 13.4% (11.0-16.1) ( $p = 0.02$ ). Subgroup analysis evaluating exclusively mitral valve and another subgroup analysis for left side valve thrombosis find similar results, with lower mortality for TH than CI: 6.3% vs 20.5% for mitral valve and 6.3% vs 17.8% for left side valve thrombosis. Conservative subgroup analysis comparing TH studies with more than 40 patients with SU studies without those four studies with mortality higher than 30% found mortality rate of 13.8% (11.8-16.1) for SU group and 8.5% (6.5-11.0) in TH group ( $p < 0.001$ ). Publication bias evaluation for SU studies was negative ( $p = 0.84$ ). It was positive for TH studies ( $p = 0.003$ ). Using Trim and Fill to fix publication bias, the death rate imputed for TH was 8.3% (6.7%, 10.4%), a value that is still lower than surgical results.

**Conclusion:** Mortality rates for surgery in patients with TPV is very high, counterbalancing stroke rates of thrombolysis treatment. Our subgroups analyses makes difference in mortality found in this meta-analysis robust

## Sumário

1 – CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	11
2 – OBJETIVOS .....	17
3 – METODOLOGIA .....	18
3.1 – REVISÃO SISTEMÁTICA .....	18
3.2 – EXTRAÇÃO DOS DADOS.....	19
3.3 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ARTIGOS .....	20
3.4 – ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	20
3.5 – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE E META-REGRESSÃO.....	21
3 – ARTIGO.....	23
4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
5- REFERÊNCIAS.....	49
7- ANEXOS .....	53
7.1 – RESULTADO DA REVISÃO SISTEMÁTICA POR BASE DE DADOS E MÉTODO DE BUSCA ...	53
7.2 – OUTRAS ANÁLISES.....	53
7.2.1 – Mortalidade no grupo trombolítico excluindo artigos com menos de 20 pacientes.....	53
7.2.2 - Metanálises Cumulativas.....	54
7.2.3 - One Study removed.....	56
7.2.4 – Outro conceito de Sucesso.....	58

## 1 – CONSIDERAÇÕES INICIAIS

As doenças valvares são responsáveis por 10-20% dos procedimentos cirúrgicos cardiovasculares nos EUA (1). Nos países em desenvolvimento, esse percentual é provavelmente mais elevado, pela alta prevalência de febre reumática. Enquanto em 2003, por exemplo, houve apenas 33.330 casos de febre reumática nos países desenvolvidos, foram registrados 136.971 casos na América Latina e 1.008.207 na África subsaariana. Nos países em desenvolvimento, a cardiopatia reumática é responsável por 12 a 65% de todas as internações por doença cardiovascular (2). No Brasil, em 2010, foram realizadas 11.370 cirurgias de troca valvar pelo SUS (3).

A trombose de prótese valvar é uma das complicações mais graves do pós-operatório de troca valvar, com incidência anual que varia de 0,5 a 6% (4) e alta mortalidade, que, em algumas séries, ultrapassa 30% (5). A doença é definida como a formação de qualquer trombo, na superfície ou próximo a uma prótese valvar que interfere no seu funcionamento ou obstrui parte do fluxo sanguíneo (1). A incidência dessa complicação é a mesma entre prótese biológica ou metálica, desde que o paciente esteja em uso de anticoagulação em nível adequado para o seu tipo de prótese (5). Por outro lado, a incidência é maior em prótese na posição mitral e quando o paciente não está com anticoagulação em níveis adequados. Nos pacientes com prótese mecânica que desenvolvem trombose de prótese, 70% estão com níveis de anticoagulação abaixo do recomendado (6).

A manifestação clínica da doença é variável, sendo encontrados desde pacientes assintomáticos até pacientes com dispneia em diferentes classes funcionais, com eventos embólicos, arritmia ou choque cardiogênico (7). Ao exame clínico, o sinal mais específico é o abafamento ou ausência do click protético, quando se trata de prótese metálica (8).

O diagnóstico é feito pelo ecocardiograma, sendo a via transesofágica mais sensível e específica que a transtorácica. O ecocardiograma transesofágico ajuda a diferenciar trombo de "mismatch" (desproporção do tamanho da prótese em relação ao paciente), "pannus" (crescimento de tecido fibrótico prejudicando o funcionamento da prótese) e vegetação, seus possíveis diagnósticos diferenciais (9). Entretanto, nem sempre é possível fazer essa diferenciação apenas pelo ecocardiograma, sendo necessário correlacionar a imagem com dados clínicos, como presença de sinais de infecção ou fatores de risco para trombose, como história de anticoagulação inadequada para o tipo de prótese (10). Não é rara também a

associação de doenças. Das obstruções de prótese valvar, cerca de 75% são por trombo puro, 10% por pannus puro e 12% pela associação das duas entidades (11). O cateterismo fica reservado para casos especiais, e para a avaliação de coronariopatia, quando indicada (1).

O ecocardiograma transesofágico propicia ainda a quantificação do tamanho do trombo, além da separação da trombose em dois tipos: obstrutiva (quando o trombo interfere significativamente com o fluxo sanguíneo, gerando alteração do funcionamento da prótese e aumento do gradiente transprotético) e não-obstrutiva (quando o fluxo sanguíneo permanece sem alteração através da prótese acometida) (7).

O tratamento da trombose de prótese pode ser feito com o uso de trombolíticos, por tratamento cirúrgico ou pelo uso de heparina (1, 10, 12, 13). Não há uma opção ideal comprovada, sendo este um assunto controverso.

A cirurgia cardíaca apresenta elevada mortalidade por ser feita frequentemente em caráter de urgência e por tratar-se de reoperação. A mortalidade cirúrgica varia com a classe funcional do paciente, podendo ultrapassar 30% em pacientes em classe funcional IV (14). Embora a mortalidade da cirurgia cardíaca de forma geral tenha diminuído significativamente ao longo dos anos, não há evidências de que isso tenha acontecido também para a cirurgia de tratamento de trombose de prótese valvar. Estudo, por exemplo, publicado em 2011, com pacientes operados entre os anos de 2001 e 2008 mostrou mortalidade de 16,7% (15).

A trombólise acarreta, por sua vez, risco de sangramento e embolização sistêmica. Três trombolíticos já foram testados para o tratamento dessa patologia: estreptoquinase, uroquinase e alteplase. Diferentes regimes de cada um dos trombolíticos foram descritos (Tabela 1), sem comprovação inequívoca de superioridade de um dos regimes sobre os demais (16). Há evidência, em um único estudo, de que a estreptoquinase apresente porcentagem de sucesso maior que a uroquinase (17). Outro estudo publicado sugere que baixas doses de alteplase apresente mesma taxa de sucesso, mas com menor risco de eventos adversos, do que doses maiores de alteplase ou estreptoquinase (16). Em caso de insucesso, o mesmo regime de trombolítico pode ser repetido.

Tabela 1 – Trombolíticos e regimes mais utilizados para tratamento de trombose de prótese.

<b>Trombolítico</b>	<b>Regime</b>
<b>Estreptoquinase</b>	250.000 UI em bolus e 100.000UI/h por até 72 horas 500.000 UI em 20 minutos e 1.500.000 UI em 10 horas 1.500.000 UI em 90 minutos
<b>Uroquinase</b>	4.400 UI/Kg em 30 minutos e 4.400 UI/Kg/h por 10 a 15 horas
<b>Alteplase</b>	15mg em bolus e 85mg em 90 minutos 10mg em bolus, 50mg na 1 <sup>a</sup> hora, 20mg na 2 <sup>a</sup> hora, 20mg na 3 <sup>a</sup> hora 50mg em 6 horas, sem bolus. Repetir por até 3vezes. 25mg em 6 horas, sem bolus. Repetir por até 6 vezes.

Um estudo realizado sobre trombólise para tratamento de trombose de prótese, com 220 episódios, encontrou taxa de sucesso terapêutico de 85,9%, com 2,8% de mortalidade, 9,5% de taxa de eventos embólicos e 9% de sangramento (incluindo 3,2% de AVC hemorrágico) (16). Outros estudos, entretanto, encontraram mortalidade significativamente maior, ultrapassando 10% (15, 18). Além das contraindicações gerais para trombólise, são consideradas contraindicações para uso de trombolítico em pacientes com trombose de prótese: trombo no átrio esquerdo, menos de quatro dias de pós-operatório da cirurgia de troca valvar, apresentação da doença com acidente vascular cerebral isquêmico com mais de 4 horas do início dos sintomas neurológicos (Tabela 2) (10).

Tabela 2 - Contraindicações para o uso de trombolítico – adaptado de Ozkan *et al.* 2013 (16).

<b>Contraindicações Absolutas</b>	<b>Contraindicações Relativas</b>	<b>Não-contraindicação</b>
Trombo atrial esquerdo	Úlcera péptica ativa	Trombo do apêndice atrial
AVE com menos de 3 semanas	PA > 180x110mmHg	AVE com menos de 4 horas
Hemorragia intracraniana	RNI entre 2 e 3	RNI < 2
Menos de 4 dia de pós-operatório	Parada cárdio-respiratória recente	Mais de 4 dias de pós-operatório
Trauma com menos de 4 semanas	Uso prévio de Estreptoquinase	Gravidez
RNI > 3 ou distúrbio congênito ou adquirido da coagulação	Hemorragia interna há menos de 4 semanas	
Tumor intracraniano	Endocardite infecciosa	
Hemorragia interna ativa	Retinopatia hemorrágica	
Dissecção de aorta	Pericardite	

Não há preditores de sucesso universalmente aceitos para o tratamento trombolítico. O mais utilizado pelas diretrizes é o tamanho do trombo, já que registro internacional mostrou que área do trombo com área maior que 8mm<sup>2</sup> está relacionada com aumento da taxa de falha e complicações da trombólise (19). Entretanto, outros estudos não conseguiram reproduzir essa associação (7, 16, 20).

O aumento isolado dos níveis de anticoagulação (geralmente com o uso de heparina e AAS) não é opção terapêutica para a trombose de prótese obstrutiva, pois, apesar de haver raros

relatos de caso com sucesso terapêutico (21), a taxa de falha para esse grupo de pacientes nos estudos de coorte foi de 100% (22, 23). Nos casos de trombose não-obstrutiva, por outro lado, o aumento da anticoagulação é uma medida inicial aceitável, podendo atingir até 60% de sucesso (10, 24).

Por todas as dificuldades já citadas associadas ao fato de não haver estudo randomizado que compare os tratamentos, não existe consenso nas diretrizes a respeito da abordagem inicial da doença (1, 10, 12, 13). Para a trombose do lado direito, menos comum pela baixa porcentagem de cirurgias de troca tricúspide ou pulmonar, as diretrizes apresentam relativa homogeneidade em recomendar a trombólise como terapêutica inicial, já que não há risco considerável de embolização sistêmica. Para a trombose valvar do lado esquerdo, muito mais frequente, as diretrizes apresentam recomendações contraditórias (Tabela 3). A diretriz da Sociedade Internacional de Valvas (Society for Heart Valve Disease), por exemplo, recomenda a trombólise como primeira opção para todos os pacientes, desde que não haja contraindicação ao trombolítico (10). No extremo oposto, a diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia (European Society of Cardiology) recomenda a cirurgia a todos os pacientes, exceto se não houver equipe cirúrgica disponível ou se o paciente apresentar contraindicação à cirurgia (12). Já a diretriz do Colégio Americano de Médicos Torácicos (American College of Chest Physicians) (13) e a diretriz do Colégio Americano de Cardiologistas e Associação Cardíaca Americana (American College of Cardiology/American Heart Association) (1) apresentam recomendações intermediárias, considerando, para a decisão, a classe funcional do doente ou o tamanho do trombo.

Tabela 3 – Principais recomendações das Diretrizes sobre Trombose de Prótese Valvar.

<b>Diretriz</b>	<b>Trombólise</b>	<b>Cirurgia</b>	<b>Intensificação da anticoagulação</b>
<b>Sociedade Internacional de Doenças Valvares Cardíacas</b>	Todos os pacientes	Pacientes com contraindicação para a trombólise	Pacientes com trombose obstrutiva trombo < 5mm
<b>Colégio Americano de Médicos Torácicos</b>	Pacientes com trombo do lado esquerdo < 8 mm ou pacientes com trombo do lado direito e CF III/IV	Pacientes com trombo do lado esquerdo > 8mm	Pacientes com trombose não-obstrutiva, desde que o trombo seja pequeno
<b>Colégio Americano de Cardiologistas e Associação Cardíaca Americana</b>	Pacientes com trombo pequeno do lado esquerdo e CF I/II; Pacientes com trombo do lado direito e trombo pequeno ou CF III/IV	Pacientes com trombo do lado esquerdo e CF III/IV ou trombo grande independente da CF	Pacientes em CF I/II e trombo pequeno
<b>Sociedade Europeia de Cardiologia</b>	Pacientes com trombo do lado esquerdo em estado crítico e com contraindicação à cirurgia ou cirurgia indisponível; Pacientes com trombo do lado direito	Primeira opção para pacientes com trombo do lado esquerdo em estado crítico; trombose não-obstrutiva com trombo grande (>10mm)	Pacientes com trombose não-obstrutiva e trombo < 10mm

Uma diretriz publicada em 1997 recomendava a trombólise apenas para pacientes muito graves (em CF III e IV), contraindicando seu uso em pacientes estáveis com o argumento de que, nestes pacientes, a mortalidade cirúrgica seria baixa e o risco de eventos embólicos da trombólise seria elevado (25). Entretanto, esses dados foram contestados por outros pesquisadores. Uma revisão sistemática sobre o uso de trombolítico, com 32 artigos e 904 pacientes, por exemplo, demonstrou elevado índice de sucesso terapêutico (78%) e índice de complicações relativamente baixo (embolia sistêmica 5%, embolia cerebral 4%, hemorragia intracraniana 1%) (26). Tal trabalho reforçou a discussão para a ampliação da indicação do

tratamento com trombólise para prótese do lado esquerdo, independente da classe funcional do paciente.

Por ser uma complicação grave de uma cirurgia frequente em nosso meio e por todas as incertezas que envolvem seu tratamento, com diferentes recomendações em diferentes diretrizes, é necessária a análise dos trabalhos científicos existentes para a definição das melhores condutas baseadas nas evidências disponíveis. Nosso objetivo é realizar revisão sistemática e metanálise dos estudos publicados comparando cirurgia com trombólise em pacientes com trombose de prótese obstrutiva.



## 2 – OBJETIVOS

Objetivo geral: comparar benefícios e riscos do tratamento cirúrgico com o tratamento trombolítico, através de revisão sistemática e metanálise, em pacientes com trombose de prótese valvar cardíaca.

Objetivos específicos:

- 1- realizar revisão sistemática dos estudos que compararam as duas terapias.
- 2- realizar revisão sistemática dos estudos que apresentaram resultados benéficos e eventos adversos da terapia trombolítica, mesmo que não tenham realizado comparação com cirurgia.
- 3- realizar revisão sistemática dos estudos que apresentaram resultados benéficos e eventos adversos da terapia cirúrgica, mesmo que não tenham realizado comparação com trombólise.
- 4- realizar metanálise dos estudos selecionados, comparando o tratamento cirúrgico e o tratamento com trombolítico para pacientes com trombose de prótese valvar.

### 3 – METODOLOGIA

Foi realizada revisão sistemática, de acordo com a diretriz PRISMA (27), Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group Version 5.1.0 e diretriz internacional específica para metanálise com estudos não-randomizados (28).

#### 3.1 – REVISÃO SISTEMÁTICA

Três métodos bibliográficos foram utilizados nesta revisão sistemática: busca em base de dados, busca manual das referências nos artigos de interesse e contato por e-mail com autores.

Cinco bases de dados diferentes foram pesquisadas: PubMed, Web of Knowledge, HINARI, LILACS e EMBASE. Optou-se por estender a busca a número maior de bases do que o usual porque sabíamos que, por trombose de prótese ser doença rara, a maioria dos artigos seriam com tamanho amostral pequeno e não-randomizados, publicados, muitas vezes, em revistas com menor fator de impacto. E, como a cirurgia de troca valvar é mais frequente em países em desenvolvimento, seria importante a inclusão de bases de dados que contemplassem América Latina e África.

Foram incluídos artigos indexados até 22 de agosto de 2012, observacionais ou comparativos, com pelo menos 10 pacientes com trombose de prótese valvar tratados com cirurgia ou 10 pacientes tratados com trombolítico, publicados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola. Os artigos deveriam ainda conter dados sobre os desfechos de interesse: morte, sangramento, taxa de sucesso do tratamento, eventos embólicos e AVE.

Na base PubMed, a revisão foi realizada por três revisores, com dois métodos de busca. Dois pesquisadores utilizaram a ferramenta “related articles”, que busca automaticamente artigos relacionados a um artigo de interesse. Foram verificados os primeiros 50 estudos apontados pela ferramenta “related articles” para cada artigo principal sobre o tema, em busca de novos artigos que contemplassem os critérios de inclusão desta metanálise. O terceiro revisor fez duas buscas independentes na base PubMed: a primeira unindo palavras textuais com descritores MeSH (*Medical Subject Headings*, vocabulário em língua inglesa usado para indexar artigos) e a segunda apenas com palavras textuais. As buscas foram as seguintes:

1ª Busca: ("Heart Valve Diseases"[MeSH Terms] OR "Heart Valve Prosthesis"[MeSH Terms] OR "Heart Valve Prosthesis Implantation"[MeSH Terms] OR

"Prosthesis Failure"[MeSH Terms]) AND (("valve"[all fields] AND Prosthesis[all fields] AND "thrombosis"[all fields]) OR ("Thrombosis"[MeSH Terms]))

Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Case Reports, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, English, Spanish, Portuguese, MEDLINE

2<sup>a</sup> Busca: (prosthetic or prosthesis) AND valve AND thrombosis AND treatment

Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Case Reports, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Multicenter Study, English, Spanish, Portuguese, MEDLINE

Nas bases Web of Knowledge, HINARI, LILACS e EMBASE, a busca foi realizada por dois pesquisadores independentes utilizando palavras textuais. Os artigos selecionados por resumo foram lidos na íntegra, e dúvidas foram resolvidas por consenso entre os orientadores deste trabalho.

### **3.2 – EXTRAÇÃO DOS DADOS**

Dois pesquisadores independentes realizaram a extração dos dados de cada estudo. As discrepâncias foram resolvidas por consenso entre os pesquisadores. Os dados extraídos foram: desenho do estudo e método; características clínicas e demográficas dos pacientes; número de eventos para cada desfecho de interesse.

O desfecho sucesso apresentava conceitos diferentes no grupo cirúrgico e trombolítico. Enquanto, no grupo cirúrgico, sucesso era apenas sobreviver à cirurgia, no grupo trombolítico, sucesso era o paciente ficar assintomático e o exame de controle (ecocardiograma ou fluoroscopia) normalizar-se. Alguns trabalhos dividiam o desfecho sucesso no grupo de pacientes trombolizados entre sucesso total e parcial. Era considerado sucesso parcial quando o paciente tornava-se assintomático, mas o exame complementar (geralmente ecocardiograma) não normalizava, embora apresentasse melhora. Para transformar o desfecho

“taxa de sucesso” em variável dicotômica, os pacientes classificados como sucesso parcial foram alocados no grupo falha quando necessitavam de cirurgia cardíaca após a trombólise, e no grupo sucesso quando evoluíam estáveis, sem a necessidade de cirurgia até a alta hospitalar. Foi realizada ainda um segundo conceito de sucesso, que incluiu no grupo sucesso apenas os casos de sucesso total, alocando todos os casos de sucesso parcial como falha. Esse segundo critério apresenta a desvantagem de ser mais rigoroso com o grupo trombólise do que com o grupo cirúrgico, já que, no último, os pacientes não eram submetidos a ecocardiograma de controle após a cirurgia, para verificar normalidade da prótese.

A taxa de morte foi extraída pela intenção de tratar: os pacientes trombolisados com insucesso que foram operados e faleceram eram considerados eventos de morte no grupo trombólise.

### **3.3 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ARTIGOS**

Os artigos tiveram sua qualidade metodológica avaliada pela Newcastle-Ottawa Scale (NOS) (29), escala específica para avaliar a metodologia de estudos não-randomizados (caso controle, coorte e série de casos). Essa escala está parcialmente validada e é recomendada pela Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group Version 5.1.0 e por outra diretriz internacional de metanálise de estudos não-randomizados (28, 30). A pontuação NOS é baseada em questionários específicos para estudos tipo caso-controle ou coorte. Baseia-se no processo de seleção (0-4 pontos), na comparabilidade dos grupos (0-2 pontos) e na identificação da exposição e dos desfechos (0-3 pontos). Embora a tarefa de buscar informações metodológicas detalhadas em artigos não-randomizados através deste tipo de escala possa ser frustrante pela ausência das informações ou falta de objetividade da escala, a coleta de informações factuais sobre fatores de confusão envolvidos em cada estudo ajuda a compreender a heterogeneidade entre os trabalhos (30).

### **3.4 – ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Utilizou-se o aplicativo Comprehensive Meta-Analysis Software v. 2.2.048 (CMA) para as análises estatísticas. Verificou-se a existência de viés de publicação através do gráfico de funil (funnel plot) e teste de Egger (31, 32). O viés de publicação é a tendência de os estudos com resultados positivos serem mais frequentemente publicados que estudos com resultados

negativos, especialmente em revistas de maior impacto e em língua inglesa (33). Ocorre habitualmente porque tanto o autor quanto o editor apresentam resistência em publicar estudos com resultados negativos (31). O gráfico de funil tem como premissa a hipótese de o tamanho da amostra ser o mais forte correlato do viés de publicação. Assim, deveria haver homogeneidade dos estudos tendo como referência central o resultado daqueles com maior número amostral. A simetria pode ser avaliada objetivamente por meio de métodos estatísticos, sendo o teste de Egger utilizado nesta metanálise. Uma assimetria com concentração de estudos no lado positivo (o lado de valores maiores para taxa de sucesso e menores para mortalidade) sugere viés de publicação, com menos estudos negativos publicados (33, 34).

Usou-se, para avaliação de heterogeneidade, a estatística Q de Cochran ( $Q = \sum w_i(\theta_i - \theta)^2$ ), onde  $w_i$  é o peso atribuído ao estudo na metanálise (por tamanho de amostra, por inversão ou tamanho da variância),  $\theta$  é o logaritmo da razão de chances média e  $\theta_i$  é o valor do logaritmo da razão de chances de cada estudo (33, 35). O valor de Q segue a distribuição do  $\chi^2$  sob a hipótese de que a razão de chances é a mesma para todos os estudos. A partir do valor Q foi obtida a estatística  $I^2$ , que é chamada de medida de Inconsistência, obtida pela fórmula:  $I^2 = [(Q-g)/Q] \times 100\%$  onde  $g$  é o número de graus de liberdade (número de estudos menos um). Essa estatística descreve a porcentagem de variabilidade do efeito que é devida à heterogeneidade e não a diferença amostral provocada pelo acaso. Quando  $I^2$  apresenta valores em torno de 25%, considera-se heterogeneidade leve, 50% heterogeneidade moderada e 75% heterogeneidade acentuada.

A análise estatística foi feita utilizando-se o modelo com efeitos aleatórios (*random effects model*), que incorpora a heterogeneidade e produz estimativas mais conservadoras (com intervalo de confiança mais amplo) do efeito global (33, 34). Os desfechos comparados foram: morte, AVE, sangramento, eventos embólicos e taxa de sucesso. A combinação de resultados foi comparada assumindo que a variância estudo-a-estudo ( $\tau^2$ ) era a mesma para cada subgrupo de tratamento (cirurgia ou trombólise). A diferença entre os subgrupos era considerada estatisticamente significativa quando  $p < 0,05$ .

### **3.5 – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE E META-REGRESSÃO**

Realizou-se análise de sensibilidade para avaliar a consistência dos resultados encontrados nesta metanálise. Para explorar as causas de heterogeneidade, foram realizadas meta-

regressão e análise de subgrupos (28, 36). Análise separada de subgrupo de estudos com um ou dois braços foi realizada para avaliar possível viés de seleção presente nos estudos que fizeram comparação direta entre os dois grupos (cirurgia e trombólise). Para avaliar o possível viés de publicação nos estudos de trombólise e a heterogeneidade nos estudos de cirurgia, realizou-se análise de sensibilidade excluindo os estudos com menos de 20 pacientes, outra excluindo estudos com menos de 40 pacientes e também excluindo os estudos de cirurgia com mortalidade desproporcionalmente elevada. O método "*trim and fill*" (aparar e preencher) foi usado para avaliar e corrigir o possível impacto do viés de publicação no resultado encontrado (37). Esse método refaz a análise estatística incluindo os resultados dos estudos teoricamente faltantes para tornar homogêneo o gráfico em funil.

### **3 – ARTIGO**

Thrombolytic therapy or surgery for valve prosthesis thrombosis: systematic review and meta-analysis.

Fábio Morato de Castilho<sup>1</sup>, Marcos Roberto de Sousa\*<sup>1</sup>, Andrea Laender Pessoa de Mendonça<sup>1</sup>, Antonio Luiz Pinho Ribeiro<sup>1</sup>, and Fidel Manuel Cáceres-Lóriga<sup>2</sup>.

All authors takes responsibility for all aspects of the reliability and freedom from bias of the data presented and their discussed interpretation. First and 2nd authors contributed equally to this work.

1 - Post-graduation Program in Adult Health Sciences and Cardiology Service, Internal Medicine Department, School of Medicine, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

2- Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCC), La Habana, Cuba.

All authors declare they don't have potential conflicts of interest, including related consultancies, share holdings and funding grants.

Keywords: Heart Valve Prosthesis; Thrombosis; Thrombolytic Therapy; Cardiac Surgical Procedures; Meta-analysis.

**Abstract:**

**Background:** Prosthetic heart valve thrombosis (PVT) is a life-threatening condition which has not been evaluated by randomized trials. There is controversy among authors and guidelines about the first option of treatment with thrombolytic therapy (TH) or surgery (SU).

**Methods:** Comprehensive systematic review by independent researchers in PubMed, Web of Knowledge, HINARI, LILACS and EMBASE; including papers indexed until August 22th 2012 with at least 10 patients, evaluating one or both treatment options. Outcomes of interest were death, stroke, bleeding, embolic events and success. Study quality was assessed by Newcastle-Ottawa Scale. Comprehensive Meta Analysis Software was used to pool study results, for publication bias analysis and for meta-regression.

**Results:** Forty seven studies were included (2055 patients). No randomized study was found, all of them had an observational design. Study quality varied from 4 to 6 stars in Newcastle-Ottawa Scale. Mortality for SU was 18.1% (95%CI 14.7-22.0%) ( $I^2$  63%), while mortality for TH was 6.9% (95%CI 6.0-9.6%) ( $I^2$  0%), ( $p < 0.001$ ). Meta-regression suggests influence of NYHA functional class IV on surgical mortality. Other results (95%CI) related to SU and TH, respectively, were: embolic events 4.1%(2.7-6.4) and 13.9%(11.6-16.7) ( $p < 0.001$ ); stroke 4.3%(4.5-8.2%) and 6.3%(2.7-6.6%) ( $p = 0.18$ ); success rate 81.9%(77.1-85.9) and 80.9%(75.6-85.3) ( $p = 0.76$ ); bleeding 4.6%(2.9-7.1) and 7.3%(5.5-9.6) ( $p = 0.08$ ); death or stroke 18.0%(14.1-21.2) and 13.4%(11.0-16.1) ( $p = 0.02$ ).

**Conclusion:** Considering stroke and death as harder endpoints than transient ischemic event or peripheral embolic event, then TH seems to be a reasonable first option, especially in patients in NYHA class IV. Randomized studies are necessary to confirm these findings.



## **Introduction:**

Prosthetic heart valve thrombosis (PVT) is a life-threatening condition. It is defined as thrombus formation on surface or close to valve prosthesis causing malfunctioning or obstruction [1]. Patients may be asymptomatic or may present acute dyspnea, or embolic events, or cardiogenic shock [2]. Since the first report by Luluaga et al. in 1971 [3] describing the effective implementation of thrombolytic therapy in a thrombosed prosthetic valve in tricuspid position, a lengthy and diverse debate about the role of this therapeutic option for PVT persists currently [4]. Surgical mortality seems to be high, especially in NYHA class IV patients, although its rate is not well established [5]. On the other hand, thrombolytic therapy seems to have high rate of embolic events [6].

As far as we know, there is no randomized trial comparing thrombolytic therapy or surgery for PVT treatment. Scarce evidence supports different guidelines recommendations [1, 7-9]. The International Society of Heart Valve Diseases guidelines [7] recommend thrombolytic therapy as the first option for left side PVT, while the Chest Physicians American College guidelines [8] recommend thrombolytic therapy for all cases with thrombus of less than 8 mm. ACC/AHA guidelines [1] recommend thrombolytic therapy only for small thrombus in patients with NYHA functional class I or II and ESC/EACTS guidelines [9] recommend thrombolytic therapy only in services without available surgery or in patients in severe conditions to be submitted to surgery. In light of these differences, a systematic evaluation of the available evidence is desired and necessary in order to quantify benefits and adverse events of each treatment option. The objective of this work is to perform a systematic review and meta-analysis of studies evaluating benefits and risks related to thrombolytic treatment or surgery for mechanical valve prosthesis thrombosis, considering the following outcomes of interest: death, bleeding, embolic events and stroke, treatment success.

## **Methods:**

According to PRISMA statement [10] for systematic reviews, and according to specific guidelines for nonrandomized studies [11], three bibliographic methods were used to identify potential abstracts or investigations: remote search in electronic databases; bibliographic citations from hand search of texts evaluated; email contact with authors. Databases searched were PubMed, Web of Knowledge, HINARI, LILACS and EMBASE including papers indexed until August 22th, 2012. Four reviewers participated in the search and selection of studies. We obtained additional articles by citation tracking of review articles and original articles. The selected articles were read in full to confirm eligibility and doubts or disagreements were solved by discussion. Inclusion criteria was clearly defined before the beginning of search. We included studies with more than 10 patients evaluating treatment of valve prosthesis thrombosis with thrombolytic therapy or surgery, reporting extractable data for outcomes of interest: death, bleeding, treatment success, embolic events and stroke. Publication languages could be English, Portuguese or Spanish. The following textual or MeSH terms were used: Heart Valve Diseases; Heart Valve Prosthesis; Heart Valve Prosthesis Implantation; Prosthesis Failure; valve; Prosthesis; thrombosis; prosthetic; treatment.

Two researchers independently checked the extraction of primary data from every study. Discrepancies were solved by consensus after discussion. The following information was extracted: study design and methodological data; demographic and clinical characteristics of patients; number of events for each outcome of interest. Since the outcome "success" was classified in three categories ("total" or "partial" or "failure") in some papers assessing thrombolytic therapy, we redefined this outcome as dichotomic result. Partial success was allocated to "failure of therapy" when patients submitted to thrombolytic therapy subsequently needed surgery for valve dysfunction. On the other hand, patients discharged in good condition after a partial success, without another intervention, were considered as having "success". Another definition was used to compare results, allocating all partial success as "failure of therapy", what means that patients with valve dysfunction after thrombolysis were considered as failure even when the patient was well. The bias of this definition is that surgical group was not evaluated for partial prosthesis dysfunction.

Death rate was extracted on the basis of the intention-to-treat principle: patients submitted to thrombolytic therapy that died during or after a surgery indicated for failure of thrombolytic therapy were counted as death from thrombolytic therapy.

The Newcastle-Ottawa Scale [12], was used to assess the quality of nonrandomized studies. Using this 'star system' each included study was judged on three broad perspectives: the selection of the study groups; the comparability of the groups; and the ascertainment of outcome of interest, as recommended by the Cochrane Non-Randomized Studies Methods Working Group Version 5.1.0 [updated March 2011] [11, 13].

### Statistical Methods:

All analyses were performed by using Comprehensive Meta Analysis Software v. 2.2.048 (CMA). Publication bias was evaluated through "Trim and fill" and Egger's test [14, 15]. Heterogeneity was explored through  $I^2$  [16]. In the absence of randomized controlled trials, and considering the risk of bias in two groups direct comparison of non similar arms in retrospective cohorts, CMA software was used to estimate pooled outcome proportions in one group at one time-point, by random effects model. Differently from two group direct comparisons meta-analysis, one group meta-analysis pools all study results separating them in two subgroups of treatment strategies: studies evaluating surgery and those evaluating thrombolytic therapy. Each subgroup pooled results were compared by random effects analysis assuming the study-to-study variance (tau-squared) to be the same for both subgroups. These values are computed within subgroups and the difference between them was considered statistically significant if  $p < 0.05$ . Exploration of heterogeneity sources was performed by sensitivity analysis and by meta-regression (unrestricted maximum likelihood) [11, 17]. A separate subgroup analysis of studies with one or two arms was done to evaluate the influence of selection bias in the eight two arms studies presented as direct comparison. In order to evaluate the possible impact of publication bias in thrombolytic therapy studies and of the heterogeneity of surgery studies, we also did sensitivity analysis by exclusion of studies with less than 20 patients, less than 40 patients and also by excluding the four outlier studies of surgery with highest mortality. Another subgroup analysis to evaluate selection bias was done: 28 studies reporting the option of the study center, 15 evaluating thrombolysis and 13 evaluating surgery. In these studies, there were clear statements that the treatment chosen was

the option of the service. The "trim and fill" [18] method was also used to evaluate the impact of publication bias in thrombolytic therapy studies, since the data were homogeneous for the outcome "death" [19].

## **Results:**

Inclusion flow of studies is shown in Figure 1. Forty seven studies were included (n=2055) [2, 5, 20-64] (see Table 1). There were 27 studies or study arms evaluating cohorts of patients submitted to surgery, mean age 46.7 years, 36.2% were male. There were 25 studies or study arms evaluating cohorts of patients submitted to thrombolytic therapy, mean age 46.6 years, 34.4% were male. Study quality analysis by Newcastle-Ottawa Scale showed that, in general, studies were representative of the population in question, varying from 4 to 6 stars (mean 5.5). Quality in stars did not affect results in subgroup analysis for death or success rates. From a methodological point of view, the selection of patients for the direct comparison originally made in eight studies was considered the most important risk of bias [22, 23, 30, 31, 35, 40, 50, 52]. In general, thrombolytic therapy was chosen for patients without clinical condition for surgery or presenting NYHA class IV or circulatory shock and surgery was chosen for stable patients, at the discretion of treating physician. In three of these eight studies, only one treatment arm was included because of sample size less than 10 patients or duplicated data of patients in other papers. The other studies were cohorts of patients treated by surgery or by thrombolytic therapy, without direct comparisons. These "one treatment strategy" cohorts, in general, represent the treatment choice of each center: all patients treated the same way as first option.

Figure 1: Inclusion flow of studies:

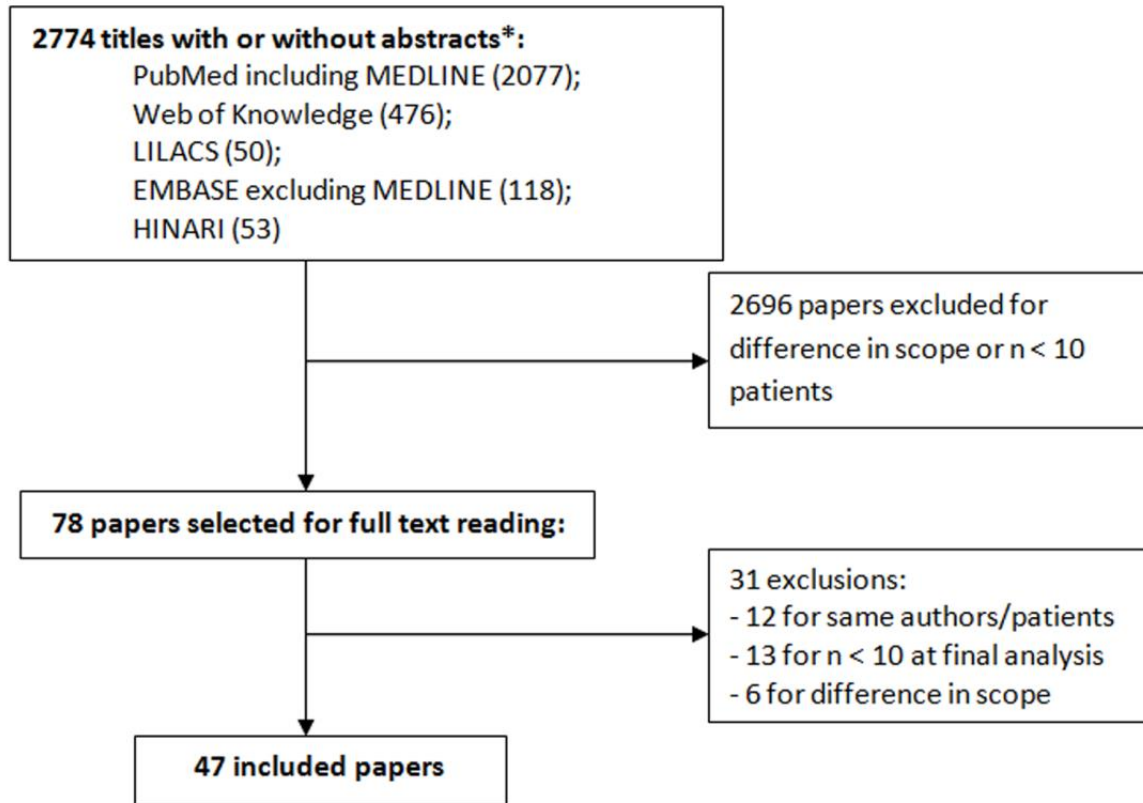


Table 1: Characteristics of included studies:

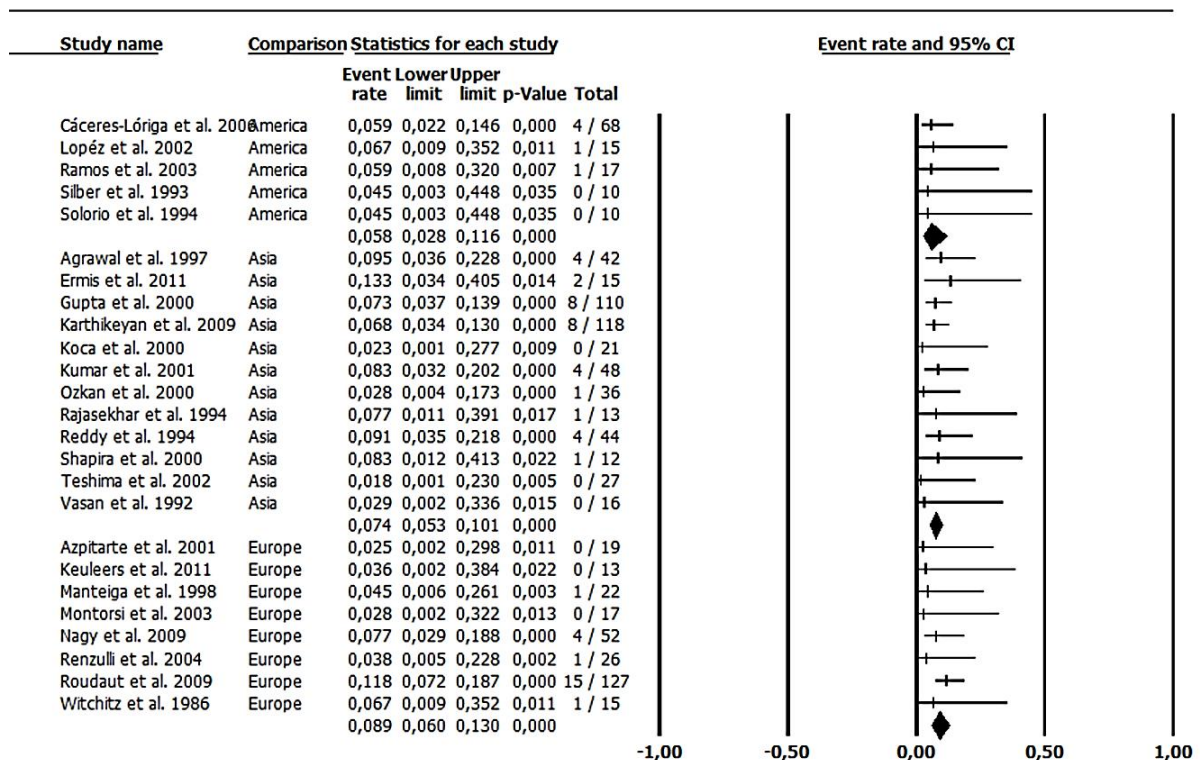
Study (1st author/year)	Cohort type	Country	Enrollment period	Surgery Sample Size	Thrombolysis Sample Size	Age (Mean)	Female (%)	NOS* (stars)
Agrawal 1997	Retrospective	India	1987 to 1997	0	42	?	57	6
Ahn 2008	Retrospective	Korea	1981 to 2006	20	0	42	70	6
Aoyagi 1996	Retrospective	Japan	1980 to 1995	10	10	43	75	6
Azpíarte 2001	Retrospective	Spain	1991 to 1998	15	19	?	?	6
Balram 1984	Retrospective	India	1975 to 1982	12	0	33	30	5
Buttard 1997	Retrospective	France	1985 to 1993	21	0	?	58	6
Cáceres-Lóriga 2006	Prospective	Cuba	1997 to 2004	0	68	40	78	6
Careaga-Reyna 1997	Retrospective	Mexico	1995 to 1996	19	0	?	?	4
Copans 1980	Retrospective	South Africa	1973 to 1978	11	0	76	77	6
Deviri 1991	Retrospective	South Africa	1980 to 1989	106	0	?	68	5
Dürleman 2004	Prospective	Canada	1981 to 2001	32	0	?	?	5
Ermis 2011	Retrospective	Turkey	2001 to 2008	18	15	52	61	6
Gupta 2000	Retrospective	India	1990 to 1999	0	110	35	53	6
Karthikeyan 2009	Prospective	India	2004 to 2007	0	118	33	73	6
Katircioglu 1999	Retrospective	Turkey	1986 to 1996	60	0	38	50	5
Keuleers 2011	Retrospective	Belgium	1988 to 2008	18	13	59	?	6
Koca 2000	Retrospective	Turkey	1995 to 1998	0	21	48	67	6
Kontos 1989	Retrospective	USA	1969 to 1988	27	0	50	30	6
Kumar 2001	Prospective	India	1994 to 2000	0	48	34	66	6
Lafci 2006	Retrospective	Turkey	1995 to 2005	18	0	40	67	5
Lengyel 2001	Retrospective	Hungary	1993 to 2000	14	43	54	65	6
Lopéz 2002	Prospective	Cuba	1997 to 1999	0	15	37	73	6
Manteiga 1998	Retrospective	Spain	1984 to 1997	0	22	49	21	6
Martinell 1991	Retrospective	Spain	1970 to 1985	62	0	?	?	5
Montorsi 2003	Prospective	Italy	?	0	17	60	76	5
Nagy 2009	Retrospective	Hungria	1993 to 2006	0	62	56	69	5
Ozkan 2000	Retrospective	USA	1993 to 1997	0	36	39	58	6
Ozkokeli 2005	Retrospective	Turkey	1997 to 2003	30	0	41	60	6
Pavie 1984	Retrospective	France	1978 to 1983	34	0	48	50	5
Rajasekhar 1994	Retrospective	India	1992 to 1993	0	13	33	84	5
Ramos 2003	Prospective	Brazil	1993 to 2002	0	17	41	71	6
Reddy 1994	Retrospective	India	1990 to 1993	0	44	32	48	6
Renzulli 2004	Retrospective	India	1979 to 2002	213	26	?	?	5
Rizzoli 1999	Retrospective	Italy	1970 to 1997	27	0	?	?	4
Roudaut 2009	Retrospective	France	1978 to 2001	136	127	58	64	6
Ryder 1984	Retrospective	Scotland	1971 to 1982	12	0	?	?	5
Sánchez 1999	Retrospective	Mexico	1986 to 1997	114	0	?	22	6
Shapira 2000	Retrospective	Israel	1996 to 1999	0	12	59	58	6
Silber 1993	Retrospective	USA	1978 to 1991	0	10	74	80	5
Sivasubramanian 1996	Retrospective	India	1993 to 1995	10	0	32	50	4
Solorio 1994	Prospective	Mexico	1993	0	10	43	90	5
Taljaard 2003	Retrospective	South Africa	1991 to 2001	20	0	?	?	5
Teshima 2002	Retrospective	Japan	1998 to 2001	0	27	?	68	5
Toker 2006	Retrospective	Turkey	1994 to 2005	63	0	40	67	6
Tsai 1993	Retrospective	China	1982 to 1990	10	0	52	90	6
Vasan 1992	Retrospective	India	1990 to 1991	0	16	41	?	6
Witchitz 1986	Retrospective	France	?	0	15	?	?	6

## Mortality:

Figures 2 and 3 show mortality results related to thrombolytic therapy and surgery, respectively, separately by continent. There was statistically significant difference in mortality between surgery and thrombolytic therapy ( $p < 0.001$ ).

There were 25 studies reporting 923 episodes of PVT treated by thrombolytic therapy. Pooled death rate was 6.9% (95%CI 6.0-9.6%),  $I^2$  0% (Figure 2). It was possible to make subgroup comparisons by continent ( $p = 0.54$ ) and univariate meta-regression by age ( $p = 0.52$ ), sex ( $p = 0.45$  for male proportion), publication year ( $p = 0.33$ ) and NYHA class IV proportion ( $p = 0.68$ ).

Figure 2: Pooled mortality for treatment with thrombolytic therapy:



In the 27 studies including 1132 surgeries for PVT, pooled death rate was 18.1% (95%CI 14.7-22.0%),  $I^2$  62%. Pooled death rate separated by continent, although not statistically different as point estimate, showed homogenous data in America (4 studies 11.3% 95%CI 5.5-21.9%  $I^2=0\%$ ) and in Asia (10 studies 14.3% 95%CI 8.6-22.8%  $I^2=0\%$ ); and highly heterogeneous data in Africa (3 studies 23.1% 95%CI 10.5-43.4%  $I^2=89\%$ ) and Europe (10 studies 22.5% 95%CI 15.4-31.7%  $I^2=77\%$ ), without significant difference among continents ( $p=0.21$ ) (Figure 3). It was possible to make univariate meta-regression by age ( $p=0.35$ ), sex ( $p=0.18$  for male proportion), publication year ( $p=0.45$ ) and NYHA class IV proportion. As shown in Figure 4, there is a trend for increasing NYHA class proportion directly with surgical mortality.

Figure 3: Pooled mortality for treatment with surgery:

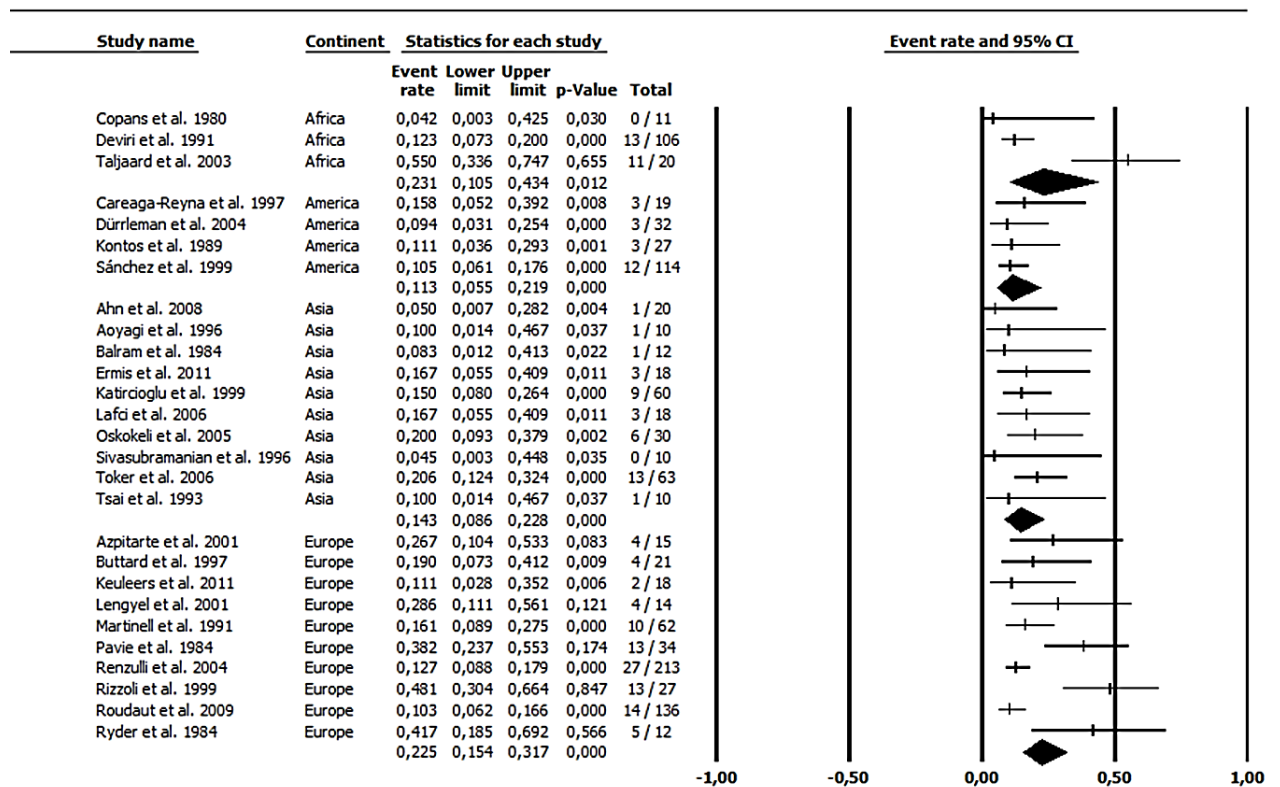
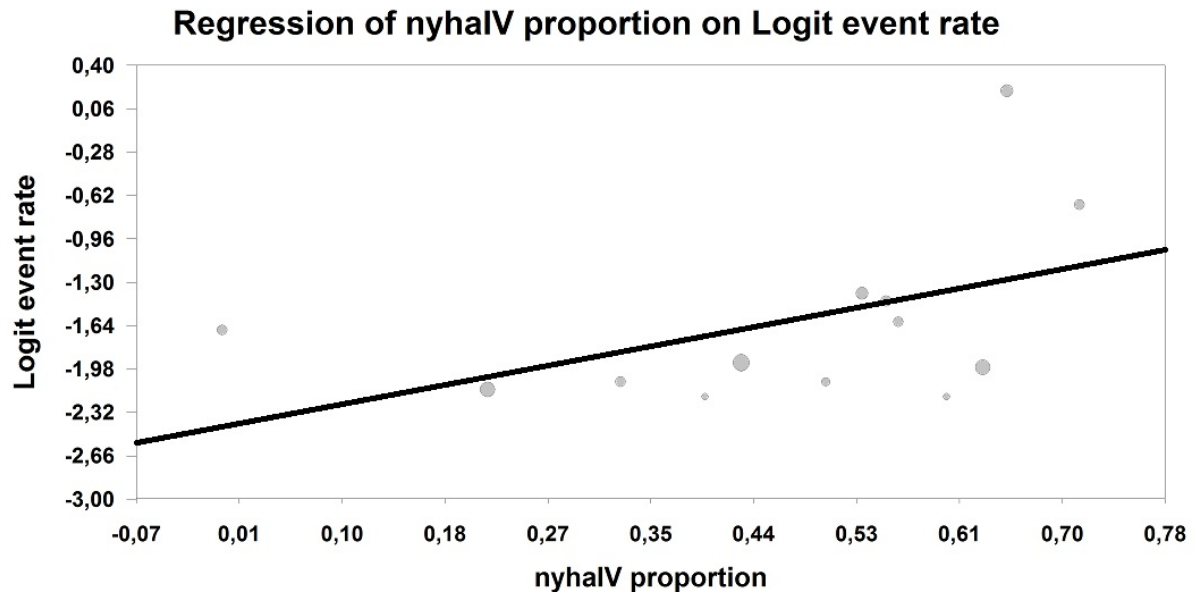




Figure 4: Meta-regression of death rate (logit) by proportion of patients in NYHA class IV:



Only 13 studies had information on NYHA class IV proportion,  $p=0.06$ . When we excluded only one study with incongruent data,  $p=0.02$ . This association cannot be stated as a cause-effect, it is only a hypothesis generator.

Subgroup analysis exclusively in mitral valve thrombosis showed mortality similar to the general analysis: 6.3% (4.1-9.7%) related to thrombolytic therapy ( $n=325$  in 14 studies) and 20.5% (14.9-27.7%) related to surgery ( $n=196$  in 11 studies) ( $p<0.001$ ). Another subgroup analysis for left side valve thrombosis had also similar results: 6.3% (4.2-9.4%) related to thrombolytic therapy ( $n=370$  in 14 studies) and 17.8% (14.1-22.4%) related to surgery ( $n=364$  in 12 studies) ( $p<0.001$ ). The small number of reported tricuspid valve thrombosis ( $n=24$  for thrombolytic therapy and  $n=9$  for surgery) hampered an analysis for right side thrombosis. An interesting sensitivity analysis without publication bias or heterogeneity is the mortality related to thrombolytic therapy (8.5%; 95%CI 6.5-11.0%) in studies with more than 40 patients compared to the mortality related to surgery (13.8%; 95%CI 11.8-16.1%) ( $p<0.001$ ) excluding four outlier studies with mortality higher than 30%. By using two meta-analysis techniques, "one-study-removed" in the search for heterogeneity sources and "cumulative meta-analysis" (in inverted order of sample size) in the search for publication bias, both searches were negative. A separate subgroup analysis showed that surgical mortality in the eight two-arms studies (12.6%; 95%CI 9.9-16%) was lower than mortality in the 19 one-treatment strategy studies (20.0%; 95%CI 15.6-25.2%) ( $p=0.0015$ ). Mortality related to thrombolytic therapy was higher (10.8%; 95%CI 7.3-15.7%) in the eight two-arms studies than in the 20 studies assessing one treatment strategy (6.4; 95%CI 4.5-9.2%) ( $p=0.04$ ). This could be explained by selection bias, since in these direct comparisons treatment was chosen at the discretion of the treating physician. In order to evaluate this possibility, we did

another subgroup analysis of 15 studies evaluating thrombolysis and 13 studies evaluating surgery. In these studies, there were clear statements that the treatment chosen was the option of the service. Mortality was 6.0% (3.8-9.5%) in the subgroup of studies of thrombolytic therapy and 19.4% (14.2-25.9%) in the subgroup of studies of surgical therapy.

We tried to evaluate the impact of prospective or retrospective nature of the studies on results. In the case of surgical treatment, there was only one prospective study. In the case of thrombolytic treatment, there were seven prospective studies and 18 retrospective studies. Analysis by subgroup have not shown difference in mortality, respectively: 6.6%(4.2-10,1%) and 8.1% (6.1-10.6%)  $p=0,43$ .

Publication bias evaluation in the surgical treatment study subgroup was negative (Egger's test  $p=0.84$ ). It was positive in thrombolytic therapy study subgroup (Egger's test  $p=0.003$ ). Under the random effects model, the point estimate and 95% confidence interval for the combined studies was 7.6% (95%CI 6.0%- 9.6%). Using Trim and Fill the imputed point estimate was 8.3% (95%CI 6.7-10.4%), a value that is still lower than surgical mortality.

### Stroke:

In patients treated by thrombolytic therapy, 23 studies reported stroke rate separately from other embolic events. Pooled stroke rate in these studies was 6.1% (95% CI 4.5-8.2%),  $I^2=0\%$ . Pooled stroke rate in 18 surgery studies ( $n=675$ ) reporting this outcome was 4.3% (95%CI 2.7-6.6%),  $p$  for the difference was 0.18.

### Other adverse events (Table 2):

A composite outcome defined as "embolic event" was the sum of peripheral arterial embolism and transient cerebral ischemic and stroke events. Other composite outcomes defined as "death or stroke event" and "death or embolic event or intracranial bleeding" rate was analyzed. Along with success, infection and bleeding rates, those composite outcome rates are shown in Table 2. Two patients submitted to surgery required pacemaker implantation as a complication. No patient had transient ischemic event in 16 surgical treatment studies reporting this outcome. On the other hand, 22 (2.9%) patients had transient ischemic event related to thrombolytic therapy in 23 studies reporting this outcome.

Table 2: Success and complication rate for surgery or thrombolytic therapy:

Treatment	Outcome	n of studies	Pooled rate (95% CI)	I <sup>2</sup>	p for difference
Surgery	Mortality	27	18.1% (14.7-22.0%)	62%	<0.001
Thrombolytic therapy	Mortality	25	6.9% (6.0-9.6)	0%	
Surgery	Success rate*	27	81.9% (77.1-85.9)	63%	0.76
Thrombolytic therapy	Success rate*	25	80.9% (75.6-85.3)	62%	
Surgery	Success rate**	27	81.9% (77.1-85.9)	63%	0.04
Thrombolytic therapy	Success rate**	25	74.7% (69.1-79.7)	56%	
Surgery	Sepsis/mediastinitis	16	5.1% (3.1-8.3)	0%	0.01
Thrombolytic therapy	Sepsis/mediastinitis	25	0% (0-3.1)	0%	
Surgery	Bleeding	17	4.6% (2.9-7.1)	0%	0.08
Thrombolytic therapy	Bleeding	22	7.3% (5.5-9.6)	3%	
Surgery	Intracranial bleeding (IB)	16	2.1% (1.0-4.1)	0%	0.26
Thrombolytic therapy	Intracranial bleeding (IB)	25	3.3% (2.3-4.7)	0%	
Surgery	Embolic event	18	4.1% (2.7-6.4)	0%	<0.01
Thrombolytic therapy	Embolic event	24	13.9% (11.6-16.7)	5%	
Surgery	Death + Stroke	18	18.0% (14.1-21.2)	48%	0.02
Thrombolytic therapy	Death + Stroke	23	13.4% (11.0-16.1)	0%	
Surgery	Death + Stroke + IB	18	18.9% (15.0-23.6)	48%	0.02
Thrombolytic therapy	Death + Stroke + IB	19	12.5% (9.4-16.3)	0%	
Surgery	Death + Embolic IB	18	19.1% (15.0-24.1)	46%	0.84
Thrombolytic therapy	Death + Embolic IB	23	18.5 (15.9-22.8)	25%	

\* success rate defined as total or partial success not requiring surgery after thrombolysis and failure defined as failure or partial success requiring surgery after thrombolysis.

\*\*success rate defined as total success and failure defined as failure or partial success requiring or not requiring surgery after thrombolysis. The bias of this definition is that surgical group was not evaluated for partial prosthesis dysfunction.

## Discussion:

Our main finding is the high surgical mortality. Among 27 studies, this rate is 10% or more in almost all of them, with only few exceptions (see Figure 3). The statistically significant difference in mortality between thrombolytic therapy and surgery is a robust finding, even after evaluation by sensitivity analysis. In the most conservative analysis, the absolute difference in mortality is at least 5%, but it can reach 11% in crude analysis, favoring thrombolytic therapy.

The success rate (80.9%), bleeding rate (7.3%) and embolic event rate (13.6%) related to thrombolytic therapy found in this work is similar to that found in a previous systematic review, respectively: 76%, 5% e 14% [65]. There was no difference in success rate between the two strategies in the main analysis. When we redefined success including partial prosthesis dysfunction after thrombolysis as failure, the difference was significant in favor of surgery. On the other hand, this analysis has a verification bias since this specific situation was not evaluated in surgical patients. The problem is almost all studies did not evaluate the new prosthesis echocardiographically in surgical therapy patients and almost all did this in patients submitted to thrombolytic therapy. It is fair to say that patients submitted to surgery could have small thrombosis which could have not been seen. Two studies confirm this could have happened in more than 9% of patients [66, 67]. So, we believe the best decision is to consider success including cases of partial valve dysfunction after thrombolysis when the patient was well.

We found an embolic event rate higher in patients treated by thrombolytic therapy compared to those treated by surgery. On the other hand, stroke rate, a hard outcome, was not different between treatment options. There is a tendency for higher bleeding rate in patients treated by thrombolytic therapy than in patients treated by surgery.

Recently, a meta-analysis addressing the same issue was published [68]. The authors chose to perform direct comparison of results presented by seven primary non randomized studies. We found eight studies performing direct comparisons including those seven, but our choice was to include all cohorts available with more than 10 patients, regardless of study design. We believe that selection bias risk involved in direct comparison using these observational studies is very high. Some studies accumulated data of all patients treated at study centers, over long periods of time ranging from 8 to 24 years. In 1997, there was a consensus [69] indicating

that fibrinolysis of left sided PHV is generally accepted for critically ill patients in NYHA functional class III or IV in whom surgical intervention carries a high risk or in patients with contraindications to surgery. For example, in one of the longest retrospective cohorts [52] authors reported that "the choice of therapy was made by treating physicians based on clinical judgment". In another example, there is an explicit statement of authors that thrombolytic therapy strategy was reserved exclusively for patients in severe clinical condition [30]. In these cohorts used to make direct comparisons, treatment was chosen at the discretion of treating physician, guided by local practices that varied in time. On the other hand, in our work, it was possible to evaluate selection bias in the majority of papers. In the case of surgical treatment papers, thirteen [24, 25, 27-29, 34, 39, 43, 46, 53, 56, 58, 62] out of 19 papers the authors clearly stated that this one was the first option of treatment. In the case of thrombolytic treatment, fifteen [20, 26, 32, 36, 38, 41, 42, 44, 45, 47, 54, 55, 57, 59, 63] out of 20 clearly stated that this one was the first option of treatment. The result of this subgroup comparison confirm the main finding. In the case of the 8 papers directly comparing treatments, 4 did not present a statement about option. In two [30, 50], surgical treatment was the first option. In two [23, 40], thrombolytic therapy was the first option. There could be circumstances where a very sick patient could be considered too sick to undergo surgery in one institution and too sick to have thrombolysis in another, balancing sources of selection bias.

Accordingly, since therapy was not randomly chosen but selected based on clinical judgment, patients selected for fibrinolysis were probably at high mortality risk. In the mentioned meta-analysis [68], although not significantly, mortality was higher in surgical group than in fibrinolysis group (13.5 vs. 9%, OR 1.95, 95% CI 0.63–5.98,  $p=0.244$ ). It is a plausible hypothesis that, by eliminating selection bias, the mortality could be low in fibrinolysis group and high in surgical group. To evaluate our theory about selection bias, we did a separate subgroup analysis. Surgical mortality in the eight two-arms studies (12.6%; 95%CI 9.9-16%) was lower than the mortality in the 19 one-treatment strategy studies (20.0%; 95%CI 15.6-25.2%) ( $p=0.0015$ ). Mortality related to thrombolytic therapy was higher (10.8%; 95%CI 7.3-15.7%) in the eight two-arms studies than in the 20 one-treatment strategy studies (6.4; 95%CI 4.5-9.2%) ( $p=0.04$ ). In general, these one-treatment strategy studies represent the treatment option of a health service, to surgery or to thrombolytic therapy, in all patients, independently of clinical spectrum. Although they could theoretically have other kinds of

bias, common to non-randomized studies, those bias probably point to the same direction, allowing outcome rate comparison between the two subgroups.

We believe the population of patients with prosthetic valve thrombosis is heterogeneous in relation to age, probably including older patients in high income countries than in low income countries. Rheumatic fever is more prevalent in low income countries from Asia, Africa and Latin America. Meta-regression did not find association of death with age among studies either of thrombolytic or surgical therapy.

Some studies reported high surgical mortality related to NYHA functional class IV [5] as suggested by our meta-regression. NYHA class IV was not associated with mortality related to thrombolytic therapy in meta-regression. Although this can be an association of questionable cause-effect relationship, it could be an option to prefer thrombolytic therapy in these patients in severe condition.

Other theoretical factors that could cause differences in results of treatment, specially thrombolytic therapy, are the type of valve and valve sites. Our results apply to left side prosthesis in general. There was a small number of studies separating valve site. These specific results were presented and confirmed global findings. There was only four biological prosthesis (three treated by thrombolytic therapy and one treated by surgery). There was only 38 cases of cage-ball valve in the surgical group without information on mortality. There was only nine right sided valves in the surgical group and 24 in the thrombolytic therapy group of studies. It was possible to separate type of valve implanted in small subgroups of studies without difference in monoleaflet versus double-leaflet valves (data not presented). Although we could not separate data by prosthesis type, we have done a meta-regression of surgical mortality ( $p=0.45$ ) or thrombolytic therapy mortality ( $p=0.33$ ) by publication year. It is expected that newer prosthesis could be used in recent papers.

A retrospective international registry including 107 patients with prosthetic valve thrombosis found an association between thrombus area  $0.8 > \text{cm}^2$  and thrombolytic therapy failure or adverse events [70]. Based on this study, most guidelines include thrombus size as an criterion to choice the treatment for PVT [1, 7-9]. This paper was not included in our meta-analysis because we judged there are duplicated patient data from another included study [6] and because its focus is on the effect of thrombus size on results. Only two studies included in this meta-analysis [2, 42] reported data about thrombus size. In these studies, large thrombus was not associated with adverse events or success rate in patients treated by thrombolytic therapy.

### Study limitations:

The main limitation of this work is quality of included studies. Non randomized studies present risk of bias, usually with great heterogeneity. On the other hand, it is a comprehensive systematic review in five databases. Surprisingly, it was found low heterogeneity in thrombolytic therapy mortality. Data for surgical mortality in Asia and America are also homogeneous. Data for Europe and Africa have shown heterogeneous mortality results of surgical treatment. Our analysis excluding four outlier studies with higher surgical mortality still show high rate of death. The risk of bias of small studies probably acts in the same direction in both groups of studies evaluating surgery or thrombolytic therapy, allowing interpretation of a comparison of pooled results, although pooled numbers must be seen with caution and considering confidence intervals.

Another limitation is the positive test for publication bias in the thrombolytic therapy subgroup of studies. It is true that most of the tests applied for detecting publication bias can have another interpretation as these methods, when the results are positive, show different effects between smaller and larger studies [71]. Most of the methods for detecting, or for correcting publication bias have specific drawbacks in their design. Additionally, all of them are based on strong assumptions that may, in practice, not be true. A further problem is the impossibility of rigorously testing the methods, due to the lack of a “gold standard” set of studies, which would include detected unpublished studies. Therefore, the efficacy of each method remains purely theoretical [72]. By using "Trim and Fill" method to evaluate the impact of publication bias in thrombolytic therapy studies, the result is still lower than surgical results.

Despite the fact that the sensitivity analysis makes the mortality difference between surgery and thrombolytic therapy appear to be a robust finding, we know there can be significant discrepancies between meta-analysis and subsequent large randomized trials [73]. However, for the condition in question, the lack of randomized trials is mainly due to the difficulty in achieving the required sample size. Considering our results, it would be necessary at least 1024 patients in each arm (2048 patients) to evaluate the combined endpoint stroke and death in a randomized trial with 80% power and 5% alpha error. Even by considering the possibility of a multicenter study, it would be very difficult to achieve this sample size. Another possible solution could be a large prospective observational multicentric registry.

This kind of indirect comparison, when clinicians must choose between interventions that have not been tested in head-to-head comparisons, requires considering quality and the methods of the studies of the candidate interventions [74]. To rate overall quality of evidence, review authors and guideline developers must consider and summarize study limitations considering all the evidence from multiple studies focusing on benefit and harm [75]. GRADE's approach to rating quality of evidence consider observational studies as low initial quality of the evidence, but increase strength of recommendation when there is large effect [76]. The strength of a recommendation reflects the extent to which we can be confident that the composite desirable effects of a management strategy outweigh the composite undesirable effects [77]. Values and preferences includes patients' perspectives, beliefs, expectations, and goals for health and life. Also, they refer to the processes that individuals use in considering the potential benefits, harms, costs, limitations, and inconvenience of the management options in relation to one another [77]. Mortality related to surgery in patients with PVT is high, counterbalancing embolic rate of thrombolytic therapy. In the case of small embolic events following thrombolytic therapy, they are much more likely to be appreciated as transient ischemic attacks in these conscious patients than similar small events in surgical patients who are sedated, ventilated and in whom some post-operative confusion might be expected to mask such events. In the case of success, valve functioning was better veriflicated in thrombolytic therapy studies than in surgical treatment studies.

## **Conclusion:**

Considering values and preferences, death and stroke rates are harder endpoints than the other endpoints. The combined outcome of stroke and death rate in patients treated by thrombolytic therapy is significantly lower than this rate in patients treated by surgery, with a large effect size, consistent across available studies. NYHA class IV presentation may be a helpful criteria in favor of thrombolytic therapy. Our sensitivity analysis makes this conclusion robust in light of the available evidence, but a well designed multicenter randomized trial would be the ideal way to clarify which one is the best treatment choice. Given that this is unlikely, because of the difficulties in randomizing the large number of patients required to perform such a trial that would lead to meaningful results, it might be more feasible to establish a large



prospective multicentre registry including all-comers with thrombosed valves, whether managed conservatively, with thrombolytic therapy or surgical therapy, the emphasis being on including all patients presenting to participating institutions.

## References:

- [1] Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. 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): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2006 Aug 1;114(5):e84-231.
- [2] Nagy A, Denes M, Lengyel M. Predictors of the outcome of thrombolytic therapy in prosthetic mitral valve thrombosis: a study of 62 events. *The Journal of heart valve disease*. 2009 May;18(3):268-75.
- [3] Luluaga IT, Carrera D, D'Oliveira J, Cantaluppi CG, Santin H, Molteni L, et al. Successful thrombolytic therapy after acute tricuspid-valve obstruction. *Lancet*. 1971 May 22;1(7708):1067-8.
- [4] Caceres-Loriga FM, Santos-Gracias J, Perez-Lopez H. Thrombolysis versus reoperation in the management of prosthetic valve thrombosis. *Am J Cardiol*. Sep 1;108(5):753.
- [5] Ozkokeli M, Sensoz Y, Ates M, Ekinci A, Akcar M, Yekeler I. Surgical treatment of left-sided prosthetic valve thrombosis: short and long-term results. *International heart journal*. 2005 Jan;46(1):105-11.
- [6] Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, Courtault C, Perron JM, Jais C, et al. Fibrinolysis of mechanical prosthetic valve thrombosis: a single-center study of 127 cases. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003 Feb 19;41(4):653-8.
- [7] Lengyel M, Horstkotte D, Voller H, Mistiaen WP. Recommendations for the management of prosthetic valve thrombosis. *The Journal of heart valve disease*. 2005 Sep;14(5):567-75.
- [8] Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 Jun;133(6 Suppl):593S-629S.
- [9] Taylor J. ESC/EACTS Guidelines on the management of valvular heart disease. *European heart journal*. 2012 Oct;33(19):2371-2.
- [10] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, GÅtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100.
- [11] Navarese EP, Kozinski M, Pafundi T, Andreotti F, Buffon A, Servi SD, et al. Practical and updated guidelines on performing meta-analyses of non-randomized studies in interventional cardiology. *Cardiology journal*. 2011;18(1):3-7.
- [12] Wells GA SB, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. 2005.
- [13] Higgins JPT, Green S, (editors). . *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. . The Cochrane Collaboration 2011.*
- [14] Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ*. 1998 Jan 3;316(7124):61-6.
- [15] Matthias E, George Davey S, Martin S, Christoph M. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. 1997:629-34.
- [16] Dinnes J, Deeks J, Kirby J, Roderick P. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Health technology assessment*. 2005 Mar;9(12):1-113, iii.
- [17] Kriston L. Dealing with clinical heterogeneity in meta-analysis. Assumptions, methods, interpretation. *International journal of methods in psychiatric research*. 2013 Mar 12.
- [18] Sutton AJ, Duval SJ, Tweedie RL, Abrams KR, Jones DR. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. *BMJ*. 2000 Jun 10;320(7249):1574-7.
- [19] Terrin N, Schmid CH, Lau J, Olkin I. Adjusting for publication bias in the presence of heterogeneity. *Statistics in medicine*. 2003 Jul 15;22(13):2113-26.
- [20] Agrawal D, Dubey S, Saket B, Bhargava M, Mehta N, Lohchab SS, et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis in Third World countries. *Indian heart journal*. 1997 Jul-Aug;49(4):383-6.

- [21] Ahn H, Kim KH, Kim KC, Kim CY. Surgical management of mechanical valve thrombosis: twenty-six years' experience. *Journal of Korean medical science*. 2008 Jun;23(3):378-82.
- [22] Aoyagi S, Fukunaga S, Suzuki S, Nishi Y, Oryoji A, Kosuga K. Obstruction of mechanical valve prostheses: clinical diagnosis and surgical or nonsurgical treatment. *Surgery today*. 1996;26(6):400-6.
- [23] Azpitarte J, Sanchez-Ramos J, Urda T, Vivancos R, Oyonarte JM, Malpartida F. [Prosthetic valve thrombosis: which is the most appropriate initial therapy?]. *Revista espanola de cardiologia*. 2001 Dec;54(12):1367-76.
- [24] Balram A, Kaul U, Rama Rao BV, Iyer KS, Rajani M, Rao IM, et al. Thrombotic obstruction of Bjork-Shiley valves--diagnostic and surgical considerations. *International journal of cardiology*. 1984 Jul;6(1):61-73.
- [25] Buttard P, Bonnefoy E, Chevalier P, Marcaz PB, Robin J, Obadia JF, et al. Mechanical cardiac valve thrombosis in patients in critical hemodynamic compromise. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1997 Apr;11(4):710-3.
- [26] Caceres-Loriga FM, Perez-Lopez H, Morlans-Hernandez K, Facundo-Sanchez H, Santos-Gracia J, Valiente-Mustelier J, et al. Thrombolysis as first choice therapy in prosthetic heart valve thrombosis. A study of 68 patients. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2006 Apr;21(2):185-90.
- [27] Careaga-Reyna G, Esparza-Pantoja J, Arguero-Sanchez R. [Thrombosis of mechanical heart valve prosthesis. Predisposing factors and results of surgical treatment]. *Gaceta medica de Mexico*. 1997 Nov-Dec;133(6):535-9.
- [28] Copans H, Lakier JB, Kinsley RH, Colsen PR, Fritz VU, Barlow JB. Thrombosed Bjork-Shiley mitral prostheses. *Circulation*. 1980 Jan;61(1):169-74.
- [29] Deviri E, Sareli P, Wisenbaugh T, Cronje SL. Obstruction of mechanical heart valve prostheses: clinical aspects and surgical management. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991 Mar 1;17(3):646-50.
- [30] Durrleman N, Pellerin M, Bouchard D, Hebert Y, Cartier R, Perrault LP, et al. Prosthetic valve thrombosis: twenty-year experience at the Montreal Heart Institute. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2004 May;127(5):1388-92.
- [31] Ermis N, Atalay H, Altay H, Bilgi M, Binici S, Sezgin AT. Comparison of fibrinolytic versus surgical therapy in the treatment of obstructive prosthetic valve thrombosis: a single-center experience. *The heart surgery forum*. 2011 Apr;14(2):E87-92.
- [32] Gupta D, Kothari SS, Bahl VK, Goswami KC, Talwar KK, Manchanda SC, et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis: short- and long-term results. *American heart journal*. 2000 Dec;140(6):906-16.
- [33] Karthikeyan G, Math RS, Mathew N, Shankar B, Kalaivani M, Singh S, et al. Accelerated infusion of streptokinase for the treatment of left-sided prosthetic valve thrombosis: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2009 Sep 22;120(12):1108-14.
- [34] Katircioglu SF, Ulus AT, Yamak B, Ozsoyler I, Birincioglu L, Tasdemir O. Acute mechanical valve thrombosis of the St. Jude medical prosthesis. *Journal of cardiac surgery*. 1999 May-Jun;14(3):164-8.
- [35] Keuleers S, Herijgers P, Herregods MC, Budts W, Dubois C, Meuris B, et al. Comparison of thrombolysis versus surgery as a first line therapy for prosthetic heart valve thrombosis. *The American journal of cardiology*. 2011 Jan 15;107(2):275-9.
- [36] Koca V, Bozat T, Sarikamis C, Akkaya V, Yavuz S, Ozdemir A. The use of transesophageal echocardiography guidance of thrombolytic therapy in prosthetic mitral valve thrombosis. *The Journal of heart valve disease*. 2000 May;9(3):374-8.
- [37] Kontos GJ, Jr., Schaff HV, Orszulak TA, Puga FJ, Pluth JR, Danielson GK. Thrombotic obstruction of disc valves: clinical recognition and surgical management. *The Annals of thoracic surgery*. 1989 Jul;48(1):60-5.
- [38] Kumar S, Garg N, Tewari S, Kapoor A, Goel PK, Sinha N. Role of thrombolytic therapy for stuck prosthetic valves: a serial echocardiographic study. *Indian heart journal*. 2001 Jul-Aug;53(4):451-7.
- [39] Lafci B, Ozsoyler I, Kestelli M, Yilik L, Goktogan T, Karahan N, et al. Surgical treatment of prosthetic valve thrombosis: ten years' experience. *The Journal of heart valve disease*. 2006 May;15(3):400-3.
- [40] Lengyel M, Vandor L. The role of thrombolysis in the management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a study of 85 cases diagnosed by transesophageal echocardiography. *The Journal of heart valve disease*. 2001 Sep;10(5):636-49.
- [41] Lopez HP, Caceres Loriga FM, Hernandez KM, Sanchez HF, Gonzalez Jimenez N, Marrero Mirayaga MA, et al. Thrombolytic therapy with recombinant streptokinase for prosthetic valve thrombosis. *Journal of cardiac surgery*. 2002 Sep-Oct;17(5):387-93.
- [42] Manteiga R, Carlos Souto J, Altes A, Mateo J, Aris A, Dominguez JM, et al. Short-course thrombolysis as the first line of therapy for cardiac valve thrombosis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1998 Apr;115(4):780-4.
- [43] Martinell J, Jimenez A, Rabago G, Artiz V, Fraile J, Farre J. Mechanical cardiac valve thrombosis. Is thrombectomy justified? *Circulation*. 1991 Nov;84(5 Suppl):III70-5.
- [44] Montorsi P, Cavoretto D, Alimento M, Muratori M, Pepi M. Prosthetic mitral valve thrombosis: can fluoroscopy predict the efficacy of thrombolytic treatment? *Circulation*. 2003 Sep 9;108 Suppl 1:II79-84.

- [45] Ozkan M, Kaymaz C, Kirma C, Sonmez K, Ozdemir N, Balkanay M, et al. Intravenous thrombolytic treatment of mechanical prosthetic valve thrombosis: a study using serial transesophageal echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000 Jun;35(7):1881-9.
- [46] Pavie A, Bors V, Baud F, Gandjbakhch I, Cabrol C. Surgery of prosthetic valve thrombosis. *European heart journal*. 1984 Oct;5 Suppl D:39-42.
- [47] Rajasekhar D, Balakrishnan KG, Venkitachalam CG, Tharakan JA, Titus T, Pillai VR, et al. Thrombolytic therapy for prosthetic cardiac valve thrombosis. *Indian heart journal*. 1994 Mar-Apr;46(2):101-5.
- [48] Ramos AI, Ramos RF, Togna DJ, Arnoni AS, Staico R, Galo MM, et al. Fibrinolytic therapy for thrombosis in cardiac valvular prosthesis short and long term results. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2003 Oct;81(4):393-8, 87-92.
- [49] Reddy NK, Padmanabhan TN, Singh S, Kumar DN, Raju PR, Satyanarayana PV, et al. Thrombolysis in left-sided prosthetic valve occlusion: immediate and follow-up results. *The Annals of thoracic surgery*. 1994 Aug;58(2):462-70; discussion 70-1.
- [50] Renzulli A, Onorati F, De Feo M, Vitale N, Esposito S, Agozzino L, et al. Mechanical valve thrombosis: a tailored approach for a multiplex disease. *The Journal of heart valve disease*. 2004 May;13 Suppl 1:S37-42.
- [51] Rizzoli G, Guglielmi C, Toscano G, Pistorio V, Vendramin I, Bottio T, et al. Reoperations for acute prosthetic thrombosis and pannus: an assessment of rates, relationship and risk. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 1999 Jul;16(1):74-80.
- [52] Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, Reant P, Pillois X, Durrieu-Jais C, et al. Management of prosthetic heart valve obstruction: fibrinolysis versus surgery. Early results and long-term follow-up in a single-centre study of 263 cases. *Archives of cardiovascular diseases*. 2009 Apr;102(4):269-77.
- [53] Ryder SJ, Bradley H, Brannan JJ, Turner MA, Bain WH. Thrombotic obstruction of the Bjork-Shiley valve: the Glasgow experience. *Thorax*. 1984 Jul;39(7):487-92.
- [54] Shapira Y, Herz I, Vaturi M, Porter A, Adler Y, Birnbaum Y, et al. Thrombolysis is an effective and safe therapy in stuck bileaflet mitral valves in the absence of high-risk thrombi. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000 Jun;35(7):1874-80.
- [55] Silber H, Khan SS, Matloff JM, Chaux A, DeRobertis M, Gray R. The St. Jude valve. Thrombolysis as the first line of therapy for cardiac valve thrombosis. *Circulation*. 1993 Jan;87(1):30-7.
- [56] Sivasubramanian S, Vijayshankar CS, Krishnamurthy SM, Santhosham R, Dwaraknath V, Rajaram S. Surgical management of prosthetic valve obstruction with the Sorin tilting disc prosthesis. *The Journal of heart valve disease*. 1996 Sep;5(5):548-52.
- [57] Solorio S, Sanchez H, Madrid R, Badui E, Valdespino A, Murillo H, et al. [Thrombolysis in mechanical prosthetic valve thrombosis. Its management with streptokinase]. *Archivos del Instituto de Cardiologia de Mexico*. 1994 Jan-Feb;64(1):51-5.
- [58] Taljaard JJ, Doubell AF. Prosthetic valve obstruction at Tygerberg Hospital between January 1991 and February 2001. *Cardiovascular journal of South Africa : official journal for Southern Africa Cardiac Society [and] South African Society of Cardiac Practitioners*. 2003 Jul-Aug;14(4):182-8.
- [59] Teshima H, Hayashida N, Nishimi M, Tayama E, Fukunaga S, Tomoeda H, et al. Thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator for the treatment of nonstructural malfunction of bileaflet cardiac valve prostheses. *Artificial organs*. 2002 May;26(5):460-6.
- [60] Toker ME, Eren E, Balkanay M, Kirali K, Yanartas M, Caliskan A, et al. Multivariate analysis for operative mortality in obstructive prosthetic valve dysfunction due to pannus and thrombus formation. *International heart journal*. 2006 Mar;47(2):237-45.
- [61] Tsai KT, Lin PJ, Chang CH, Chu JJ, Chang JP, Kao CL, et al. Surgical management of thrombotic disc valve. *The Annals of thoracic surgery*. 1993 Jan;55(1):98-101.
- [62] Valencia Sanchez JS, Arriaga Nava R, Martinez Enriquez A, Navarro Robles J, Palomo Villada JA. [Medical-surgical management of left heart valve prosthesis dysfunction due to obstruction. Eleven year's experience]. *Archivos del Instituto de Cardiologia de Mexico*. 1999 Mar-Apr;69(2):127-33.
- [63] Vasan RS, Kaul U, Sanghvi S, Kamalakar T, Negi PC, Shrivastava S, et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis: a study based on serial Doppler echocardiographic evaluation. *American heart journal*. 1992 Jun;123(6):1575-80.
- [64] Witchitz S. Thrombolytic agents in the treatment of artificial-valve thrombosis in 15 cases. *Haemostasis*. 1986;16 Suppl 3:102-5.
- [65] Reyes-Cerezo E, Jerjes-Sanchez C, Archondo-Arce T, Garcia-Sosa A, Garza-Ruiz A, Ramirez-Rivera A, et al. Fibrinolytic therapy in left side-prosthetic valve acute thrombosis. In depth systematic review. *Archivos de cardiologia de Mexico*. 2008 Jul-Sep;78(3):309-17.

- [66] Heras M, Chesebro JH, Fuster V, Penny WJ, Grill DE, Bailey KR, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995 Apr;25(5):1111-9.
- [67] Laplace G, Lafitte S, Labeque JN, Perron JM, Baudet E, Deville C, et al. Clinical significance of early thrombosis after prosthetic mitral valve replacement: a postoperative monocentric study of 680 patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 Apr 7;43(7):1283-90.
- [68] Karthikeyan G, Senguttuvan NB, Joseph J, Devasenapathy N, Bahl VK, Airan B. Urgent surgery compared with fibrinolytic therapy for the treatment of left-sided prosthetic heart valve thrombosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *European heart journal*. 2013 Jun;34(21):1557-66.
- [69] Lengyel M, Fuster V, Keltai M, Roudaut R, Schulte HD, Seward JB, et al. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. Consensus Conference on Prosthetic Valve Thrombosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997 Nov 15;30(6):1521-6.
- [70] Tong AT, Roudaut R, Ozkan M, Sagie A, Shahid MS, Pontes Junior SC, et al. Transesophageal echocardiography improves risk assessment of thrombolysis of prosthetic valve thrombosis: results of the international PRO-TEE registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004 Jan 7;43(1):77-84.
- [71] Palma S, Delgado-Rodriguez M. Assessment of publication bias in meta-analyses of cardiovascular diseases. *Journal of epidemiology and community health*. 2005 Oct;59(10):864-9.
- [72] Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *Journal of clinical epidemiology*. 2000 Feb;53(2):207-16.
- [73] LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *The New England journal of medicine*. 1997 Aug 21;337(8):536-42.
- [74] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence--indirectness. *Journal of clinical epidemiology*. 2011 Dec;64(12):1303-10.
- [75] Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *Journal of clinical epidemiology*. 2011 Apr;64(4):407-15.
- [76] Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of clinical epidemiology*. 2011 Apr;64(4):401-6.
- [77] Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines 15: Going from evidence to recommendation--determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. 2013 Apr 6.

## 4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

O principal resultado encontrado nesta metanálise foi a maior mortalidade do tratamento cirúrgico em relação à trombólise, com aumento de 11% do risco absoluto. Todas as subanálises trouxeram consistência a esse resultado e, mesmo na análise mais conservadora, excluindo os estudos cirúrgicos com maior mortalidade e os estudos de trombólise com menor número de pacientes, houve aumento de 5% no risco absoluto de morte com o tratamento cirúrgico. Não houve diferença significativa entre a taxa de sucesso dos dois tratamentos, exceto no conceito que considerava todos os sucessos parciais do grupo trombólise, como falha. Destaca-se a diferença entre o conceito de sucesso para cirurgia e para trombólise. Enquanto, no caso da cirurgia, sucesso era simplesmente sobreviver à cirurgia, para trombólise, sucesso significava remissão dos sintomas e normalização de exame complementar (ecocardiograma, por exemplo). Como esperado, houve maior taxa de eventos embólicos no grupo trombolítico, mas tal diferença deveu-se principalmente a maior incidência de AIT e embolias periféricas, já que não houve diferença estatisticamente significativa na taxa de AVE (o evento embólico de pior prognóstico). Encontrou-se ainda uma tendência de maior taxa de sangramento no grupo trombolítico em relação ao grupo cirúrgico.

Metanálise publicada em janeiro de 2013 sobre o tema encontrou resultado diferente do nosso(38). Essa metanálise incluiu apenas 7 estudos de coorte que fizeram comparação direta entre o grupo cirúrgico e o grupo submetido a trombólise. Nossa revisão, encontrou todos esses 7 estudos e mais um que preencheria os critérios de inclusão dessa metanálise. Nos trabalhos, com dois braços, que realizaram comparação direta entre os dois tratamentos, há grande risco de viés de seleção, já que a escolha do tipo de tratamento era feita pela equipe clínica do paciente, não havendo randomização. Há evidências, em pelo menos alguns desses estudos, de que os casos mais graves eram tratados com trombolítico, enquanto os mais estáveis eram submetidos a cirurgia. Um desses estudos, por exemplo, relata claramente na metodologia que os pacientes eram trombolizados apenas se admitidos no hospital muito graves, sem condição clínica para cirurgia (39). Os sete trabalhos eram coortes históricas, reunindo dados de todos os pacientes tratados com trombose de prótese valvar em cada centro, em período que variava de 8 a 24 anos. Em 1997, um consenso recomendou o uso de trombolítico para trombose de prótese apenas para pacientes críticos com classe funcional III e IV, nos quais o tratamento cirúrgico representa elevado risco, ou em pacientes com

contraindicação para cirurgia. (25) A meta-análise desses estudos não encontrou diferença estatisticamente significativa na mortalidade entre os grupos de cirurgia e trombólise (13.5 vs. 9%, OR 1.95, 95% CI 0.63–5.98,  $p=0.244$ ). Acreditamos que, eliminando o viés de seleção, a diferença de mortalidade de 4,5% (number needed to harm = 22) poderia ser maior, com possível diferença estatisticamente significativa. Para verificar a hipótese de viés de seleção nos estudos de comparação direta entre os dois tratamentos, realizamos análise da mortalidade de cada tipo de tratamento entre os estudos de dois braços e entre os estudos de braço único. A mortalidade cirúrgica nos estudos de dois braços foi de 12,6%, e nos estudos de braço único de 20,0% ( $p=0,0015$ ). Já a mortalidade da trombólise foi de 10,8% nos estudos de dois braços e 6,4% nos de braço único ( $p=0,04$ ). Tal resultado reforça a ideia de que os pacientes mais graves eram submetidos a trombólise nos estudos de dois braços.

Em estudos de braço único, por outro lado, há maior probabilidade de que o tratamento realizado (trombólise ou cirurgia) seja a primeira escolha do serviço, ao qual são submetidos todos os pacientes que não tenham contraindicação. Entre os 19 artigos de braço único cirúrgico, por exemplo, em 13(4, 6, 40-50) há informação clara no texto de que a cirurgia é a primeira opção terapêutica da instituição para tratamento de trombose de prótese valvar. Já para os artigos de braço único de trombólise, em 15(20, 22, 51-63) dos 20 artigos, a trombólise é descrita como tratamento de escolha do serviço. Dessa forma, embora apresentem os vieses comuns em estudos não-randomizados, acreditamos que apresentem menor risco de viés de seleção. Isso nos motivou a realizar outra subanálise comparando a mortalidade cirúrgica e trombolítica, incluindo apenas os artigos de braço único em que o tratamento testado é a primeira escolha do serviço para todos os casos de trombose de prótese valvar. Nesta subanálise, a mortalidade do grupo trombólise foi de 6,0% (3,8-9,5%), enquanto a mortalidade do grupo cirúrgico foi de 19,4% (14,2 – 25,9%) ( $p<0,001$ ).

A meta-regressão que realizamos mostrou maior mortalidade cirúrgica nos estudos com maior proporção de pacientes em classe funcional IV, fato já relatado em estudos anteriores (14). Por outro lado, não houve aumento de mortalidade relacionado à classe funcional IV no grupo trombolítico. Esse resultado favoreceria a escolha de trombólise para pacientes que se apresentem com dispneia em repouso.

Registro internacional incluindo 107 pacientes com trombose de prótese (19) encontrou associação entre trombos com área maior do que  $8\text{mm}^2$  e falha ou complicações da trombólise, fazendo com que o tamanho do trombo fosse usado como um dos critérios para escolha da modalidade terapêutica pela maioria das diretrizes (10, 64, 65). Apenas dois

estudos (7, 20) incluídos nesta metanálise apresentaram dados que permitiam a correlação entre tamanho de trombo e o resultado do tratamento trombolítico. Nestes estudos, não houve associação entre trombos grandes e maior índice de complicações ou falha.

Realizamos, ainda, análise de resultado por tipo de prótese: biológica, cage-ball valve, monoleaflet e double-leaflet. Poucos estudos continham informação sobre o tipo de prótese. Nesses, havia apenas 4 próteses biológicas (3 submetidos a tratamento trombolítico e 1 cirúrgico) e 38 casos de cage-ball valve, todos submetidos a cirurgia. Realizamos, então, subanálise de mortalidade de casos de trombose em próteses monoleaflet versus double-leaflet, tanto para tratamento cirúrgico quanto trombolítico. No grupo cirúrgico, a mortalidade foi de 16,7% (3,7 – 51,2) no grupo double-leaflet e 16,4% (8,0 – 30,6) no grupo monoleaflet ( $p=0,98$ ). Já para trombólise, foi de 4,2% (1,5 – 11,5) no grupo double-leaflet e 6,8% (3,6 – 12,6) no grupo monoleaflet ( $p=0,44$ ). Dessa forma, o tipo de prótese parece não ter influenciado no resultado do tratamento.

A principal limitação deste trabalho é a qualidade metodológica ruim dos estudos incluídos, todos não randomizados e a maioria retrospectivo. A qualidade desses trabalhos pode gerar vieses que justifiquem, pelo menos em parte, os resultados encontrados nesta metanálise. É preciso pontuar, entretanto, que todas as subanálises realizadas confirmaram o resultado principal encontrado. Por se tratar de estudos não randomizados, esperava-se grande heterogeneidade. Apesar disso, encontramos heterogeneidade significativa apenas no grupo cirúrgico e, mesmo assim, apenas nos estudos realizados na Europa e África. Os resultados da cirurgia na Ásia (9 estudos, mortalidade 16,3%) e América (3 estudos; mortalidade 11,0%) apresentam  $I^2$  de 0%. A subanálise realizada excluindo os quatro estudos cirúrgico com maior mortalidade (excluídos com base nas taxas extremas de mortalidade (*outliers*)), sem os quais a taxa  $I^2$  foi igual a 0%, manteve a existência de diferença de mortalidade estatisticamente significativa entre os dois tipos de tratamento.

Outra limitação foi o fato de o teste de viés de publicação ter sido positivo para estudos de trombólise, sugerindo a existência de estudos com resultados piores não publicados. Entretanto, a maioria dos métodos utilizados para detectar viés de publicação, quando positivos, podem significar apenas a existência de diferença entre estudos grandes e pequenos (66). Além disso, a maioria dos testes têm limitações. Todos são baseados em suposições que podem ser falsas. E a falta de um padrão-ouro para definir o viés de publicação não permite comparar os métodos e analisar sua qualidade. Dessa forma, a eficácia de cada um dos métodos de detecção ou correção de viés de publicação permanece meramente teórica (67).

Utilizamos o método Trim and Fill para avaliar o impacto do viés de publicação, e, após a aplicação desse método, a mortalidade do grupo trombolítico ainda permaneceu menor que a encontrada no grupo cirúrgico.

Apesar de a análise de sensibilidade realizada tornar o resultado encontrado mais robusto, estudo anterior demonstrou haver grande diferença entre metanálises e estudos randomizados realizados posteriormente (68). Entretanto, neste tema em questão, a falta de estudos randomizados deve-se, entre outras coisas, à dificuldade de se conseguir o número de pacientes necessários para o tamanho amostral. Considerando os resultados encontrados neste estudo, seriam necessários 2048 pacientes para avaliar o desfecho combinado morte e AVE, com poder de 80% e erro tipo I de 5%. Mesmo considerando a possibilidade da realização de um estudo multicêntrico, seria difícil atingir o tamanho amostral necessário. Dessa forma, apesar das limitações inerentes à qualidade dos artigos incluídos, acreditamos que as evidências disponíveis nesta extensa e inclusiva revisão são as informações de que dispomos atualmente para escolher e tomar decisões assistenciais.

Em conclusão, a taxa de mortalidade cirúrgica nos pacientes com trombose de prótese valvar é muito alta, contrabalanceando o risco de embolia do tratamento trombolítico. Os resultados encontrados sugerem ainda que o maior risco de eventos embólicos no grupo trombolítico em relação ao grupo cirúrgico deve-se, principalmente, a maior taxa de AIT e embolias periféricas, que apresentam prognóstico menos dramático do que AVE.

Acreditamos que a decisão terapêutica atual para a trombose de prótese valvar deve basear-se em diferentes parâmetros, como a experiência do serviço, as características clínicas do paciente e critérios ecocardiográficos. Os resultados desta metanálise devem ser mais um fator a ser considerado na complexa balança entre a escolha da cirurgia ou da trombólise. Embora pouco exequível, seria ideal a realização de estudo randomizado multicêntrico para definir, de maneira mais segura, o melhor tratamento para esta doença.



## 5- REFERÊNCIAS

1. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, 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*. [Practice Guideline]. 2008 Oct 7;118(15):e523-661.
2. ALEKSANDER SNIOKA PROKOPOWITSCH PAL. EPIDEMIOLOGIA DA FEBRE REUMÁTICA NO SÉCULO XXI. *Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo*. 2005 Janeiro/Fevereiro 2005;15(1):1-6.
3. DATASUS [database on the Internet]2010.
4. Lafci B, Ozsoyler I, Kestelli M, Yilik L, Goktogan T, Karahan N, et al. Surgical treatment of prosthetic valve thrombosis: ten years' experience. *J Heart Valve Dis*. 2006 May;15(3):400-3.
5. 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. Veterans Affairs Cooperative Study on Valvular Heart Disease. *N Engl J Med*. [Clinical Trial Comparative Study Multicenter Study Randomized Controlled Trial Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 1993 May 6;328(18):1289-96.
6. Deviri E, Sareli P, Wisenbaugh T, Cronje SL. Obstruction of mechanical heart valve prostheses: clinical aspects and surgical management. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Mar 1;17(3):646-50.
7. Nagy A, Denes M, Lengyel M. Predictors of the outcome of thrombolytic therapy in prosthetic mitral valve thrombosis: a study of 62 events. *J Heart Valve Dis*. 2009 May;18(3):268-75.
8. Lengyel M. Diagnosis and treatment of left-sided prosthetic valve thrombosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. [Comparative Study Review]. 2008 Jan;6(1):85-93.
9. Girard SE, Miller FA, Jr., Orszulak TA, Mullany CJ, Montgomery S, Edwards WD, et al. Reoperation for prosthetic aortic valve obstruction in the era of echocardiography: trends in diagnostic testing and comparison with surgical findings. *J Am Coll Cardiol*. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 Feb;37(2):579-84.
10. Lengyel M, Horstkotte D, Voller H, Mistiaen WP. Recommendations for the management of prosthetic valve thrombosis. *J Heart Valve Dis*. [Practice GuidelineReview]. 2005 Sep;14(5):567-75.
11. Barbetseas J, Nagueh SF, Pitsavos C, Toutouzas PK, Quinones MA, Zoghbi WA. Differentiating thrombus from pannus formation in obstructed mechanical prosthetic valves: an evaluation of clinical, transthoracic and transesophageal echocardiographic parameters. *J Am Coll Cardiol*. [Comparative Study Multicenter Study]. 1998 Nov;32(5):1410-7.
12. 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). *Eur Heart J*. [Practice Guideline]. 2012 Oct;33(19):2451-96.
13. Whitlock RP, Sun JC, Fremes 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*. [Practice Guideline]. 2012 Feb;141(2 Suppl):e576S-600S.
14. Ozkokeli M, Sensoz Y, Ates M, Ekinci A, Akcar M, Yekeler I. Surgical treatment of left-sided prosthetic valve thrombosis: short and long-term results. *Int Heart J*. 2005 Jan;46(1):105-11.
15. Ermis N, Atalay H, Altay H, Bilgi M, Binici S, Sezgin AT. Comparison of fibrinolytic versus surgical therapy in the treatment of obstructive prosthetic valve thrombosis: a single-center experience. *Heart Surg Forum*. [Comparative Study]. 2011 Apr;14(2):E87-92.
16. Ozkan M, Gunduz S, Biteker M, Astarcioglu MA, Cevik C, Kaynak E, et al. Comparison of different TEE-guided thrombolytic regimens for prosthetic valve thrombosis: the TROIA trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Feb;6(2):206-16.
17. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, Courtault C, Perron JM, Jais C, et al. Fibrinolysis of mechanical prosthetic valve thrombosis: a single-center study of 127 cases. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Feb 19;41(4):653-8.
18. Roudaut R, Lafitte S, Roudaut MF, Reant P, Pillois X, Durrieu-Jais C, et al. Management of prosthetic heart valve obstruction: fibrinolysis versus surgery. Early results and long-term follow-up in a single-centre study of 263 cases. *Arch Cardiovasc Dis*. [Comparative Study]. 2009 Apr;102(4):269-77.

19. Tong AT, Roudaut R, Ozkan M, Sagie A, Shahid MS, Pontes Junior SC, 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 Jan 7;43(1):77-84.
20. Manteiga R, Carlos Souto J, Altes A, Mateo J, Aris A, Dominguez JM, et al. Short-course thrombolysis as the first line of therapy for cardiac valve thrombosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998 Apr;115(4):780-4.
21. Tanis W, Habets J. Images in clinical medicine. The silence of the leaflets. *N Engl J Med*. [Case Reports]. 2013 Apr 18;368(16):e21.
22. Shapira Y, Herz I, Vaturi M, Porter A, Adler Y, Birnbaum Y, 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*. [Clinical Trial]. 2000 Jun;35(7):1874-80.
23. Lengyel M, Vandor L. The role of thrombolysis in the management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a study of 85 cases diagnosed by transesophageal echocardiography. *J Heart Valve Dis*. [Case Reports Comparative Study]. 2001 Sep;10(5):636-49.
24. Bemurat LR, Laffort PR, Deville CJ, Roques XG, Baudet EM, Roudaut RP. Management of Nonobstructive Thrombosis of Prosthetic Mitral Valve in Asymptomatic Patients in the Early Postoperative Period: A Study in 20 Patients. *Echocardiography*. 1999 May;16(4):339-46.
25. Lengyel M, Fuster V, Keltai M, Roudaut R, Schulte HD, Seward JB, et al. Guidelines for management of left-sided prosthetic valve thrombosis: a role for thrombolytic therapy. Consensus Conference on Prosthetic Valve Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. [Consensus Development Conference Guideline Practice Guideline Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 1997 Nov 15;30(6):1521-6.
26. Reyes-Cerezo E, Jerjes-Sanchez C, Archondo-Arce T, Garcia-Sosa A, Garza-Ruiz A, Ramirez-Rivera A, et al. Fibrinolytic therapy in left side-prosthetic valve acute thrombosis. In depth systematic review. *Arch Cardiol Mex*. [Review]. 2008 Jul-Sep;78(3):309-17.
27. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, GÅtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100.
28. Navarese EP, Kozinski M, Pafundi T, Andreotti F, Buffon A, Servi SD, et al. Practical and updated guidelines on performing meta-analyses of non-randomized studies in interventional cardiology. *Cardiol J*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2011;18(1):3-7.
29. Wells GA SB, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses2005: Available from: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm).
30. Higgins JPT, Green S, (editors). . *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration [serial on the Internet]. 2011: Available from: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
31. Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *Bmj*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 1998 Jan 3;316(7124):61-6.
32. Matthias E, George Davey S, Martin S, Christoph M. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. 1997. p. 629-34.
33. MR S, AL R. Systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic studies: a tutorial. *Arq Bras Cardiol* [serial on the Internet]. 2009; 92(3).
34. Michael Borenstein LHaHR. Meta-Analysis Fixed effect vs. random effects Michael Borenstein Larry Hedges Hannah Rothstein: [www.Meta-Analysis.com](http://www.Meta-Analysis.com); 2007.
35. Dinnes J, Deeks J, Kirby J, Roderick P. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Health Technol Assess*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2005 Mar;9(12):1-113, iii.
36. Kriston L. Dealing with clinical heterogeneity in meta-analysis. Assumptions, methods, interpretation. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2013 Mar 12.
37. Terrin N, Schmid CH, Lau J, Olkin I. Adjusting for publication bias in the presence of heterogeneity. *Stat Med*. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2003 Jul 15;22(13):2113-26.
38. Karthikeyan G, Senguttuvan NB, Joseph J, Devasenapathy N, Bahl VK, Airan B. Urgent surgery compared with fibrinolytic therapy for the treatment of left-sided prosthetic heart valve thrombosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur Heart J*. 2013 Feb 15.
39. Durrleman N, Pellerin M, Bouchard D, Hebert Y, Cartier R, Perrault LP, et al. Prosthetic valve thrombosis: twenty-year experience at the Montreal Heart Institute. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 May;127(5):1388-92.
40. Copans H, Lakier JB, Kinsley RH, Colsen PR, Fritz VU, Barlow JB. Thrombosed Bjork-Shiley mitral prostheses. *Circulation*. 1980 Jan;61(1):169-74.
41. Balram A, Kaul U, Rama Rao BV, Iyer KS, Rajani M, Rao IM, et al. Thrombotic obstruction of Bjork-Shiley valves--diagnostic and surgical considerations. *Int J Cardiol*. 1984 Jul;6(1):61-73.

42. Pavie A, Bors V, Baud F, Gandjbakhch I, Cabrol C. Surgery of prosthetic valve thrombosis. *Eur Heart J*. 1984 Oct;5 Suppl D:39-42.
43. Ryder SJ, Bradley H, Brannan JJ, Turner MA, Bain WH. Thrombotic obstruction of the Bjork-Shiley valve: the Glasgow experience. *Thorax*. 1984 Jul;39(7):487-92.
44. Martinell J, Jimenez A, Rabago G, Artiz V, Fraile J, Farre J. Mechanical cardiac valve thrombosis. Is thrombectomy justified? *Circulation*. 1991 Nov;84(5 Suppl):III70-5.
45. Sivasubramanian S, Vijayshankar CS, Krishnamurthy SM, Santhosham R, Dwaraknath V, Rajaram S. Surgical management of prosthetic valve obstruction with the Sorin tilting disc prosthesis. *J Heart Valve Dis*. 1996 Sep;5(5):548-52.
46. Buttard P, Bonnefoy E, Chevalier P, Marcaz PB, Robin J, Obadia JF, et al. Mechanical cardiac valve thrombosis in patients in critical hemodynamic compromise. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997 Apr;11(4):710-3.
47. Careaga-Reyna G, Esparza-Pantoja J, Arguero-Sanchez R. [Thrombosis of mechanical heart valve prosthesis. Predisposing factors and results of surgical treatment]. *Gac Med Mex. [Comparative Study]*. 1997 Nov-Dec;133(6):535-9.
48. Katircioglu SF, Ulus AT, Yamak B, Ozsoyler I, Birincioglu L, Tasdemir O. Acute mechanical valve thrombosis of the St. Jude medical prosthesis. *J Card Surg*. 1999 May-Jun;14(3):164-8.
49. Valencia Sanchez JS, Arriaga Nava R, Martinez Enriquez A, Navarro Robles J, Palomo Villada JA. [Medical-surgical management of left heart valve prosthesis dysfunction due to obstruction. Eleven year's experience]. *Arch Inst Cardiol Mex. [Clinical Trial]*. 1999 Mar-Apr;69(2):127-33.
50. Taljaard JJ, Doubell AF. Prosthetic valve obstruction at Tygerberg Hospital between January 1991 and February 2001. *Cardiovasc J S Afr*. 2003 Jul-Aug;14(4):182-8.
51. Vasan RS, Kaul U, Sanghvi S, Kamlakar T, Negi PC, Shrivastava S, et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis: a study based on serial Doppler echocardiographic evaluation. *Am Heart J*. 1992 Jun;123(6):1575-80.
52. Silber H, Khan SS, Matloff JM, Chaux A, DeRobertis M, Gray R. The St. Jude valve. Thrombolysis as the first line of therapy for cardiac valve thrombosis. *Circulation. [Research Support, Non-U.S. Gov't]*. 1993 Jan;87(1):30-7.
53. Rajasekhar D, Balakrishnan KG, Venkitachalam CG, Tharakan JA, Titus T, Pillai VR, et al. Thrombolytic therapy for prosthetic cardiac valve thrombosis. *Indian Heart J. [Clinical Trial]*. 1994 Mar-Apr;46(2):101-5.
54. Solorio S, Sanchez H, Madrid R, Badui E, Valdespino A, Murillo H, et al. [Thrombolysis in mechanical prosthetic valve thrombosis. Its management with streptokinase]. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1994 Jan-Feb;64(1):51-5.
55. Agrawal D, Dubey S, Saket B, Bhargava M, Mehta N, Lohchab SS, et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis in Third World countries. *Indian Heart J. [Clinical Trial]*. 1997 Jul-Aug;49(4):383-6.
56. Gupta D, Kothari SS, Bahl VK, Goswami KC, Talwar KK, Manchanda SC, et al. Thrombolytic therapy for prosthetic valve thrombosis: short- and long-term results. *Am Heart J. [Comparative Study]*. 2000 Dec;140(6):906-16.
57. Koca V, Bozat T, Sarikamis C, Akkaya V, Yavuz S, Ozdemir A. The use of transesophageal echocardiography guidance of thrombolytic therapy in prosthetic mitral valve thrombosis. *J Heart Valve Dis*. 2000 May;9(3):374-8.
58. Ozkan M, Kaymaz C, Kirma C, Sonmez K, Ozdemir N, Balkanay M, et al. Intravenous thrombolytic treatment of mechanical prosthetic valve thrombosis: a study using serial transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol. [Clinical Trial]*. 2000 Jun;35(7):1881-9.
59. Kumar S, Garg N, Tewari S, Kapoor A, Goel PK, Sinha N. Role of thrombolytic therapy for stuck prosthetic valves: a serial echocardiographic study. *Indian Heart J. [Clinical Trial]*. 2001 Jul-Aug;53(4):451-7.
60. Lopez HP, Caceres Loriga FM, Hernandez KM, Sanchez HF, Gonzalez Jimenez N, Marrero Mirayaga MA, et al. Thrombolytic therapy with recombinant streptokinase for prosthetic valve thrombosis. *J Card Surg*. 2002 Sep-Oct;17(5):387-93.
61. Teshima H, Hayashida N, Nishimi M, Tayama E, Fukunaga S, Tomoeda H, et al. Thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator for the treatment of nonstructural malfunction of bileaflet cardiac valve prostheses. *Artif Organs. [Research Support, Non-U.S. Gov't]*. 2002 May;26(5):460-6.
62. Montorsi P, Cavoretto D, Alimento M, Muratori M, Pepi M. Prosthetic mitral valve thrombosis: can fluoroscopy predict the efficacy of thrombolytic treatment? *Circulation. [Clinical Trial]*. 2003 Sep 9;108 Suppl 1:II79-84.
63. Caceres-Loriga FM, Perez-Lopez H, Morlans-Hernandez K, Facundo-Sanchez H, Santos-Gracia J, Valiente-Mustelier J, et al. Thrombolysis as first choice therapy in prosthetic heart valve thrombosis. A study of 68 patients. *J Thromb Thrombolysis. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]*. 2006 Apr;21(2):185-90.
64. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, de Leon AC, Jr., Faxon DP, Freed MD, et al. 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): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists; endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. [Practice Guideline Review]. 2006 Aug 1;114(5):e84-231.

65. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG. Valvular and structural heart disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. [Practice Guideline]. 2008 Jun;133(6 Suppl):593S-629S.

66. Palma S, Delgado-Rodriguez M. Assessment of publication bias in meta-analyses of cardiovascular diseases. *J Epidemiol Community Health*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2005 Oct;59(10):864-9.

67. Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol*. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2000 Feb;53(2):207-16.

68. LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med*. [Comparative Study]. 1997 Aug 21;337(8):536-42.

## **7- ANEXOS**

### **7.1 – RESULTADO DA REVISÃO SISTEMÁTICA POR BASE DE DADOS E MÉTODO DE BUSCA**

Dos 47 artigos incluídos nesta metanálise, 42 foram obtidos pela busca na base PubMed. Destes 42, a busca textual encontrou apenas 14, enquanto a busca pela ferramenta “related articles” encontrou 41. Dos 5 artigos incluídos que não foram encontrados na busca PubMed, 3 foram obtidos através de busca manual de referências, 1 na base ISI Web of Knowledge e 1 na base LILACS.

### **7.2 – OUTRAS ANÁLISES**

#### **7.2.1 – Mortalidade no grupo trombolítico excluindo artigos com menos de 20 pacientes**

A mortalidade no grupo trombólise incluindo apenas artigos com mais 20 pacientes foi de 7,9% (6,1% - 10,1%).

## 7.2.2 - Metanálises Cumulativas

Gráfico 1 - Metanálise Cumulativa para mortalidade no grupo Trombólise por ordem decrescente do tamanho amostral:

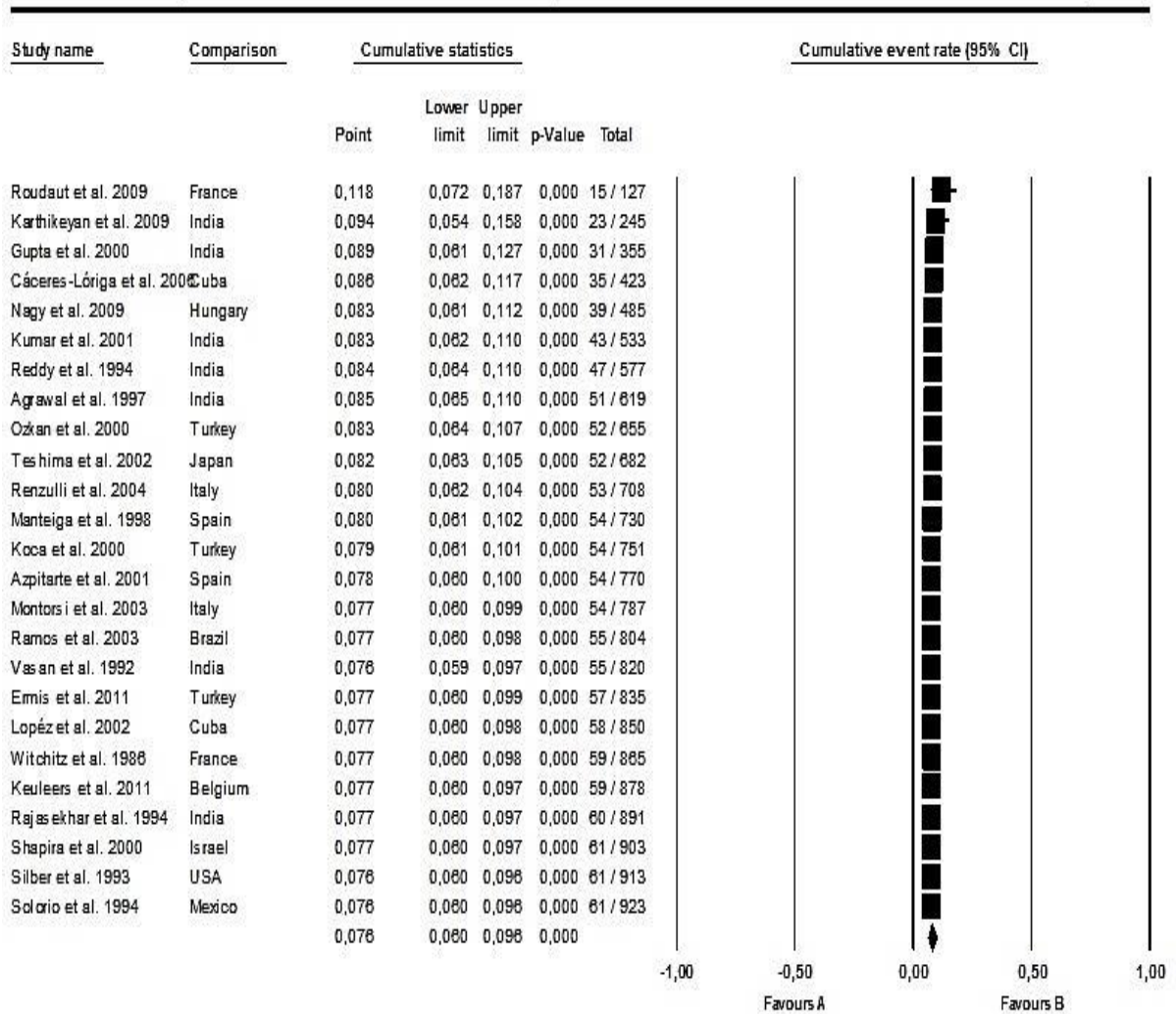
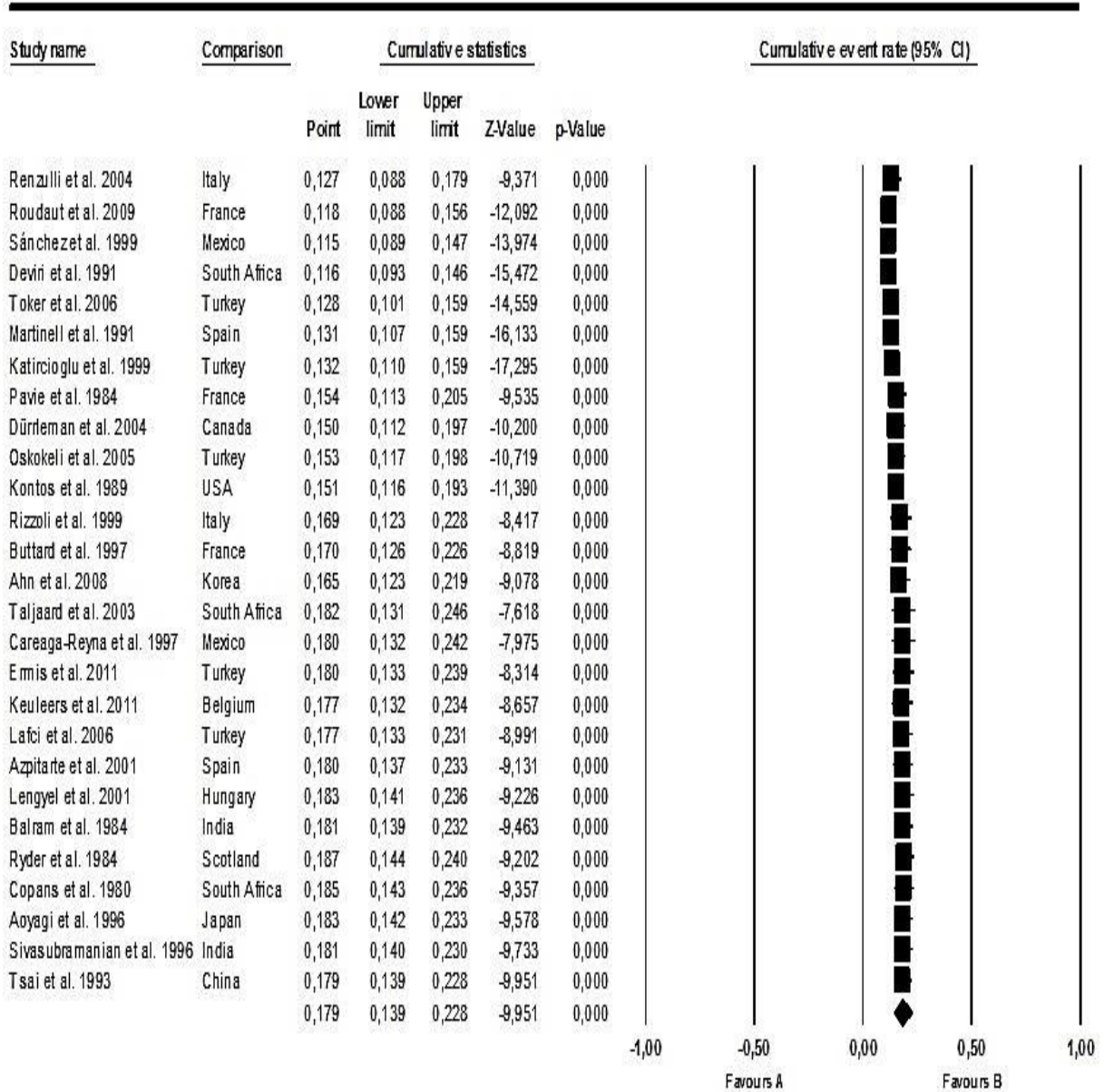


Gráfico 2 - Metanálise Cumulativa de morte no grupo Cirurgia por ordem decrescente do tamanho amostral:



### 7.2.3 - One Study removed

Gráfico 3 - One Study removed de mortalidade no grupo trombólise por ordem decrescente do tamanho amostral

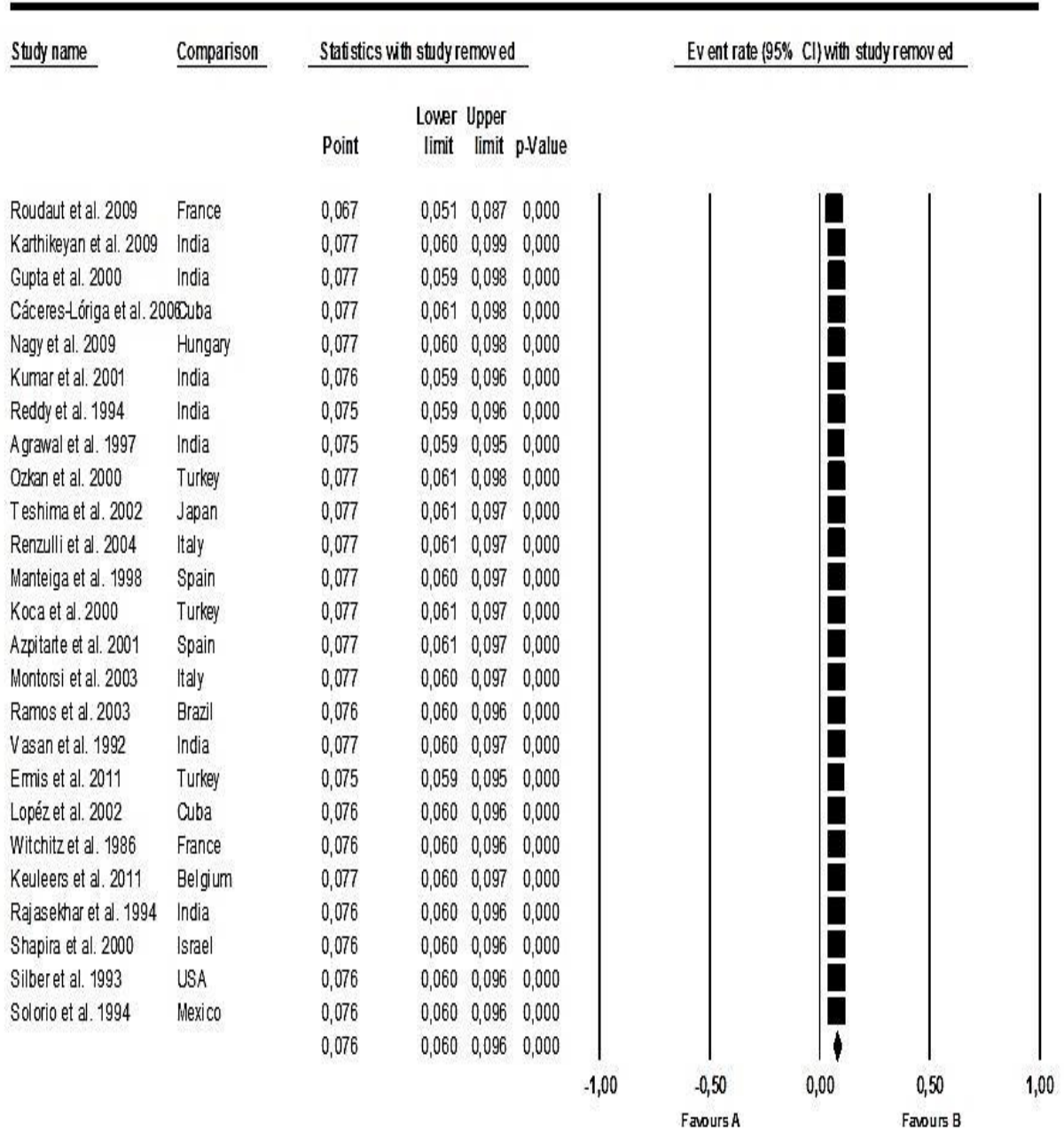
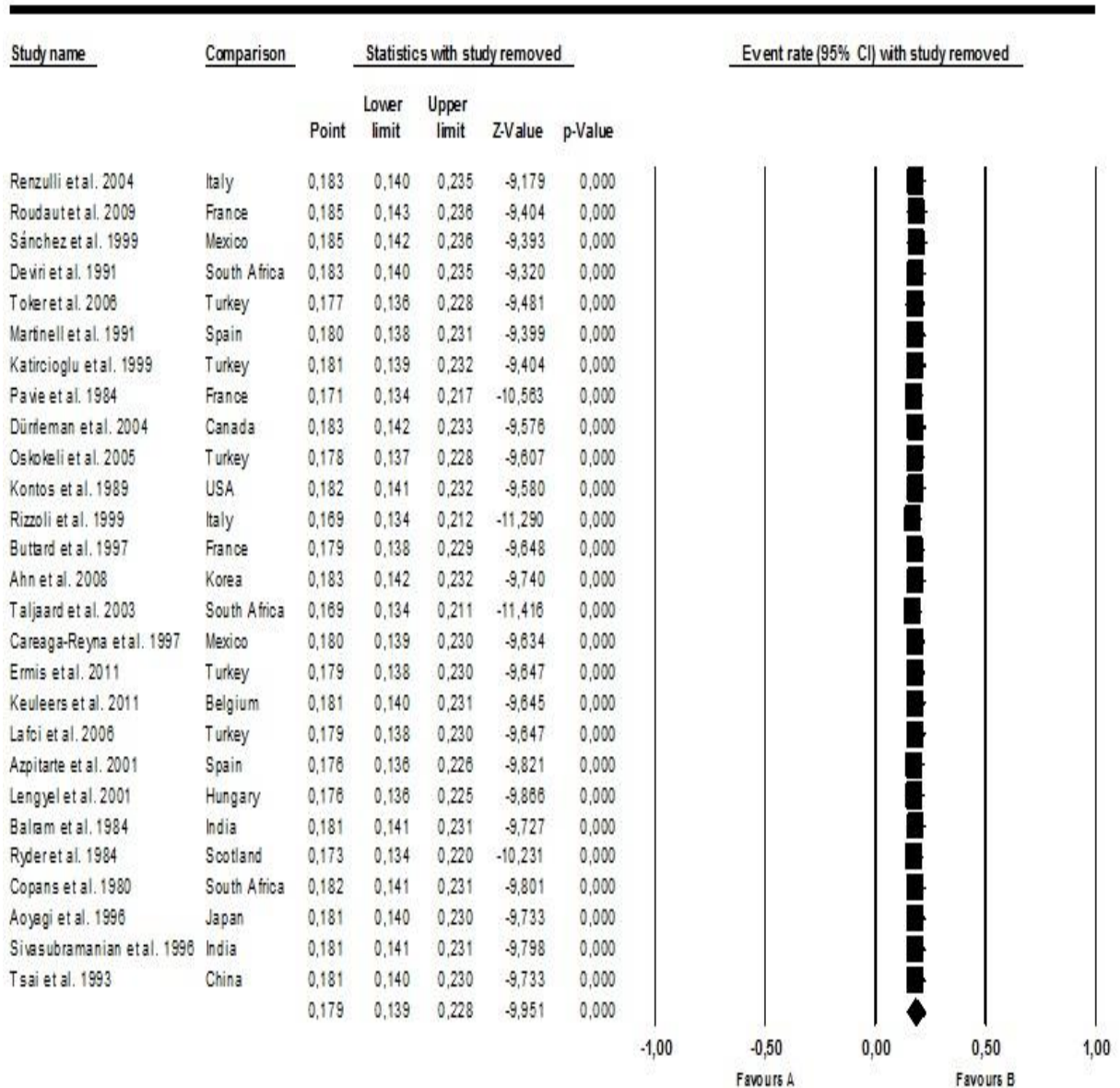




Gráfico 4 - One Study removed de mortalidade no grupo cirurgia por ordem decrescente do tamanho amostral



#### 7.2.4 – Outro conceito de Sucesso

Realizamos ainda a análise do desfecho sucesso com um terceiro conceito: consideramos todo sucesso parcial do grupo trombólise como sucesso quando o paciente não necessitava de nova cirurgia valvar durante todo o acompanhamento do estudo, incluindo acompanhamento hospitalar e ambulatorial. O grande problema desse conceito é que cada estudo acompanhou ambulatorialmente os pacientes por tempo diferente, com grande diferença de tempo de acompanhamento mesmo entre pacientes de um mesmo estudo. Por falta de dados claros, não é possível calcular o tempo médio de acompanhamento ambulatorial. Além do mais, houve pacientes do grupo cirúrgico que necessitaram de nova troca valvar durante o seguimento ambulatorial por motivos diversos, incluindo recidiva da trombose. Dessa forma, é questionável colocar como falha a necessidade de reoperação no seguimento ambulatorial apenas para o grupo trombólise. Com esse conceito, o sucesso no grupo cirurgia foi de 81,9% (77,2-85,7), enquanto no grupo trombólise foi de 79,3% (74,0-83,7) ( $p=0,43$ ).



FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100  
Fone: (031) 34099640 FAX: (31) 34099641



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de FÁBIO MORATO DE CASTILHO, nº de registro 2012655950. Às nove horas do dia vinte e três do mês de agosto de dois mil e treze, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar o trabalho final intitulado: "TRATAMENTO DE TROMBOSE DE PRÓTESE VALVAR: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE", requisito final para a obtenção do grau de mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Marcos Roberto de Sousa, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra ao candidato, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Marcos Roberto de Sousa/Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro/Coordenador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVADO</u>
Prof. Fidel Manuel Caceres-Loriga/Coordenador	Instituição: ICCCV	Indicação: <u>APROVADO</u>
Profa. Graziela Chequer	Instituição: UFMG	Indicação: <u>aprovado</u>
Profa. Carísi Anne Polanczyk	Instituição: UFRGS	Indicação: <u>APROVADO</u>

Pelas indicações, o candidato foi considerado. APROVADO

O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 23 de agosto de 2013.

Prof. Marcos Roberto de Sousa \_\_\_\_\_  
 Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro \_\_\_\_\_  
 Prof. Fidel Manuel Caceres-Loriga \_\_\_\_\_  
 Profa. Graziela Chequer \_\_\_\_\_  
 Profa. Carísi Anne Polanczyk (por videoconferência) \_\_\_\_\_  
 Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari/Coordenadora \_\_\_\_\_

Obs : Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari  
Coord. PG. em Ciências Aplicadas  
à Saúde do Adulto  
Faculdade de Medicina / UFMG

CONFERE COM ORIGINAL  
Centro de Pós-Graduação  
Faculdade de Medicina - UFMG

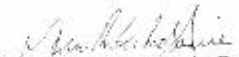


FACULDADE DE MEDICINA  
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO  
Av. P. of. Alfredo Alceni, 907 sala 553  
Belo Horizonte - MG - CEP 30.100  
Fone: (51) 3495.9541 - FAX: (51) 3495.9640




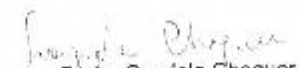
## DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores Marcos Roberto de Sousa, Antônio Luiz Pinho Ribeiro, Fidel Manuel Caceres-Loriga, Graziela Chequer e Carisi Anne Polanczyk (por videoconferência), aprovou a defesa da dissertação intitulada: **"TRATAMENTO DE TROMBOSE DE PRÓTESE VALVAR: REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE"**, apresentada pelo mestrando **FÁBIO MORATO DE CASTILHO**, para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Clínicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 23 de agosto de 2013.

  
Prof. Marcos Roberto de Sousa  
Orientador

  
Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro  
Coorientador

  
Prof. Fidel Manuel Caceres-Loriga

  
Profa. Graziela Chequer

  
Profa. Carisi Anne Polanczyk