

Substituição da valva mitral por aloenxerto valvar aórtico preservado em glutaraldeído

Claúdio A. SALLES*, Ênio BUFFOLO**, José Carlos S. ANDRADE**, Gilberto Lino VIEIRA*, Paulo M. BORÉM*, Marcos A. M. ANDRADE Jr. *, José Teles de MENDONÇA***, José WANDERLEY NETO***

RBCCV 44205-229

SALLES, C. A.; BUFFOLO, E.; ANDRADE, J. C. S.; VIEIRA, G. L.; BORÉM, P. M.; ANDRADE Jr., M. A. M.; MENDONÇA, J. T.; WANDERLEY NETO, J. - Substituição da valva mitral por aloenxerto valvar aórtico preservado em glutaraldeído. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 9 (1): 29-39, 1994.

RESUMO: No período de setembro de 1984 a dezembro de 1992, 145 pacientes selecionados foram submetidos a substituição isolada de valva mitral, utilizando-se valvas aórticas de cadáver obtidas durante autópsia, processadas em glutaraldeído e montadas em suporte flexível de Celcon recoberto com Dacron. Os pacientes apresentavam idade média de 22,5 anos, variando de 5 a 77 anos e 79 (54,5%) pacientes tinham idade igual ou inferior a 15 anos. Operações cardíacas prévias haviam sido, realizadas em 26 (18%) pacientes e 20 (13,8%) deles eram portadores de biopróteses de porco, pericárdico bovino ou dura-máter calcificadas. A mortalidade hospitalar (30 dias) foi de 3 (2,1%) pacientes. A evolução tardia coletou 709 pacientes-ano de seguimento total, correspondendo a um seguimento médio de 5 anos por paciente e máximo de 9 anos e 5 meses. Segmento completo foi obtido em 130 (91,5%) pacientes e parcial nos 12 pacientes restantes. Complicações relacionadas ao aloenxerto ocorreram em 48 pacientes, incluindo a fibrocalcificação, tromboembolismo, endocardite e escape para-valvar, correspondendo a uma incidência de $6,8\% \pm 0,9\%$ por paciente-ano. A fibrocalcificação levando a disfunção valvar representou a principal complicação, presente em 37 pacientes com uma incidência de $5,2\% \pm 0,8\%$ por paciente-ano. Todos os casos de calcificação ocorreram em pacientes com idade igual ou inferior a 15 anos, com um intervalo médio entre o implante valvar e a calcificação de 46 meses, variando de 14 a 100 meses. Reoperações foram realizadas em 44 pacientes com substituição da alobioprótese em 39, representando uma incidência de reoperações de $6,3\% \pm 0,9\%$ por paciente-ano e uma incidência de substituição da alobioprótese de $5,5\% \pm 0,9\%$ por paciente-ano. A principal causa da reoperação foi a calcificação, presente em 36 aloenxertos, sendo as outras causas representadas pela endocardite, escape para-valvar e insuficiência aórtica em valva natural. Ocorreram 15 óbitos tardios, representando uma mortalidade tardia de $2,1\% \pm 0,5\%$ por paciente-ano, porém apenas 3 óbitos estavam relacionados diretamente à alobioprótese, 10 à doença cardíaca (ICC, miocardiopatia e morte súbita) e 2 a outras causas (tuberculose e diabetes). A sobrevida atuarial em 10 anos foi de $82,9\% \pm 4,8\%$. A sobrevida atuarial em 10 anos livre de disfunção valvar devido a fibrocalcificação foi de $62,1\% \pm 8,4\%$ sendo de 100% para pacientes acima de 15 anos e $34,2\% \pm 11,2\%$ para pacientes com idade igual ou inferior a 15 anos. Embora a fibrocalcificação tenha representado a principal complicação tardia ocorrida com as alobiopróteses levando a disfunção valvar e representando a principal indicação para reoperações no grupo pediátrico, sua incidência foi significativamente menor que a incidência relatada na literatura para pacientes pediátricos portadores de xenobiopróteses.

DESCRIPTORIOS: valvas cardíacas artificiais; substitutos valvares; aloenxertos.

Estudo multicêntrico realizado no Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte; Escola Paulista de Medicina, São Paulo; Hospital de Clínicas, Aracaju; Santa Casa, Maceió.

Apresentado ao 21º Congresso Nacional de Cirurgia Cardíaca. Porto Alegre, RS, 24 a 26 de março, 1994.

Endereço para correspondência: Cláudio Salles, Rua Celso Porfírio Machado, 620, 30320-400 - Belo Horizonte, MG, Brasil.

INTRODUÇÃO

Os aloenxertos valvares aórticos foram utilizados pioneiramente por ROSS²⁰ e BARRATT-BOYES⁵ para substituição de valvas cardíacas, baseados em estudos experimentais e clínicos realizados por LAM *et alii*¹⁵ e MURRAY¹⁶ na década de 1950. Desde então, diferentes técnicas de preservação e esterilização de tecidos biológicos têm sido utilizadas, assim como enxertos viáveis e não viáveis. Em 1975, O'BRIEN¹⁷ introduziu o método da criopreservação para enxertos valvares aórticos, que demonstrou uma melhora dos resultados a longo prazo. Os enxertos aórticos criopreservados têm sido considerados por vários cirurgiões como o substituto ideal para a valva aórtica.

No período de 1969 a 1972, BUFFOLO⁶ realizou um estudo clínico utilizando valvas aórticas humanas preservadas em álcool e glicerina montadas em suporte não flexível de aço inoxidável recoberto com Dacron. Estas valvas montadas no próprio Hospital sem um controle rígido de qualidade foram implantadas em 40 pacientes em posições aórtica e mitral. Os resultados iniciais foram satisfatórios e muito superiores aos obtidos com valvas de porco tratadas por métodos similares incluindo o formaldeído. A maioria destes pacientes, no entanto, teve que ser reoperada devido a disfunção valvar e o achado cirúrgico, mais freqüente, era a rotura de válvulas, geralmente ao nível dos pés do suporte e rotura da sutura do tecido resultante do uso de um suporte de metal não flexível e de falhas técnicas no processo de montagem. Fibrocalcificação das válvulas foi um achado raro¹¹ e vários pacientes sobreviveram com este aloenxerto aórtico por períodos superiores a 15 anos sem sinais de disfunção valvar.

A introdução do glutaraldeído para preservação de tecido biológico por CARPENTIER *et alii*⁹ em 1969 resultou em um aumento das ligações cruzadas do colágeno, preservando a integridade das fibras colágenas, aumentando a estabilidade do tecido biológico e diminuindo a biodegradação. Esta melhoria na preservação do tecido proporcionou um tecido biológico relativamente inerte devido a redução de sua antigenicidade. O uso de suportes flexíveis combinado com as vantagens da utilização do glutaraldeído permitiu a reabilitação das valvas de porco como substitutos das valvas cardíacas e bons resultados a longo prazo foram relatados com o emprego das xenobiopróteses preservadas em glutaraldeído^{19, 21}. Entretanto, a incidência de degeneração fibrocálcica é muito alta em crianças, utilizando-se valvas de porco e pericárdio bovino preservadas em glutaraldeído^{3, 4, 10, 12, 18, 28}.

Com o objetivo de procurar um substituto valvar para crianças com maior durabilidade, especialmen-

te para utilização em posição mitral, decidiu-se associar as vantagens dos aloenxertos^{6, 11} com a técnica de preservação do tecido biológico pelo glutaraldeído⁹, objetivando processar um aloenxerto valvar aórtico em glutaraldeído e a montagem em um suporte flexível. O trabalho de processamento do tecido e montagem ficou sob a responsabilidade de um laboratório dedicado a industrialização de xenobiopróteses (Labcor Laboratórios, Belo Horizonte). Este substituto valvar cardíaco foi definido como um aloenxerto valvar aórtico preservado em glutaraldeído e montado em suporte ou simplesmente como uma alobioprótese²².

Um estudo multicêntrico envolvendo quatro instituições médicas do País foi estabelecido para utilização destas valvas em pacientes de alto risco, como crianças e pacientes portadores de biopróteses calcificadas.

Trata-se de experiência pioneira e inédita, iniciada há dez anos, que tem sido divulgada na literatura médica nacional e internacional e merecido o interesse de outros cirurgiões^{7, 8, 14, 23, 24, 25, 26, 27}.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Pacientes

No período de setembro de 1984 a dezembro de 1992, 145 pacientes selecionados foram submetidos a substituição isolada da valva mitral utilizando-se aloenxertos valvares aórticos preservados em glutaraldeído e montados em suporte. A maioria era considerada de alto risco para substituição valvar devido a baixa idade ou a presença de bioprótese calcificada implantada previamente.

Não foram incluídos neste estudo 40 outros pacientes submetidos a substituição da valva aórtica, da valva tricúspide, da valva pulmonar e a dupla substituição valvar (mitral e aórtica ou mitral e tricúspide) por aloenxertos aórticos, selecionando-se nesta série apenas as substituições isoladas da valva mitral.

Os pacientes apresentavam idade média de 22,5 anos, variando de 5 a 77 anos e 79 (54,5%) pacientes tinham idade igual ou inferior a 15 anos. Operações cardíacas prévias haviam sido realizadas em 26 (18%) pacientes e 20 (13,8%) eram portadores de biopróteses de porco, pericárdio bovino ou duramáter calcificadas. Seis pacientes haviam sido submetidos previamente a comissurotomia ou valvoplastia mitral; 58 (40%) pacientes eram do sexo masculino e 87 (60%) do sexo feminino.

Os diagnósticos pré-operatórios, confirmados

TABELA 1
DIAGNÓSTICOS PRÉ-OPERATÓRIOS

DIAGNÓSTICOS PRÉ-OPERATÓRIOS	Nº DE PACIENTES
Insuficiência mitral isolada	60
Estenose mitral isolada	21
Disfunção de bioprótese (calcificação)	20
Dupla lesão mitral isolada	17
Lesões mitrales e lesões tricúspides	13
Lesões mitrales e lesões aórticas	8
Lesões mitrales, aórticas e tricúspides	2
Lesões mitrales + CIA	2
Lesão mitral, aórtica + PCA	1
Lesão mitral + insuficiência coronária	1
Total	145

pela ecocardiografia e pelo cateterismo intracardíaco na maioria deles, estão na Tabela 1, mostrando a presença de lesões mitrales isoladas em 98 pacientes, associação de lesões valvares aórticas e tricúspides em 23, associação de CIA e PCA em 3 e insuficiência coronária em 1, além dos 20 pacientes portadores de biopróteses mitrales calcificadas.

A avaliação funcional revelou que 139 (95,8%) pacientes encontravam-se em grau funcional III ou IV (NYHA) sendo que 87 (60,0%) estavam em grau III, 52 (35,8%) em grau IV e 6 (4,2%) em grau II.

Na Tabela 2 estão relacionadas os procedimentos cirúrgicos realizados nos 145 pacientes da série, demonstrando que em 128 foi realizada apenas a substituição da valva mitral e nos restantes 17 foram associados outros procedimentos, incluindo plastia das valvas aórtica e tricúspide, correção de lesões congênitas e revascularização do miocárdio.

Obtenção e Preservação do Aloenxerto

As valvas aórticas humanas foram obtidas durante autópsia e os critérios utilizados para obten-

ção do aloenxerto foram: doador com idade inferior a 40 anos, sem nenhuma evidência de intoxicação exógena, colagenose, infecção sistêmica, doença maligna e retirada do enxerto em menos de 12 horas após o óbito. A aorta ascendente, o tronco pulmonar e a via de saída de ambos os ventrículos removidos em bloco, lavados em solução salina e colocados em recipiente de plástico esterilizado contendo solução salina fosfatada tamponada com pH 7,4 a 4°C, e transportados imediatamente ao laboratório onde o enxerto é dissecado cuidadosamente sob condições estéreis. A valva aórtica é processada utilizando-se o mesmo método empregado para as valvas aórticas de porco, usando glutaraldeído purificado diluído em solução salina fosfatada tamponada a 0,4% com pH 7,4 e baixa pressão de fixação. Um pequeno fragmento da parede aórtica é enviado para exame microscópico para avaliar a integridade das fibras colágenas e das células.

O enxerto aórtico preservado em glutaraldeído é montado de maneira similar às biopróteses de porco em um suporte flexível de Celcon com baixo perfil recoberto com Dacron (Figura 1). Após a

TABELA 2
OPERAÇÕES REALIZADAS

OPERAÇÃO REALIZADA	Nº DE PACIENTES
Substituição da valva mitral	128
Substituição mitral + anuloplastia tricúspide	6
Substituição mitral + valvuloplastia ou comissurotomia aórtica	6
Substituição mitral + fechamento de CIA	2
Substituição mitral + valvuloplastia aórtica + correção de PCA	1
Substituição mitral + revascularização miocárdica	1
Substituição mitral + correção de aneurisma de junção AV	1
Total	145

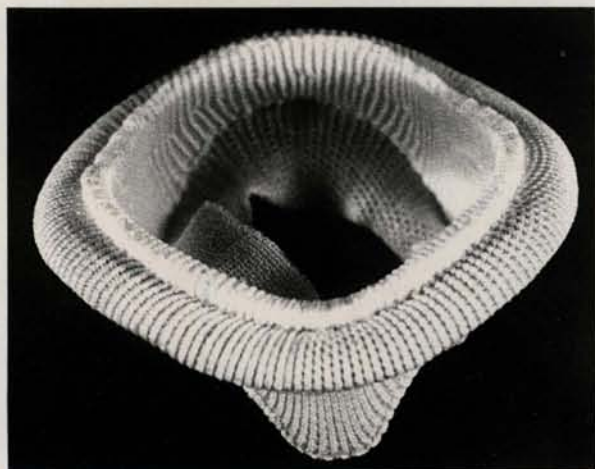


Fig. 1 - Suporte flexível de Celcon recoberto com tecido de Dacron.

montagem as valvas são colocadas em uma solução de formaldeído a 4°C para esterilização e culturas seriadas são obtidas para confirmar a esterilidade. As alobiopróteses para substituição da valva mitral são disponíveis em diâmetros externos de 25, 27, 29 e 31 mm (Figura 2).

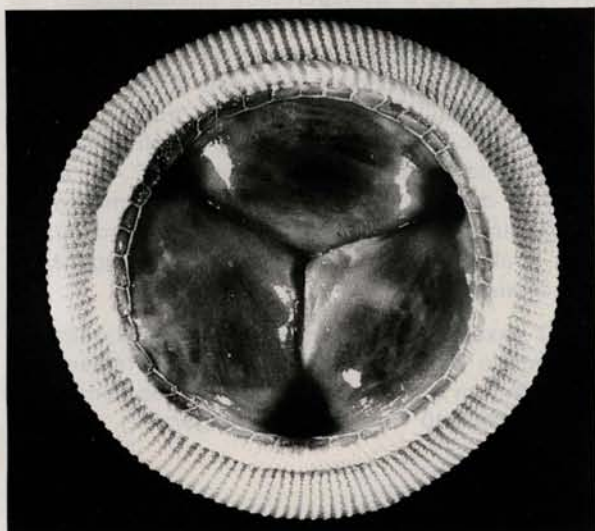


Fig. 2 - Aloenxerto aórtico preservado em glutaraldeído e montado em suporte para substituição da valva mitral.

Técnica Cirúrgica

A esternotomia mediana foi utilizada na maioria dos pacientes e a circulação extracorpórea foi estabelecida usando-se oxigenador de bolhas, hemodiluição e hipotermia sistêmica a 27°C. Proteção miocárdica foi obtida através de cardioplegia cristaloide com a solução de St. Thomas injetada por via

anterógrada. As valvas foram substituídas com pontos separados reforçados ou não com almofadas de Teflon ou através de sutura contínua utilizada por um dos cirurgiões participantes do estudo.

Anticoagulantes não foram utilizados rotineiramente, exceto em pacientes com fibrilação atrial crônica. Os pacientes são revistos a cada 6 meses, de acordo com protocolo de estudo estabelecido, incluindo o exame ecocardiográfico na maioria deles.

RESULTADOS

A mortalidade hospitalar (30 dias) foi de 3 (2,1%) pacientes e as causas de óbito foram: baixo débito cardíaco, falência de múltiplos órgãos e complicações neurológicas.

O seguimento completo foi obtido em 91,5% dos pacientes, que sobreviveram à operação e receberam alta hospitalar. O seguimento parcial foi conseguido em 12 (8,5%) pacientes que não foram localizados para este estudo em 1994, mas que foram avaliados em diferentes períodos do pós-operatório tardio.

Este estudo coletou 709 pacientes-ano de seguimento documentado, correspondendo a um seguimento médio de 5 anos por paciente, num máximo de 9 anos e 5 meses. Os dados foram analisados através de métodos relacionados ao tempo, utilizando-se a distribuição exponencial e o método atuarial.

A avaliação ecocardiográfica com Doppler foi realizada na maioria dos pacientes para avaliar o desempenho da alobioprótese, incluindo velocidade de pico, gradiente de pico e gradiente médio. Os resultados foram comparados com uma bioprótese porcina disponível no mercado e os gradientes através de ambas as valvas foram muito similares, mostrando uma média de 5,8 mm Hg. Na avaliação tardia dos pacientes o ecodoppler foi utilizado para detectar precocemente alterações estruturais dos folhetos e disfunção valvares.

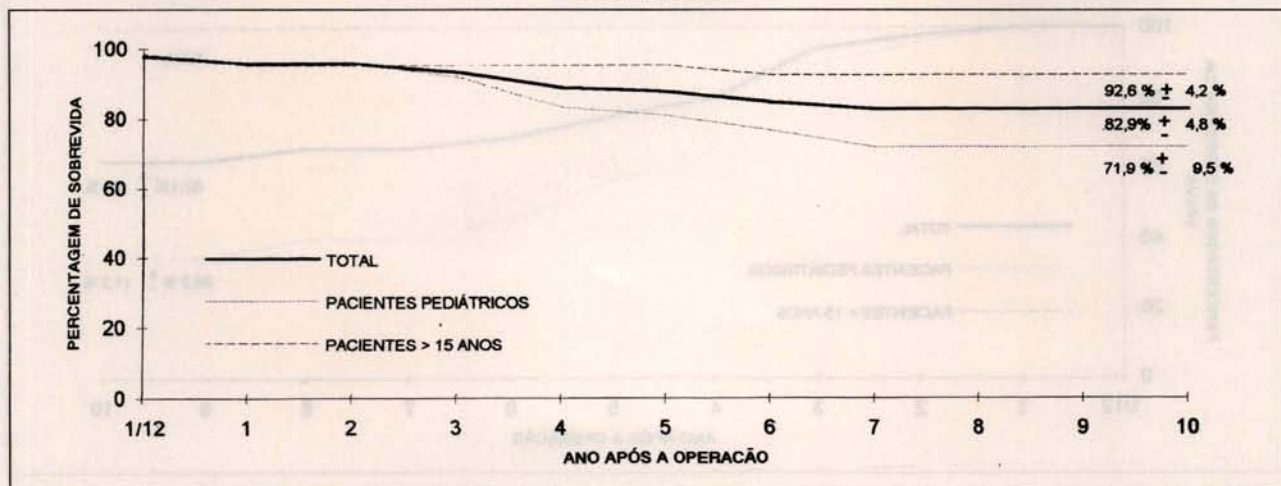
Mortalidade Tardia e Sobrevida

A curva de sobrevida atuarial para os 145 pacientes submetidos a substituição da valva mitral por aloenxertos aórticos preservados em glutaraldeído é mostrada no Gráfico 1, calculada segundo ANDERSON *et alii*¹ e demonstra uma sobrevida atuarial em 10 anos (\pm erro padrão)* de 82,9 \pm 4,8%, incluindo a mortalidade cirúrgica. Esta curva

* Mais ou menos 2 erros padrões proporcionaram um intervalo de confiança de aproximadamente 95%, calculado pela fórmula de Greenwood.

GRÁFICO 1

CURVAS DE SOBREVIDA ATUARIAL EM 10 ANOS PARA A SÉRIE TOTAL DE 145 PACIENTES E PARA OS DOIS DIFERENTES GRUPOS ETÁRIOS.



de sobrevivência inclui apenas os pacientes que estão vivos e com a alobioprotese íntegra e sem sinais de disfunção. Os pacientes nos quais os aloenxertos foram substituídos em reoperações foram removidos. As curvas de sobrevivência atuarial de acordo com a idade dos pacientes também estão, ilustradas no Gráfico 1 e mostram uma sobrevivência atuarial em 10 anos de 92,6% ± 4,2% para os pacientes acima de 15 anos e de 71,9% ± 9,5% para o grupo etário com idade igual ou inferior a 15 anos.

A mortalidade tardia foi de 2,1% ± 0,5% por paciente-ano; a mortalidade para pacientes com idade igual ou inferior a 15 anos foi de 3,4% ± 0,9% por paciente-ano e para pacientes acima de 15 anos

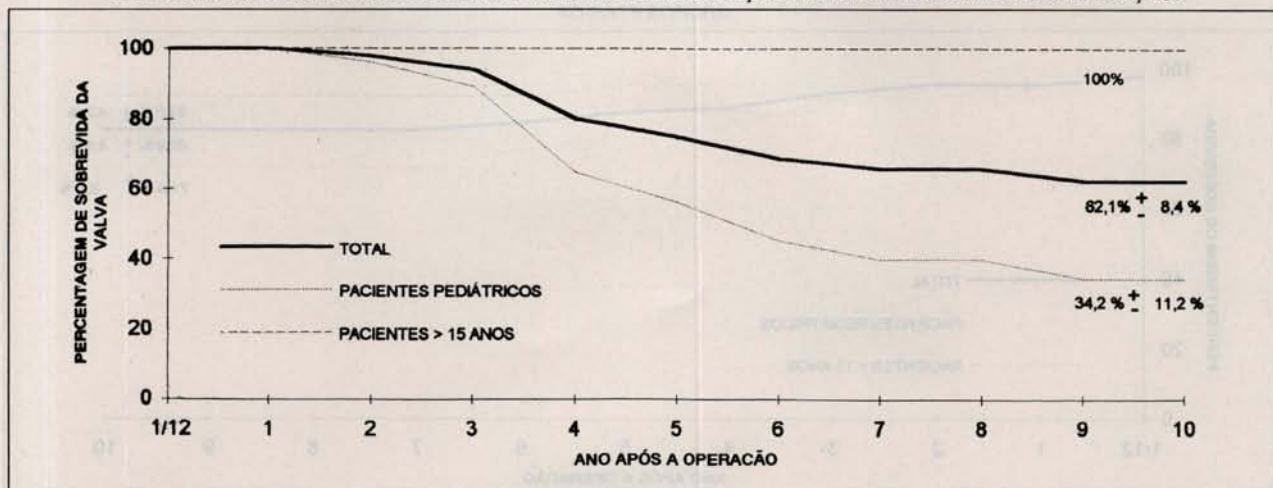
foi de 0,8% ± 0,8% por paciente-ano. As causas relacionadas à doença cardíaca foram responsáveis por 66,7% dos óbitos e a principal causa foi a insuficiência cardíaca congestiva. As causas relacionadas à alobioprotese representaram 20% da mortalidade tardia. Dois pacientes evoluíram para o óbito após reoperação para substituição da bioprotese calcificada em um e devido a endocardite fúngica em outro. Um terceiro paciente evoluiu para o óbito devido a fibrocalcificação severa da alobioprotese antes de ser submetido a nova intervenção cirúrgica. Causas não relacionadas à bioprotese ou à doença cardíaca (diabetes e tuberculose) representaram 13,3% da mortalidade tardia (Tabela 3).

TABELA 3
CAUSAS DE MORTALIDADE TARDIA

CAUSAS	Nº DE PACIENTES	% / PACIENTE-ANO
Relacionadas ao aloenxerto	3	0,4% ± 0,4%
Calcificação	2	0,3%
Endocardite	1	0,1%
Relacionada a doença cardíaca	10	1,4% ± 0,5%
Insuficiência cardíaca congestiva	6	0,8%
Cardite reumática	2	0,3%
Morte súbita	2	0,3%
Outras causas	2	0,3% ± 0,3%
Diabetes	1	0,1%
Tuberculose	1	0,1%
Total	15	2,1% ± 0,5%

GRÁFICO 2

CURVAS ATUARIAIS DE SOBREVIDA EM 10 ANOS LIVRE DE DISFUNÇÃO VALVAR DEVIDO A FIBROCALCIFICAÇÃO.



Complicações Tardias

A Tabela 4 mostra as complicações tardias relacionadas à alobioprótese e à doença cardíaca. Complicações relacionadas ao aloenxerto ocorreram em 48 pacientes, incluindo a fibrocalcificação, tromboembolismo, endocardite e escape paravalvar, correspondendo a uma incidência de $6,8\% \pm 0,9\%$ por paciente-ano. A biodegradação do colágeno levando a fibrocalcificação das válvulas aórticas foi a mais importante complicação tardia, observada em 37 pacientes, 36 dos quais foram submetidos a reoperação com um óbito. Todos os pacientes que evoluíram para calcificação do aloenxerto apresentaram idade igual ou inferior a 15 anos. A calcificação desenvolveu-se em períodos de 14 a 100 meses após o implante valvar, com um intervalo médio

entre implante e calcificação de 46 meses. A degeneração da alobioprótese não ocorreu em nenhum paciente com idade superior a 15 anos. A maioria das valvas retiradas estavam severamente calcificadas, resultando em uma estenose severa associada ou não a regurgitação devido a rotura de válvulas. A incidência de calcificação valvar foi de $5,2\% \pm 0,8\%$ por paciente-ano e para pacientes com idade igual ou inferior a 15 anos, a incidência de calcificação foi de $10,5\% \pm 2,3\%$ por paciente-ano.

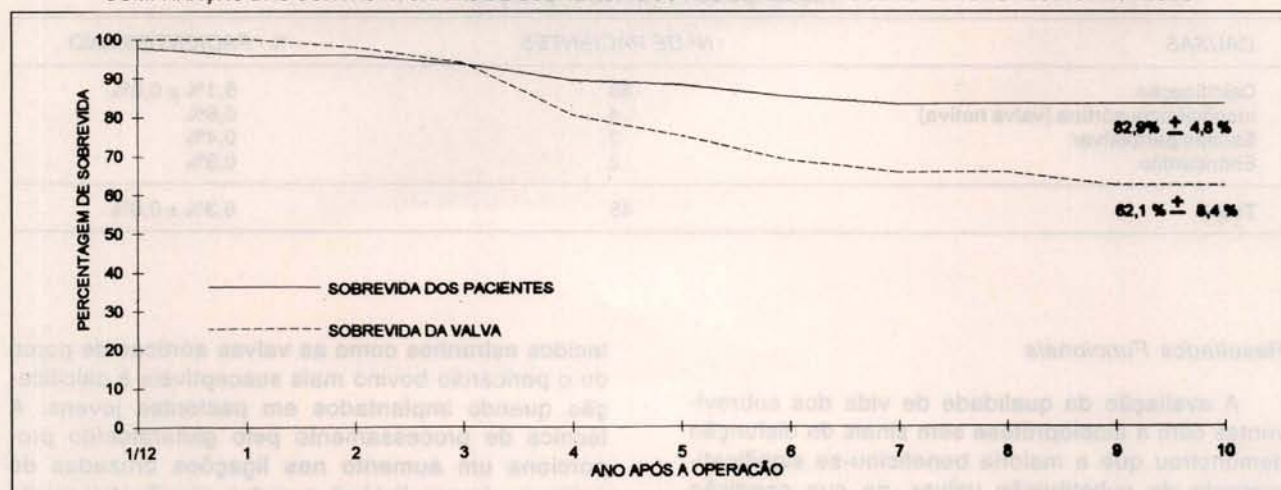
A sobrevivência atuarial livre de fibrocalcificação valvar em 10 anos ou sobrevivência do aloenxerto foi de $62,1\% \pm 8,4\%$. Para os 79 pacientes com idade igual ou inferior a 15 anos, a sobrevivência da alobioprótese foi de $34,2\% \pm 11,2\%$ e para os pacientes com

TABELA 4
COMPLICAÇÕES TARDIAS RELACIONADAS COM O ALOENXERTO E COM A DOENÇA CARDÍACA

COMPLICAÇÕES	Nº DE PACIENTES	% / PACIENTE-ANO
Relacionada ao aloenxerto	48	$6,8\% \pm 0,9\%$
Calcificação	37	$5,2\% \pm 0,8\%$
Tromboembolismo	6	0,8%
Escape paravalvar	3	0,4%
Endocardite	2	0,3%
Relacionada a doença cardíaca	22	$3,1\% \pm 0,6\%$
Insuficiência cardíaca congestiva	10	1,4%
Insuficiência aórtica (valva nativa)	8	1,2%
Cardite reumática	2	0,3%
BAVT	1	0,1%
Insuficiência coronária	1	0,1%

GRÁFICO 3

COMPARAÇÃO DAS CURVAS ATUARIAS DE SOBREVIDA DOS PACIENTES E DE SOBREVIDA DAS ALOBIOPRÓTESES.



idade acima de 15 anos, a sobrevivência atuarial em 10 anos livre de calcificação foi de 100% (Gráfico 2).

Endocardite fúngica por *Candida albicans* ocorreu em uma paciente, 3 meses após a operação, relacionada a uma infecção vaginal, exigindo uma reoperação que resultou em óbito pós-operatório devido a síndrome de angústia respiratória aguda e baixo débito cardíaco. Endocardite infecciosa por *Staphylococcus aureus* ocorreu em outro paciente, 2 meses após a substituição valvar, o qual foi submetido a nova substituição valvar, que resultou em completa recuperação do paciente.

Episódios tromboembólicos foram observados em 6 pacientes. Quatro apresentaram embolia cerebral com seqüela neurológica, 1 apresentou uma pequena embolia cerebral com recuperação total sem seqüela e um quinto paciente apresentou embolia periférica para artéria femoral. Dois destes episódios tromboembólicos ocorreram no pós-operatório imediato (primeira semana).

Escape paravalvar ocorreu em 3 pacientes que foram submetidos a reoperações para reparo da lesão.

Insuficiência cardíaca congestiva foi a complicação tardia mais comum relacionada à doença cardíaca ocorrendo em 10 pacientes, a maioria com lesões miocárdicas avançadas, o que resultou no óbito de 6 destes pacientes.

Recidiva da doença reumática, apesar do uso profilático de penicilina, ocorreu em 2 pacientes, que evoluíram para o óbito.

Insuficiência aórtica em valva natural desenvolveu-se em 8 pacientes, 6 dos quais foram subme-

tidos a reoperação para substituição da valva; em 2 a indicação principal para a reoperação foi a calcificação da alobioprótese mitral.

Um paciente evoluiu com BAV e foi submetido a implante de marcapasso cardíaco definitivo. Finalmente 1 paciente portador de insuficiência coronária e submetido a revascularização miocárdica simultânea permanece com angina.

Reoperações

Quarenta e cinco reoperações foram realizadas em 44 pacientes com uma incidência de $6,3\% \pm 0,9\%$ por paciente-ano. A incidência de reoperações para os pacientes do grupo pediátrico foi de $11,3\% \pm 3,4\%$ por paciente-ano e para pacientes acima de 15 anos de $1,4\% \pm 0,8\%$ por paciente-ano. A principal indicação para substituição da alobioprótese foi a disfunção valvar devido a fibrocalcificação. Outras causas que levaram a reoperações foram: insuficiência aórtica em valva natural, escape paravalvar e endocardite (Tabela 5).

As alobiopróteses foram substituídas em 39 pacientes e preservadas em 5 durante as reoperações. Em um dos pacientes com substituição da valva aórtica em outro Serviço devido a regurgitação, decidiu-se substituir também a alobioprótese que apresentava aspecto normal, por uma prótese mecânica. Este paciente foi a óbito 19 meses após devido a complicações hemorrágicas da anticoagulação. Os 3 pacientes submetidos a reoperações para correção de escape paravalvar apresentaram aloenxertos com aspecto normal, que foram preservados.

TABELA 5
INDICAÇÕES PARA REOPERAÇÃO

CAUSAS	Nº DE PACIENTES	% / PACIENTES-ANO
Calcificação	36	5,1% ± 0,8%
Insuficiência aórtica (valva nativa)	4	0,6%
Escape paravalvar	3	0,4%
Endocardite	2	0,3%
Total	45	6,3% ± 0,9%

Resultados Funcionais

A avaliação da qualidade de vida dos sobreviventes com a alobioprótese sem sinais de disfunção demonstrou que a maioria beneficiou-se significativamente da substituição valvar, na sua condição clínica. A Tabela 6 compara o grau funcional (NYHA) pré e pós-operatório, demonstrando que antes da operação 95,8% dos pacientes encontravam-se em grau funcional III ou IV e que na época da última revisão clínica 96,6% deles estavam em grau funcional I ou II.

COMENTÁRIOS

A introdução do glutaraldeído para a preservação do tecido biológico representou um grande avanço para a cirurgia de substituição das valvas cardíacas, juntamente com o uso de suportes flexíveis para montagem. Biopróteses de porco e o pericárdio bovino tornaram-se comercialmente disponíveis e amplamente utilizados durante as últimas duas décadas com bons resultados tardios. A baixa incidência de fenômenos tromboembólicos e a não necessidade do uso de anticoagulantes representam as principais vantagens.

Entretanto, a incidência da biodegradação do colágeno revelou-se muito alta em crianças, resultando em disfunção valvar precoce devido a fibrocalcificação. Uma das explicações para esta biodegradação precoce e pela fibrocalcificação seria o aumento do metabolismo do cálcio em crianças, tornando

tecidos estranhos como as valvas aórticas de porco ou o pericárdio bovino mais susceptíveis à calcificação quando implantados em pacientes jovens. A técnica de processamento pelo glutaraldeído proporciona um aumento nas ligações cruzadas do colágeno (*cross-linking*) e reduz significativamente a antigenicidade dos tecidos biológicos, porém não os torna totalmente inertes biologicamente. Tem sido considerado que fatores imunológicos podem ter algum efeito em crianças recebendo xenobiopróteses e eventualmente levar a um fenômeno de rejeição acelerada, que resulta em uma degeneração relativamente precoce da bioprótese ¹⁰.

Tecidos alogênicos tratados pelo glutaraldeído podem resultar em um tecido biológico inteiramente inerte quando comparado aos xenoenxertos tratados pelo glutaraldeído. Os fatores imunológicos que podem levar ao fenômeno de rejeição podem ser considerados mais improváveis em crianças submetidas a substituição valvar por uma alobioprótese aórtica preservada em glutaraldeído.

Apesar dos esforços para se obter um melhor substituto para as valvas cardíacas a ser utilizado em crianças, particularmente para a posição mitral, a calcificação permanece a principal complicação tardia, neste grupo de pacientes, com aloenxertos aórticos preservados em glutaraldeído.

Nos últimos anos, pesquisas realizadas em bioquímica das ligações cruzadas do colágeno têm sugerido que o glutaraldeído não é agente ideal para a preservação do tecido colágeno e seria um dos fatores responsáveis pela calcificação, porém

TABELA 6
RESULTADOS FUNCIONAIS (NYHA)

GRAU FUNCIONAL	PRÉ-OPERATÓRIO	PÓS-OPERATÓRIO
I	-	82,4%
II	4,2%	14,2%
III	60,0%	2,6%
IV	35,8%	0,8%

um agente comprovadamente melhor ainda não foi encontrado.

A sobrevida atuarial livre de fibrocalcificação valvar em 10 anos ou a sobrevida da alobioprótese, foi de 100% para pacientes acima de 15 anos e este período de seguimento é suficiente para uma avaliação do desempenho desta valva a longo prazo. Entretanto, para pacientes com idade igual ou inferior a 15 anos, a sobrevida atuarial da alobioprótese em 10 anos foi de $34,2\% \pm 11,2\%$.

Comparando os resultados obtidos neste presente estudo para o grupo de pacientes pediátricos com outras biopróteses no mesmo grupo etário, foram observadas diferenças muito significativas.

ODELL *et alii*¹⁸ relataram uma sobrevida atuarial livre de calcificação em 6 anos de $14,3\% \pm 5,6\%$ para a bioprótese de porco e uma sobrevida atuarial em 4 anos de apenas $4,4\% \pm 5,3\%$ para a bioprótese de pericárdio bovino em pacientes pediátricos. Os mesmos autores também relataram uma sobrevida atuarial livre de disfunção valvar em 8 anos de $27,6\% \pm 9,2\%$ para o aloenxerto aórtico esterilizado em antibiótico e montado em suporte, o que é inferior a nossos resultados com os aloenxertos aórticos preservados em glutaraldeído.

ANGEL *et alii*² não encontraram diferença na durabilidade dos aloenxertos aórticos frescos e montados em suporte, comparando com as xenobiopróteses; não é mencionada a idade dos pacientes no trabalho.

A incidência de calcificação das alobiopróteses foi de $10,5\% \pm 2,6\%$ por paciente-ano comparado com uma incidência de 23% por paciente-ano para a bioprótese de dura-máter observada em nossa Instituição¹³ e 23% por paciente-ano para a bioprótese de porco para pacientes com idade igual ou inferior a 20 anos relatados por ANTUNES & SANTOS³ e ANTUNES⁴. ODELL *et alii*¹⁸ relataram em 1987 uma incidência de calcificação de 45,9% num intervalo médio de $37,2 \pm 14,5\%$ meses para a bioprótese de porco e 53,8% em $28,7 \pm 7,4$ meses para a bioprótese de pericárdio bovino no grupo de pacientes pediátricos. GEHA *et alii*¹⁰ relataram uma incidência de calcificação de 20% num período de 18 a 45 meses para a bioprótese de porco e ANTUNES & SANTOS³ e ANTUNES⁴ relataram 80% de calcificação ao final de 6 anos para a bioprótese de porco. A utilização de bioprótese de porco foi suspensa na Mayo Clinic na década de 1980 para pacientes abaixo de 18 anos devido a alta incidência de calcificação²⁸.

Os resultados obtidos nestes 10 anos de investigação clínica sugerem e até demonstram através de uma avaliação estatística inicial que os aloenxertos aórticos preservados em glutaraldeído e montados em suporte apresentam menor incidência de disfunção valvar devido a fibrocalcificação em pacientes pediátricos e provavelmente também em adultos quando comparado com as xenobiopróteses. Isto confirma nossa proposição inicial de que este substituto valvar representa mais um avanço na cirurgia das valvas cardíacas.

ANGEL W, O'RY J, LAMBERT J, KOTZ J. Durability of the valve aortic support. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 88: 48-52, 1984.

ANTUNES M J & SANTOS J F. Preservação de aloenxerto aórtico humano por glutaraldeído em suporte sintético. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 3: 1-8, 1988.

ANTUNES M J - Substituição valvar por xenoprótese: fatores morais em suporte e preservação. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 3: 1-8, 1988.

BOURDIN E, SALLES C A, NETO J W, MENCKEN G J, CARAPINHA F J, ANDRADE J C & T. CARAPINHA F J. Substituição valvar por xenoprótese. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 3: 1-8, 1988.

CARPENTIER A, LEMAYRE G, ROBERT J, CARPENTIER A, BUBOT C - Bioprótese de aorta. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 3: 1-8, 1988.

DEBNA A, STANLEY H C, DONOHUE J F, KILMAN J W, BURDET M J, ROBERTS W G. Long term follow up of aortic bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 88: 321-344, 1984.

GEHA A, C. BURDICK E, FORTE V, ANDRADE J C & GODOY M F. Estudo de substituição da valva mitral por aloenxerto valvar aórtico preservado em glutaraldeído. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 3: 1-8, 1988.

LANZetta J E, STANLEY H C, BURDET M J, ROBERTS W G, KILMAN J W, DONOHUE J F. Long term follow up of aortic bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 88: 321-344, 1984.

LAMBERT J E, STANLEY H C. The aortic valve prosthesis of surgical repair. *Br J Surg*, 72: 224-230, 1984.

LANZETTA J E, O'RY J, LAMBERT J, KOTZ J. Durability of the valve aortic support. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 88: 48-52, 1984.

ODELL R J, SCHWARTZ J J, STANLEY H C. Aortic valve prosthesis of surgical repair. *Br J Surg*, 72: 224-230, 1984.

ODELL R J, SCHWARTZ J J, STANLEY H C. Aortic valve prosthesis of surgical repair. *Br J Surg*, 72: 224-230, 1984.

ODELL R J, SCHWARTZ J J, STANLEY H C. Aortic valve prosthesis of surgical repair. *Br J Surg*, 72: 224-230, 1984.

RBCCV 44205-229

SALLES, C. A.; BUFFOLO, E.; ANDRADE, J. C. S.; VIEIRA, G. L.; BORÉM, P. M.; ANDRADE Jr., M. A. M.; MENDONÇA, J. T.; WANDERLEY NETO, J. - Mitral valve replacement with glutaraldehyde preserved aortic allografts. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 9(1): 29-39, 1994.

ABSTRACT: From September 1984 to December 1992, 145 selected patients underwent mitral valve replacement using cadaver aortic valves obtained during routine autopsy, processed in glutaraldehyde and mounted into flexible stents made of Celcon and covered with Dacron fabric. Mean age was 22.5 years, ranging from 5 to 77 years and 54.5% (79 patients) were 15 years old or younger. Twenty patients (13.8%) had undergone previous mitral valve replacement using porcine, bovine pericardial and dura mater valves, which were calcified. Six patients had undergone a previous mitral valvuloplasty. Hospital mortality (30 days) was 2.1% (3 patients). It was collected 709 patient-years of total follow-up, corresponding to a mean follow-up of 5 years per patient. The longest follow-up was 9 years and 5 months. Late complications related to the allograft were present in 48 patients, including fibrocalcification, thromboembolism, endocarditis and peri-valvular leak, corresponding to an incidence of $6.8\% \pm 0.9\%$ per patient-year. Fibrocalcification was the most important late complication, and it was observed in 37 patients, representing an incidence of $5.2\% \pm 0.8\%$ per patient-year. All patients who developed calcification in the implanted valves were 15 years old or younger. Calcification developed from 14 to 100 months after implantation and the mean interval between valve insertion and calcification was 46 months. Reoperations were performed on 44 patients, and the alobioprostheses was replaced in 30 of them. The incidence of reoperation was $6.3\% \pm 0.9\%$ per patient-year. There were 15 late deaths with a mortality rate of $2.1\% \pm 0.5\%$ per patient-year. Only 3 deaths were valve related. The 10-year actuarial survival was $82.9\% \pm 4.8\%$. The overall 10-year freedom from valve dysfunction due to calcification was $62.1\% \pm 11.2\%$; for patients 15 years old or younger was $24.2\% \pm 11.2\%$, and it was 100% for patients older than 15 years. Although fibrocalcification has remained the most important late complication observed in the pediatric age group and the main cause for reoperation, its incidence was much lower than the calcification rate reported in the literature for xenobioprostheses in young patients.

DESCRIPTORS: heart valves prostheses, biological; valvar substitutes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ANDERSON, R. P.; BONCHECK, L. L.; GRUNKEMEIER, G. L.; LAMBERT, L. E.; STARR, A. - The analysis and presentation of surgical results by actuarial methods. *J. Surg. Res.*, 16: 224-230, 1974.
- 2 ANGEL, W. W.; OURY, J. H.; LAMBERTI, J. J.; KOZIOL, J. - Durability of the viable aortic allograft. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 98: 48-56, 1989.
- 3 ANTUNES, M. J. & SANTOS, L. P. - Performance of glutaraldehyde preserved porcine bioprosthesis as a mitral valve substitute in a young population group. *Ann. Thorac. Surg.*, 37: 387-392, 1984.
- 4 ANTUNES, M. J. - Bioprosthetic valve replacement in children: long-term follow-up of 135 isolated mitral valve implantations. *Eur. Heart J.*, 5: 913-918, 1984.
- 5 BARRAT-BOYES, B. G. - A method for preparing and inserting a homograft aortic valve. *Br. J. Surg.*, 52: 847-856, 1965.
- 6 BUFFOLO, E. - Substituição da valva aórtica ou mitral por valva aórtica homóloga montada em suporte (Tese). Escola Paulista de Medicina. São Paulo, Brasil, 1973.
- 7 BUFFOLO, E.; SALLES, C. A.; ANDRADE, J. C.; MENDONÇA, J. T.; NETO, J. W.; CASAGRANDE, I. S. J.; MEIER, M. A. - Glutaraldehyde preserved aortic alobioprostheses in children. *Annals of the First World Congress of Pediatric Cardiac Surgery*. Bergamo, Italia, 1988.
- 8 BUFFOLO, E.; SALLES, C. A.; NETO, J. W.; MENDONÇA, J. T.; CASAGRANDE, I. S. J.; ANDRADE, J. C. S.; PALMA, H. - Substituição valvar por valva aórtica homóloga montada em suporte e preservada pelo glutaraldeído: estudo multicêntrico. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 3: 1-8, 1988.
- 9 CARPENTIER, A.; LEMALGRE, G.; ROBERT, L.; CARPENTIER, S.; DUBOST, C. - Biological factor affecting long term results of valvular heterografts. *J. Cardiovasc. Surg.*, 58: 467-483, 1969.
- 10 GEHA, A. S.; LAKS, H.; STANSEL, H. C.; CORNIHILL, J. F.; KILMAN, J. W.; BUCKLEY, M. J.; ROBERTS, W. C. - Late failure of porcine valve heterografts in children. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 78: 351-364, 1979.
- 11 GIMENEZ, A. C.; BUFFOLO, E.; FORTE, V.; ANDRADE, J. C. S.; GODOY, M. F.; SUCCI, J. E.; GALLUCCI, C. - Resultados tardios de pacientes portadores de

- valva homóloga montada em suporte na substituição de valvas cardíacas. *Rev. Bras. Med.*, 33: 48-53, 1976.
- 12 GODOY, M. R.; BRANCO, J. N. R.; LEÃO, L. E. V.; CARVALHO, A. C. C.; RIBEIRO, E. E.; SUCCI, J. E.; ANDRADE, J. C. S.; BUFFOLO, E.; GALLUCCI, C. - Resultados a longo prazo da substituição valvar em crianças. *Arq. Bras. Cardiol.*, 37: 325-329, 1981.
- 13 GOMES, M. V.; CHRISTO, M. C.; SALLES, C. A.; FIGUEROA, C. S.; SOUZA, J. M.; STORTINI, M. J.; FERNAL, W. H. - Late complications of duramater cardiac prosthesis in children. *Annals of the World Congress of Pediatric Cardiology*. London, Inglaterra, 1980.
- 14 KAUL, A.; PATWARDHAN, A. M.; CHAUKAR, A. P. - Our experience with stent mounted aortic homografts - a study of eighty-five cases. *Annals of the V International Symposium on Cardiac Bioprosthesis*. Avignon, França, 1991.
- 15 LAM, C. R.; ARAM, H. H.; MUNNELL, E. R. - An experimental study of aortic valve homografts. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 94: 129-135, 1952.
- 16 MURRAY, G. - Homologous aortic valve segment transplants as surgical treatment for aortic and mitral insufficiency. *Angiology*, 7: 466-471, 1956.
- 17 O'BRIEN, M. F.; STAFFORD, E. G.; GARDNER, M. A.; POHLNER, P. G.; MCGIFFIN, D. C. - A comparison of aortic valve replacement with viable cryopreserved and fresh allograft valves with a note on chromosomal studies. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 94: 812-823, 1987.
- 18 ODELL, J. A.; MITHA, A. S.; VANKER, E. A.; WHITTON, I. D. - Experience with tissue and mechanical valves in the pediatric age group. In: RABAGO, G.; COOLEY, D. A. (eds) *Heart valve replacement and future trends in cardiac surgery*. Futura Publishing. Mount Kisco, New York, 1987. p. 185-208.
- 19 OYER, P. E.; STINSON, E. B.; REITZ, B. A.; MILLER, D. C.; ROSSITER, S. J.; SHUMWAY, N. E. - Long-term evaluation of the porcine xenograft bioprosthesis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 78: 343-350, 1979.
- 20 ROSS, D. N. - Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet*, 2: 487-492, 1962.
- 21 SALLES, C. A.; CHRISTO, M. C.; STORTINI, M. J.; FIGUEROA, C. S.; SANTANA, G. P.; FIGUEIRÓ, J. V.; FERNANDES, A. D. L.; PROCOPIO, A. M. - Resultados iniciais com a bioprótese heteróloga de Carpentier-Edwards. *Arq. Bras. Cardiol.*, 36: 349-352, 1981.
- 22 SALLES, C. A. - Terminology of cardiac valve substitutes. *Texas Heart Inst. J.*, 10: 159-162, 1983.
- 23 SALLES, C. A.; Discussion of O'Brien, M. F. (referência 17). *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 94: 823, 1987.
- 24 SALLES, C. A.; BUFFOLO, E.; ANDRADE, J. C.; MENDONÇA, J. T.; NETO, J. W.; CASAGRANDE, I. S. J. - Cardiac valve replacement with glutaraldehyde preserved aortic allografts. *Annals of the 3rd Annual Meeting of the European Association for Cardiothoracic Surgery*. Munich, Alemanha, 1989.
- 25 SALLES, C. A.; BUFFOLO, E.; ANDRADE, J. C.; MENDONÇA, J. T.; NETO, J. W.; CASAGRANDE, I. S. J. - Cardiac valve replacement with glutaraldehyde preserved aortic allografts. *Eur. J. Cardio-thorac. Surg.*, 4: 147-155, 1990.
- 26 SALLES, C. A. - Glutaraldehyde preserved aortic allografts for cardiac valve replacement. *Annals of the 2nd World Conference on Open Heart Surgery*. Bombay, India, 1991.
- 27 SUCCI, J. E.; BUFFOLO, E.; SALLES, C. A.; CASAGRANDE, I. S. J.; NETO, J. W.; MENDONÇA, J. T.; VESTRI, F. R.; JARAMILLO, I. A. - Substituição valvar por válvula aórtica homóloga conservada em glutaraldeído: estudo hemodinâmico. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 1: 20-23, 1986.
- 28 WILLIAMS, D. B.; DANIELSON, G. K.; MCGOON, D. C.; PUGA, F. J.; MAIR, D. D.; EDWARDS, W. D. - Porcine heterograft valve replacement in children. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 84: 446-450, 1982.