

C. Abdulmassih Neto
P. P. Paulista
L. C. B. Souza
H. M. Magalhães
Z. M. Meneghelo
A. Lourenço
I. Richter
F. P. Aliaga
A. D. Jatene

Experiência clínica com bioprótese de pericárdio bovino

Desde março de 80, temos utilizado, no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, para substituição valvar, a prótese de pericárdio bovino montada em suporte flexível de "delrim", tratada em glutaraldeído a 0,65% e preservada em formaldeído. Temos dado preferência ao emprego de prótese biológica em posição atrioventricular.

Dessa época até agosto de 1982, a bioprótese de pericárdio bovino foi utilizada em 304 pacientes, sendo 252 para substituir a mitral, 8, a tricúspide, 26 a aórtica, 16, múltiplas valvas. Dois eram portadores de anomalia congênita.

Cento e um pacientes tinham sido operados previamente.

A idade dos pacientes variou de 3 a 77 anos, sendo 121 (39,8%) do sexo masculino.

A mortalidade hospitalar foi de 9,2% (28 pacientes) e a causa mais freqüente de óbito foi a insuficiência miocárdica (8 casos).

Oito pacientes faleceram no pós-operatório tardio, sendo o óbito, em 2, relacionado diretamente com a prótese.

Quatro pacientes apresentaram complicações na fase tardia: 3 calcificações em pacientes menores de 15 anos e uma endocardite bacteriana. Dos 3 pacientes com calcificação, 2 foram reoperados.

A paciente com endocardite foi reoperada, apresentando boa evolução tardia.

A melhora clínica dos pacientes demonstra o satisfatório desempenho da bioprótese de pericárdio bovino (modelo FAJ-IDPC), justificando sua aplicação.

Desde o desenvolvimento da primeira prótese e seu implante em posição aórtica por Harken e col., um grande número de válvulas têm sido utilizadas para correção de lesões congênitas ou adquiridas das valvas cardíacas.

O bem-sucedido desenvolvimento tecnológico das próteses mecânicas levou a uma evolução paralela das válvulas cardíacas biológicas, na tentativa de combater um dos principais problemas das próteses mecânicas: o tromboembolismo.

Entretanto, as válvulas biológicas podem apresentar certas complicações inerentes ao tecido empregado, à técnica da estabilização do material biológico, à conservação, esterilização^{1,2} e confecção³, bem como à natureza do suporte e à posição do implante⁴.

Desde a introdução das biopróteses cardíacas no Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia (IDPC), passamos por 2 períodos distintos de desenvolvimento técnico. No 1.º período, entre agosto de 1973 e setembro de 1979, quando

utilizamos a bioprótese de dura mater, cujos métodos de estabilização, conservação e esterilização não ofereciam total segurança, a confecção era bastante primária e com poucas perspectivas de evolução técnica. Somem-se a isso os maus resultados clínicos tardios que levaram ao desuso dessa bioprótese.

No 2.º período, de março de 1980 até os dias atuais, temos usado as biopróteses de pericárdio bovino estabilizadas pelo glutaraldeído montadas em anel flexível de "delrim" e conservadas em formaldeído a 4%.

O glutaraldeído tem sido usado com eficácia para estabilizar o tecido conjuntivo de quase todas as biopróteses cardíacas, durante os últimos 14 anos. Foi em 1971 que Ionescu introduziu as biopróteses de pericárdio bovino tratadas por esse estabilizador.

Este trabalho relata nossa experiência com biopróteses de pericárdio bovino (modelo IDPC) implantadas em 304 pacientes, a partir de março de 1980.

Material e métodos

De março de 1980 a agosto de 1982, biopróteses de pericárdio bovino foram implantadas em 304 pacientes, sendo 183 (60,2%) mulheres. Foram implantadas válvulas em 1, 2 ou 3 posições.

Todos os pacientes aqui estudados receberam próteses fabricadas no laboratório de biopróteses do IDPC, confeccionadas com técnicas padronizadas.

Foram 252 pacientes com prótese em posição mitral, 26 pacientes em posição aórtica, 8 na posição tricúspide, 16 multivalvares e 2 doentes com anomalia congênita.

Quanto ao grupo funcional (critério estabelecido pela New York Heart Association -NYHA), 17,1% encontravam-se na classe funcional IV; 56,9%, na III; 20,7% na III e 5,3%, na I.

A idade dos pacientes variou de 3 a 77 anos e estava distribuída conforme a tabela I.

No grupo de biopróteses na posição da mitral (252 pacientes), em 60 pacientes realizaram-se procedimentos cirúrgicos associados, sendo 38 desses por lesão na valva aórtica, que foi tratada conservadoramente em 9, substituída em 28 e revisada em 1 paciente (tab. II). As demais operações associadas constam da tabela III.

Os pacientes com biopróteses em posição aórtica constituíram um grupo de 26 pacientes. Sete deles fizeram uma operação associada; 4 realizaram tratamento de outras valvas; 2 alargamento do anel aórtico e 1, revascularização do miocárdio. Outros 8 pacientes receberam prótese na posição da mitral e da aórtica e 1, na posição da mitral, da aórtica e da tricúspide (tab. IV).

Tabela I - Distribuição dos 38 pacientes submetidos a substituição da valva aórtica por prótese de pericárdio bovino conforme o grupo etário.

Idade (anos)	N.º de pacientes
0 - 16	20
17 - 31	81
32 -46	84
47 - 61	85
62 e +	34

Tabela II - Número de pacientes e número de óbitos conforme a operação adicional em 38 portadores de lesão da valva aórtica submetidos à substituição da valva mitral por prótese de pericárdio bovino.

Procedimento adicional	N.º de pacientes	N.º de óbitos
Starr-Edwards aórtica	18	6
Comissurotomia aórtica	9	-
Starr-Edwards aórtica + revascularização do miocárdio	3	-
Starr-Edwards aórtica + De Vega tricúspide	2	-
Starr-Edwards aórtica + ampliação da aorta ascendente	2	1
Revisão de Lillehei-Kaster aórtica	1	-
Starr-Edwards aórtica + comissurotomia da tricúspide	1	-
Byork-Shiley aórtica	1	-
Jatene aórtica	1	-
Total	38	7

Tabela III - Número de pacientes e número de óbitos conforme a operação associada à substituição da valva mitral por bioprótese de pericárdio bovino.

Operação associada	N.º de pacientes	N.º de óbitos
De Vega - tricúspide	7	-
Revascularização do miocárdio	6	-
Revascularização do miocárdio + aneurismectomia	2	1
Fechamento da comunicação interatrial	4	-
Aneurismectomia	1	-
Colocação de marca-passo definitivo		1
Pneumectomia esquerda		
Total	22	2

O grupo que recebeu a prótese na posição da tricúspide totalizou 17 pacientes, dos quais 6 receberam também prótese em posição mitral e 11 receberam outros tratamentos (tabela V).

Um grupo importante, merecendo por isso subdivisão, foi aquele constituído de pacientes submetidos à substituição valvar na vigência de endocardite infecciosa. Foram 11 pacientes, 4 com infecção de bioprótese de dura mater homóloga em posição mitral, 2 com infecção da prótese de dura mater em posição aórtica e 5 com infecção da própria valva mitral.

Tabela IV - Número de pacientes e número de óbitos conforme, a operação adicional em 16 pacientes submetidos à substituição da valva, aórtica por prótese, de pericárdio bovino (PB).

Procedimento adicional	N.º de pacientes	N.º de óbitos
Comissurotomia mitral	1	-
Comissurotomia mitral e tricúspide	2	-
Rastan + comissurotomia mitral	1	-
Konno + plástica mitral	1	-
Ponte de safena	2	-
Prótese de PB na posição da aórtica	5	-
Prótese de PB na posição da aórtica + Rastan	1	-
Prótese de PB na posição da aórtica + Konno	1	-
Prótese de PB na posição da aórtica + tratamento de aneurisma da aorta.	1	-
Prótese de PB na posição da aórtica e da tricúspide	1	-
Total	16	-

Tabela V - Número de pacientes e número de óbitos conforme a operação adicional em 17 pacientes submetidos à substituição da valva tricúspide por prótese de pericárdio bovino (PB).

Procedimento adicional	N.º de pacientes	N.º de óbitos
Prótese de PB na posição da mitral.	6	3
Prótese de PB na posição da mitral + comissurotomia aórtica	1	-
Comissurotomia mitral	2	-
Comissurotomia aórtica	1	-
Ressecção endomiocárdica	4	2
Tratamento da anomalia de Ebstein + CIV	1	1
Ressecção de mixoma de ventrículo direito	1	--
Colocação de tubo valvulado em DTGA+EP+CIV	1	1
Total 17 7		

CIV = comunicação interventricular; DTGA = d-transposição das grandes artérias; EP = estenose pulmonar.

Cento e um pacientes haviam sido operados previamente. Desses, 51 (50,4%) tinham

disfunção de bioprótese de dura mater homóloga em posição mitral (41), aórtica (7) e mitro-aórtica (3) e 1, disfunção de prótese de Starr-Edwards em posição mitral. Haviam também sido submetidos à comissurotomia prévia, 47 (46,5%) pacientes, sendo 45 por reestenose mitral, 1 por reestenose aórtica e 1 por reestenose de ambas as valvas.

Um único paciente, que havia sido submetido à ventriculoseptoplastia, desenvolveu insuficiência tricúspide em sua evolução, tendo sua valva substituída por bioprótese de pericárdio bovino.

Finalmente, uma paciente, cuja mitroplastia se mostrou insuficiente no pós-operatório imediato, foi reoperada antes de receber alta hospitalar, tendo então recebido implante em posição mitral.

A bioprótese de pericárdio bovino (modelo FAJ - IDPC) consiste na montagem de um retalho único de pericárdio bovino, tratado com glutaraldeído a 0,65%, em suporte flexível de policarbamato sobre ("delrim"), recoberto com "dacron double-velour" desenvolvido por nós, e tratado exaustivamente em duplicador de pulso (modelo IDPC), quanto às características de flexibilidade e durabilidade.

Esse suporte de "delrim" é dotado, ainda, de um delgado anel de "vitallium" em sua base, que proporciona maior rigidez e identifica radiologicamente a posição da prótese implantada.

O pericárdio foi obtido de bezerros sadios e jovens, inspecionados pelo Serviço de Inspeção Federal (SIF). A obtenção foi feita com a mínima contaminação, sendo selecionados cuidadosamente, excluindo-se mais tarde os que não apresentassem entre 0,2 e 0,3 mm de espessura e, também, os que tinham defeitos na superfície da membrana. Foram lavados por 3 h, em solução de Ringer lactato.

A fixação e estabilização do tecido foi feita por filtração em carvão ativado, com glutaraldeído purificado, a 0,65%, tamponada a pH 7,4 com fosfato 0,067 M, à temperatura de 4-8°C, por 7 dias. A solução foi trocada, inicialmente, após 3 h e, depois, a cada 72 h.

A estrutura natural do pericárdio foi permanentemente estabilizada pela formação de ligações covalentes entre aminogrupos de lisina, hidroxilisina e as várias formas de glutaraldeído. Esses aminogrupos estão presentes no colágeno, elastina e glicoproteínas do pericárdio. Essa reação confere ao tecido maior estabilidade hidrotérmica e resistência à ação de enzimas proteolíticas e o torna pouco antigênico. Além disso, o glutaraldeído tem alto poder de esterilização para quase todos os microorganismos.

A eficiência dessas ligações é avaliada pela técnica do "shrinkage" ou teste da termocontração, do pericárdio. O ponto de encolhimento é atingido quando o pericárdio retrai cerca de 30% do seu comprimento inicial. O teste é realizado com um retalho de 5 x 1 em solução salina, preso em aparelho desenvolvido no IDPC, cuja temperatura se eleva 1°C/min. O pericárdio que sofreu ação satisfatória do glutaraldeído deve atingir pelo menos 83°C antes que ocorra a retração.

Após a completa ação do glutaraldeído purificado, o pericárdio é armazenado em solução de formaldeído a 4%, tamponado com acetato 0,2 M a pH 5,4, o que completará a esterilização. Esse tratamento confere ótima flexibilidade, resistência e o mantém estéril durante o armazenamento.

A espessura do suporte e da membrana bem como a forma das cúspides proporcionam um mínimo de gradiente, mesmo nos implantes aórticos de menores tamanhos.

Técnica cirúrgica - As trocas de valva mitral tiveram como via de acesso a toracotomia ântero-lateral direita pelo 4º espaço intercostal e as trocas da aórtica e multivalvares, a esternotomia mediana. A grande maioria dos pacientes com lesão em mitral foram operados com hipotermia a 32°C e parada anóxica intermitente, por períodos menores do que 15 min.

Já os pacientes com lesões aórticas e multivalvares foram submetidos à hipotermia corporal entre 26 a 28°C, soro gelado tóxico e infusão de solução cardioplégica acelular a 4°C.

As biopróteses foram implantadas com sutura em pontos separados. Casos especiais requerem sutura ancoradas em almofadas de "teflon".

Resultados

Vinte e oito pacientes (9,2%) faleceram no período hospitalar. Desses, 10 apresentavam prótese em posição mitral como único procedimento e em 1 outro foi realizada além da implantação da prótese, revascularização do miocárdio e aneurismectomia do ventrículo esquerdo. Outros 7 pacientes tinham lesões multivalvares e haviam recebido prótese de pericárdio bovino em posição mitral e prótese de Starr-Edwards em posição aórtica.

Também houve 7 óbitos entre os pacientes que receberam prótese na posição da tricúspide, 3 que, além da prótese tricúspide tinham prótese mitral, 1 que realizou também ressecção de endomiocardiofibrose e outro que fez ventriculoseptoplastia e plicatura do ventrículo direito (doença de Ebstein com comunicação interventricular).

No grupo de pacientes com prótese de pericárdio bovino em posição aórtica ocorreram 2 óbitos, sendo 1 deles, uma paciente de 77 anos portadora de disfunção de prótese de dura mater e doença vascular cerebral.

Nos pacientes com bioprótese em posição mitral e aórtica, tivemos apenas 1 óbito.

A causa de morte mais freqüente foi a insuficiência miocárdica, registrada em 12 (33,0%) óbitos (tab. VI).

Ocorreram 8 (2,89%) óbitos tardios, o de menor seguimento com 2 meses e o de maior evolução com 16 meses de pós-operatório.

Quatro haviam recebido somente prótese em posição mitral; 3, além de prótese mitral, tinham realizado associadamente: atrioseptorrafia (1); prótese aórtica de Starr e atrioseptorrafia (1) e prótese na posição tricúspide (1).

Finalmente, 1 paciente, que recebeu prótese na posição da tricúspide e ressecção de endomiocardiofibrose, veio a falecer após 4 meses, em insuficiência miocárdica (tab. VII).

Tabela VI - Número de óbitos na fase hospitalar conforme a causa de morte.

Causa de morte	N.º de óbitos
Insuficiência miocárdica	12
Septicemia + Insuficiência renal aguda	2
Coma neurológico	2
Embolia pulmonar	1
Mediastinite	1
Síndrome de baixo débito	6
Choque cardiogênico	2
Choque hemorrágico	1
Tamponamento cardíaco	1
Total	28

Tabela VII - Idade, sexo, tempo depois da operação, diagnóstico e causa do óbito tardio.

Idade (anos)	Sexo	Tempo depois da operação (meses)	Diagnóstico	Causa do óbito
52	M	5	DLM	Insuficiência miocárdica
23	F	4,5	IM + IT	Trombose na prótese
69	F	...	EM caio	Ignorada
42	M	6	DLM + CIA	Insuficiência miocárdica
39	F	4	ENDOM + IT	Insuficiência miocárdica
61	F	2	IM + IAo + CIA	Ignorada
68	M	4	IM	Morte súbita
17	M	16	DLM	Trombose na prótese

DLM = dupla lesão mitral; IM = insuficiência mitral; IT = Insuficiência tricúspide; EM calc = estenose mitral calcificada; CIA = comunicação interatrial; ENDOM = endomiocardiofibrose; IAo = Insuficiência aórtica.

Quanto às complicações tardias, 3 pacientes apresentaram calcificação da bioprótese no decorrer da evolução, todos com idade inferior a 15 anos (9, 12 e 13 anos), portadores de prótese em posição mitral. Essa complicação apareceu aos 18, 20 e 30 meses, respectivamente. Dois pacientes foram reoperados e apresentaram importante calcificação da membrana, impedindo a mobilidade dos folhetos e reduzindo o orifício de forma importante. Um desses pacientes havia recebido prótese de disco (Jatene) e o outro a nova bioprótese de pericárdio, em decorrência de suas condições socioeconômicas. Ambos apresentaram boa evolução pós-operatória, recebendo alta em bom estado.

O 3º paciente, com diagnóstico clínico e ecocardiográfico de calcificação, permaneceu na classe funcional I, encontrando-se em acompanhamento clínico.

Endocardite infecciosa foi constatada em 1 paciente, com 2 meses de pós-operatório de troca mitral. A hemocultura revelou *Streptococcus viridans*. Recebeu antibioticoterapia por 2 semanas. A hemocultura tornou-se negativa, sendo, a seguir, encaminhado para a operação. No ato operatório, encontrou-se grande quantidade de vegetações depositadas na membrana e no suporte. A paciente recebeu prótese mecânica de disco, com boa evolução pós-operatória.

A anticoagulação foi usada de rotina durante os 2 primeiros meses de pós-operatório. Nenhum paciente apresentou sintoma ou sinal que caracterizasse um fenômeno embólico no pós-operatório imediato.

Dois pacientes apresentaram tromboembolismo no pós-operatório tardio, ambos portadores de prótese, em posição mitral. O 1º paciente foi hospitalizado no 4º mês de pós-operatório em insuficiência cardíaca congestiva, e, no decorrer do tratamento, apresentou parada car-

díaca irreversível. Havia sido submetido a novo cateterismo, que demonstrou severa hipocontratibilidade miocárdica (fig. 1). Na necropsia, constatou-se trombose da prótese, sem alterações macro e microscópicas do pericárdio bovino.

O outro paciente mantinha boa evolução até o 16.º mês, quando subitamente foi acometido de dor em repouso, claudicação dos membros inferiores e manifestações obstrutivas de membros superiores. Foram realizadas, simultaneamente, a tromboembolotomia nova troca valvular, encontrando-se grande quan-

tidade de trombos na prótese, com aparência de vegetações de endocardite infecciosa. O exame anátomo-patológico e bacteriológico descartou tal possibilidade e confirmou trombose da prótese ao nível do suporte e da membrana, com desgaste dos folhetos.

Cinco (1,8%) pacientes foram reoperados em toda série. Dois desses pacientes apresentaram calcificação da bioprótese em posição mitral, havendo recrudescimento dos sintomas de hipertensão venocapilar pulmonar. Outro paciente, também já descrito, apresentou endocardite infecciosa e um 4.º paciente, tromboembolismo periférico. O 5.º paciente apresentava sopro sistólico de regurgitação, ++/++++ no foco mitral, quadro de descompensação cardíaca e episódio de embolia pulmonar. Foi encaminhado para troca da bioprótese, por julgar-se a mesma com disfunção. Na operação, foi encontrado grande vazamento periprotético.

Foi detectado no período hospitalar em 5 (1,8%) pacientes, um sopro sistólico apical suave de +/++++, sendo 4 portadores de prótese em posição mitral e um, em posição tricúspide. Quatro pacientes encontram-se em evolução clínica e 1 foi reoperado, por vazamento periférico.

A classificação pré e pós-operatória, conforme critério da NYHA, está na tabela VIII: 84% dos pacientes encontravam-se na classe funcional I.

A evolução tardia pode ser apreciada nos gráficos da proporção de sobreviventes (fig. 2).

Discussão

A análise obtida com uso dessa bioprótese num período de 30 meses indicou que ela proporciona mortalidade hospitalar similar à dos outros tipos de substitutos valvares⁵⁻⁷.

Nessa série, a proporção de sobreviventes foi de 84,6%.

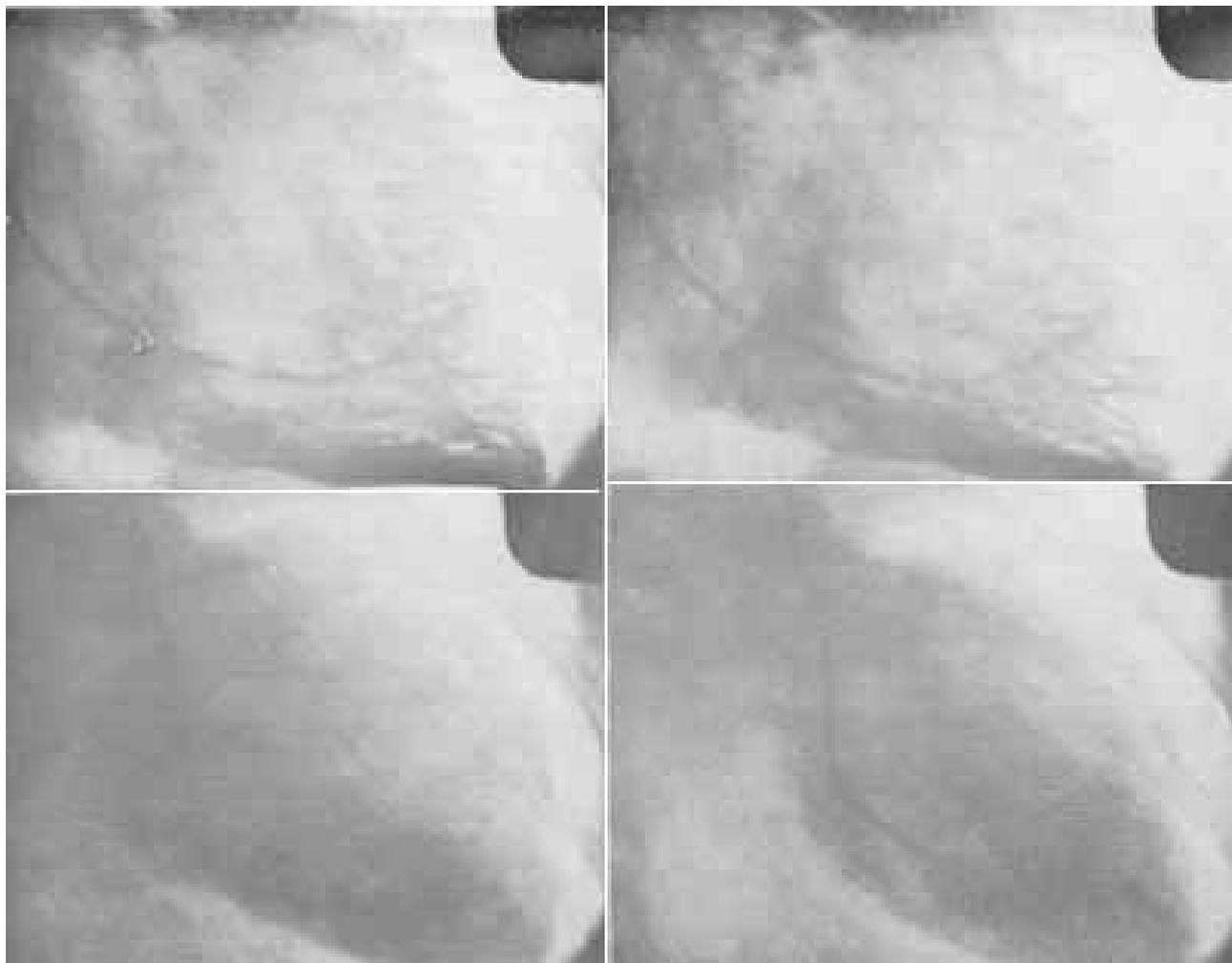


Fig. 1 - Cateterismo de pacientes que apresentou tromboembolismo no pós-operatório tardio de substituição valvar por bioprótese de pericárdio bovino.

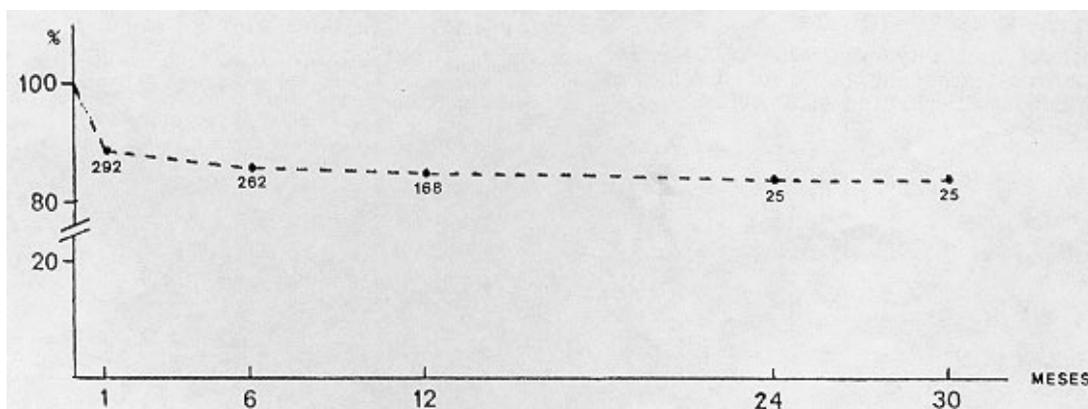


Fig. 2- Proporção de sobreviventes conforme o tempo após a substituição valvar por bioprótese de pericárdio bovino

Houve também baixo índice de tromboembolismo: 2 pacientes em 276 sobreviventes, com a vantagem de não se empregar anticoagulantes a longo prazo, aspecto importante em nosso meio, pelas dificuldades do controle.

Quanto à calcificação, supõe-se que seja devida à maior entrada de cálcio ou alguma particularidade no metabolismo e ou maior antigenicidade do hospedeiro⁸.

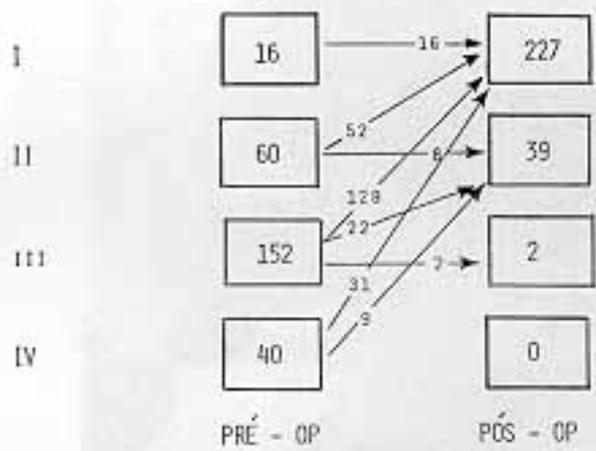
A endocardite infecciosa ocorreu em apenas 1 caso e nada indica sua relação com a prótese.

A incidência precoce de sopros sistólicos na série de pacientes com prótese em posição atrioventricular pode ser decorrente de falhas técnicas de implante ou de manufatura da bioprótese².

A melhora clínica dos pacientes a médio prazo demonstra o satisfatório alívio das anormalidades hemodinâmicas, proporcionado por esse substituto valvar.

Entretanto, sabemos que somente a evolução tardia demonstrará a qualidade dessa prótese.

Tabela VIII — Número de pacientes conforme a classe funcional, antes e depois da substituição valvar por prótese de pericárdio bovino



Summary

At the Institute Dante Pazzanese of Cardiology, a prosthesis of bovine pericardium assembled in a flexible Delrim support treated in glutaraldehyde at 0,65% and preserved in for maldehyde has been used since March 1980. The use of biological prosthesis in the atrioventricular position has been our preference.

From March 1980 to August 1982 the bioprosthesis of bovine pericardium was used in 304 patients, being 252 for mitral valves, eight for tricuspid valves, 26 for aortic valves, 16 multivalvular and two congenital ones.

One hundred and one patients had undergone previous surgery. The age of the patients ranged from 3 to 77 years, being 121 (39.8%) males and 183 (60.2%) females.

Hospital mortality was 9.25 (28 patients) and the most frequent cause of death was myocardial insufficiency in eight cases.

Eight patients died in the late post-operative period, two of them directly related to the prosthesis.

Four patients presented complications in the late course; there were three calcifications in the patients under 15 years of age and one infectious endocarditis. Two of the three patients with calcification were reoperated.

The patient with endocarditis was reoperated and presented good late post-operative course.

The clinical improvement of the patients demonstrated the satisfactory performance of the bovine pericardium prosthesis model FAJMPL.

Referências

1. Lockey, E.; Al-Janabi, N.; Gonzalez-Lavin, L.; Ross, D. N. - A method of sterilizing and preserving fresh allograft heart valves. *Thorax*, 27: 398, 1972.
2. Woodroof, E. A. - The chemistry and biology of aldehyde treated tissue heart valve xenografts. In: Ionescu, M. I., ed. - *Tissue Heart Valves*. Butterworth, London, 1979. p. 347.
3. Bartek, I. T.; Holden, M. P.; Ionescu, M. I. - Frame mounted tissue heart valves: technique of construction. *Thorax*, 29: 51, 1974.
4. Abdulmassih Neto, C.; Souza, L. C. B.; Paulista, P. P., Jatene, A. D. - Válvula de dura-máter em posição tricúspide. XXXI Congresso Brasileiro de Cardiologia, 1975, Salvador, Bahia.
5. Lakier, J. B.; Khaja, F.; Magilligan, D. J.; Goldstein, S. - Porcine xenograft valves. *Circulation*, 62, 1980.
6. Angel, W. W.; Angell, B. S.; Kosek, J. C. - Twelve year experience with glutaraldehyde preserved porcine xenografts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 83: 493, 1982.
7. Ionescu, M. I.; Smith, D. R.; Hasan, S. S.; Chidanboran, M.; Tandon, A. P. - Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. *Ann. Thorac. Surg.* 34: 265, 1982.
8. Carpentier, A.; Dubost, C.; Lane, E.; Nashef, A.; Carpentier, S.; Relland, J.; Deloche, A.; Fabiani, J. N.; Chauvand, S.; Perier, P.; Maxwell, S. - Continuing improvements in valvular bioprostheses. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 83: 27, 1982.