



Angela Henrique Silva Ribeiro

**PRÓTESE VALVAR MITRAL: 20 ANOS DE  
SEGUIMENTO DE UMA AMOSTRA DE PACIENTES  
OPERADOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO  
ALEGRE, RIO GRANDE DO SUL, BRASIL**

Porto Alegre, 2013

Angela Henrique Silva Ribeiro

**PRÓTESE VALVAR MITRAL: 20 ANOS DE  
SEGUIMENTO DE UMA AMOSTRA DE PACIENTES  
OPERADOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO  
ALEGRE, RIO GRANDE DO SUL, BRASIL**

Dissertação apresentada no Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Mestre, sob orientação do Prof. Dr. Paulo Dornelles Picon e co-orientação do Prof. Dr. Orlando Carlos Belmonte Wender.

Porto Alegre, 2013

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Programa de Pós - Graduação em Clínica Médica pela oportunidade de realizar este estudo.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Dornelles Picon, por confiar em mim, proporcionar meu crescimento e me dar tantas oportunidades. Por sua integridade, dedicação e competência.

Ao Prof. Dr. Orlando Wender, obrigada pelo apoio e por me confiar a realização deste projeto.

À Estatística Ceres Andréia Vieira de Oliveira agradeço pelos ensinamentos e pela análise estatística deste trabalho.

Agradeço a todos os professores do Programa de Pós-graduação que contribuíram para o meu aprendizado.

Aos funcionários do Núcleo de Informações em Saúde da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul pela presteza em fornecer informações do seguimento destes pacientes para o desenvolvimento deste trabalho.

A todos os funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Informações em Saúde (SAMIS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, meu agradecimento pela colaboração, paciência e cortesia durante a realização deste estudo.

Aos colegas, secretária Vera e estagiário Rodrigo do Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, agradeço pela atenção e apoio sempre presentes.

À Luciana Eltz Soares , acadêmica de medicina, bolsista de iniciação científica que colaborou com a coleta de dados.

À Dra. Adriana Almeida, amiga, apoiadora, inspiradora desta dissertação e da força que uma vontade é capaz de fazer, muito obrigada por tudo, todas as palavras não seriam suficientes.

Ao Prof. Dr. Wolnei Caumo, obrigada por me abrir ainda mais os horizontes da pesquisa médica.

A todos, muito obrigada, que vai muito além do conhecimento científico.



Todo homem, por natureza, quer saber.

Aristóteles

## RESUMO

Este estudo avalia mortalidade, reoperação e eventos hemorrágicos em pacientes submetidos à cirurgia para troca valvar mitral utilizando substituto biológico ou mecânico. O delineamento do estudo foi do tipo coorte histórica. Entre todos os registros, foram selecionados 352 prontuários de pacientes submetidos à cirurgia para troca valvar mitral entre 1990 e 2008, que tiveram seguimento mínimo de 5 e máximo de 23 anos. Para avaliar o tempo de sobrevivência, a probabilidade de reoperação e de eventos hemorrágicos, foi utilizada a curva de Kaplan-Meier. Foi aplicado, para comparar as curvas entre os grupos, o teste qui-quadrado de Log-rank. A análise multivariada de Regressão de Cox foi utilizada para identificar preditores independentes de mortalidade, reoperação e eventos hemorrágicos. A sobrevivência em 5, 10, 15 e 20 anos após cirurgia utilizando substituto mecânico foi de 87,7%, 74,2%, 69,3% e 69,3% e, para substituto biológico, foi de 87,6%, 71,0%, 64,2%, e 56,6%, respectivamente. Não houve diferença significativa entre a mortalidade entre os dois grupos ( $p=0,38$ ). Na análise multivariada, os fatores associados com o óbito foram: idade, eventos hemorrágicos e insuficiência renal. A probabilidade de permanecer livre de reoperação em 5, 10, 15 e 20 anos após cirurgia utilizando substituto mecânico foi de 94,4%, 92,7%, 92,7% e 92,7% e, para bioprótese, foi de 95,9%, 86,4%, 81,2% e 76,5%, respectivamente ( $p=0,073$ ), com uma incidência significativamente maior de reoperação para bioprótese ( $p=0,008$ ). Os fatores associados com reoperação foram: sexo masculino, diâmetro da prótese e endocardite. A probabilidade de permanecer livre de eventos hemorrágicos em 5, 10, 15 e 20 anos após cirurgia utilizando substituto mecânico foi de 95,0%, 91,0%, 89,6% e 89,6% e, para bioprótese, foi de 96,9%, 94,0%, 94,0% e 94,0%, respectivamente ( $p=0,267$ ). Os fatores associados com eventos hemorrágicos foram: IMC (índice de massa corporal) superior à  $30 \text{ kg/m}^2$ , doença pulmonar obstrutiva crônica, tempo de ventilação mecânica na Unidade de Tratamento Intensivo superior a 30 dias e presença insuficiência mitral. Os autores concluíram que: 1) a mortalidade foi estatisticamente semelhante entre os dois grupos no seguimento; 2) houve tendência maior à reoperação no grupo com bioprótese; 3) após 10 anos de seguimento, a probabilidade de permanecer livre de reoperação não mudou para pacientes com substitutos valvares mecânicos; 4) a probabilidade de permanecer livre de eventos hemorrágicos não mudou após 10 anos de seguimento para portadores de biopróteses; 5) as características basais dos pacientes foram os maiores determinantes de mortalidade tardia

após a cirurgia; 6) o tipo de prótese não foi fator preditor independente associado a nenhum dos desfechos avaliados na análise multivariada.

**Palavras-chave:** Troca valvar mitral. Cirurgia valvar mitral. Prótese mitral. Biopróteses. Próteses mecânicas. Preditores. Mortalidade.

## ABSTRACT

*This study assessed mortality, reoperation and bleeding events in patients who underwent mitral valve replacement surgery with a biological or mechanical substitute. This was a historical cohort study. In total, 352 inpatients clinical health records who underwent mitral valve replacement surgery between 1990 and 2008 with 5 to 23 years of follow-up were selected. A Kaplan-Meier curve was used to evaluate the survival time, the probability of reoperation and bleeding events. A log-rank chi-square test was applied to compare the curves between groups. Multivariate Cox regression analysis was used to identify independent predictors of mortality, reoperation and bleeding events. The 5, 10, 15 and 20 year survival rates after surgery using a mechanical substitute were 87.7%, 74.2%, 69.3% and 69.3%, respectively, while the survival rates after surgery with a biological substitute were 87.6%, 71.0%, 64.2% and 56.6%, respectively. There was no significant difference in mortality between the two groups ( $p = 0.38$ ). In the multivariate analysis, the factors associated with death were age, bleeding events and renal failure. The probabilities of being free of reoperation at 5, 10, 15 and 20 years after surgery using a mechanical substitute were 94.4%, 92.7%, 92.7% and 92.7%, respectively, while after surgery with a bioprosthesis, they were 95.9%, 86.4%, 81.2% and 76.5%, respectively ( $p = 0.073$ ); therefore, there was a significantly higher incidence of reoperation for patients receiving a bioprosthesis ( $p = 0.008$ ). The factors associated with reoperation were male gender, diameter of the prosthesis and endocarditis. The probabilities of remaining free of bleeding events at 5, 10, 15 and 20 years after surgery using a mechanical substitute were 95.0%, 91.0%, 89.6% and 89.6%, respectively, while after surgery with a bioprosthesis, they were 96.9%, 94.0%, 94.0% and 94.0%, respectively ( $p = 0.267$ ). The factors associated with bleeding events were BMI (body mass index) greater than 30 kg/m<sup>2</sup>, chronic obstructive pulmonary disease, mechanical ventilation at an Intensive Care Unit for longer than 30 days and mitral regurgitation. The authors concluded that: 1) mortality during follow-up was statistically similar in both groups; 2) there was a greater tendency to reoperation in the bioprosthesis group; 3) the probability of survival free from reoperation did not change for patients with mechanical valves after 10 years' follow-up; 4) the probability of survival free from bleeding events did not change after 10 years' follow-up for bioprostheses patients; 5) patients' baseline characteristics were the greatest determinants of late mortality after mitral valve replacement surgery; 6) the type of*



*prosthesis fitted was not an independent predictive factor of any of the outcomes analyzed in the multivariate analysis.*

**Keywords:** *Mitral valve replacement. Mitral valve surgery. Mitral prosthesis. Bioprostheses. Mechanical prostheses. Predictors. Mortality.*

## LISTA DE TABELAS

Tabela I – Caracterização da amostra.....	38
Tabela II – Cirurgia .....	39
Tabela III – Desfechos Pós-operatórios.....	39
Tabela IV – Preditores de óbito através da análise de Regressão de Cox.....	42
Tabela V – Desfechos na coorte durante o período de seguimento de até 23 anos.....	43
Tabela VI – Causas de óbito.....	43
Tabela VII – Preditores de Reoperação através da análise de Regressão de Cox.....	45
Tabela VIII – Preditores de Eventos Hemorrágicos através da análise de Regressão de Cox.....	46

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma .....	37
Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier para avaliar a probabilidade acumulada de sobrevida conforme tipo de prótese valvar .....	41
Figura 3 – Curva de Kaplan-Meier para avaliar a probabilidade acumulada de tempo livre de reoperação conforme tipo de prótese valvar.....	44
Figura 4 – Curva de Kaplan-Meier para avaliar a probabilidade acumulada de tempo livre de eventos hemorrágicos conforme tipo de prótese valvar .....	45

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	14
2.1 Ensaio clínico randomizado .....	15
2.1 Ensaio clínico não randomizado.....	15
2.3 A Escolha da prótese valvar.....	21
3 JUSTIFICATIVA DA PESQUISA.....	23
4 HIPÓTESES.....	24
4.1 Hipótese conceitual.....	24
4.2 Hipótese operacional (H0).....	24
5 OBJETIVOS	
5.1 Objetivo Principal.....	25
5.2 Objetivos Secundários.....	25
6 REFERÊNCIAS.....	26
7 ARTIGO ORIGINAL EM LÍNGUA INGLESA.....	31
ANEXOS .....	55

## 1 INTRODUÇÃO

A doença valvar mitral resulta de cardiopatia reumática crônica, endocardite infecciosa, cardiopatia congênita ou lesão valvar degenerativa<sup>1</sup>. A estenose mitral, com ou sem insuficiência, resulta mais frequentemente da calcificação com fusão das comissuras e cordoalhas tendinosas como consequência de doença reumática e raramente é congênita. A insuficiência mitral pura pode resultar de prolapso, doença isquêmica do coração, cardiomiopatia, endocardite ou doenças inflamatórias<sup>2</sup>. Segundo dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)<sup>3</sup>, o implante de prótese valvar corresponde a 16,4% das cirurgias cardiovasculares de alta complexidade realizadas no Brasil de janeiro de 2008 a julho de 2013, correspondendo a 40.506 cirurgias de implante valvar, sendo 3.683 cirurgias valvares para plastias no mesmo período. Dos recursos governamentais da saúde no Brasil, 25% são para a área cardiovascular<sup>4-6</sup>. Com o aumento da longevidade da população, os altos custos inerentes a potenciais intervenções de alta complexidade merecem devida atenção. A expectativa de vida aumentou em 11% de 1980 a 2000 no Brasil, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), e, em 2050, serão 226 idosos de 60 anos para cada 100 crianças e adolescentes<sup>7</sup>. É sabido que as cirurgias cardíacas são efetivas em pacientes septuagenários e octogenários, mas seu custo aumenta em até 35% nestes<sup>8</sup>.

Os substitutos valvares biológicos são os mais utilizados na população brasileira mesmo em pacientes jovens, provavelmente por dificuldades sócio-econômicas e culturais<sup>9,10</sup>, já que a manutenção da prótese mecânica necessita de medicamentos diários para a anticoagulação e controle rígido de fatores da coagulação.

Nos Estados Unidos, a doença valvar é ainda considerada um problema de saúde pública, conforme pesquisa realizada por Nkomo et al.<sup>11</sup>, atingindo cerca de 4 a 6 milhões de adultos no ano 2000. Neste estudo foram comparados dados ecocardiográficos de base populacional com 11.911 adultos, randomicamente selecionados da população em geral, com dados ecocardiográficos de 16.501 adultos do condado de Olmsted, em Minnessota, representando 18,6% da sua população. No grupo da população em geral, doença valvar foi identificada em 615 participantes (5,2%, IC: 95% 4.8-5.6), sendo que a prevalência aumentou de 0,7%, em pessoas com 18 a 44 anos, para 13,3%, para os com 75 anos ou mais de idade ( $p < 0,0001$ ). Não houve diferença na frequência da doença entre homens e mulheres ( $p = 0,90$ ). No grupo da comunidade estudada, doença valvar foi diagnosticada em 1.505 adultos e sua

frequência aumentou consideravelmente de 0,3%, em pessoas com 18 a 44 anos, para 11,7%, para aqueles com 75 anos ou mais de idade, havendo maior prevalência da doença em homens do que em mulheres ( $p < 0,0001$ ). A insuficiência mitral foi a patologia mitral mais relacionada com o aumento da idade ( $p < 0,0001$ ).

Nos Estados Unidos, 58.370 cirurgias foram realizadas para troca valvar mitral isolada entre janeiro de 2000 e dezembro de 2007<sup>12</sup>. No Japão, foram 1969 casos em 2005, com predomínio de próteses mecânicas<sup>13</sup>. Na Alemanha em 2005, 8.334 casos<sup>14</sup>.

No Brasil, 50% das cirurgias em que se empregou circulação extracorpórea foi para corrigir valvopatias<sup>15</sup>.

As indicações para operar as lesões valvares são o alívio dos sintomas, a prevenção das complicações e da mortalidade<sup>2,8</sup>. As alternativas para o tratamento cirúrgico da doença valvar podem ser o reparo, com técnicas conservadoras da valva nativa, ou a troca. A valva mitral possui uma estrutura anatômica que permite procedimentos restauradores, denominados de plastia valvar mitral, cujos resultados nem sempre são satisfatórios e nem sempre é exequível. A primeira cirurgia fechada com sucesso para plastia foi realizada em 1925 por Souttar<sup>16</sup>. A plastia da valva mitral se mantém como procedimento de escolha para os casos selecionados. A valva pode ser preservada efetuando-se pequenos reparos, retirando-se vegetações ou adotando técnicas para a sua reconstrução<sup>17</sup>, principalmente em jovens e em patologia degenerativa com prolapso. É uma técnica superior quando comparada à troca valvar quanto à mortalidade operatória, desfecho funcional e em sobrevida, não necessita de anticoagulação e com isso diminui o tromboembolismo<sup>17</sup>, mas pode levar à reoperação por recidiva sendo então necessária a troca valvar, principalmente quando associada à doença reumática da valva mitral<sup>18</sup>.

Conforme a *American Heart Association (ACC/AHA)*<sup>19</sup>, a troca valvar mitral é o procedimento cirúrgico utilizado quando há grave comprometimento da valva e sua preservação é inviável.

Pode ser realizada por substitutos biológicos ou mecânicos e, assim, a escolha do tipo de prótese pode ser determinante na vida destes pacientes<sup>20,21,22</sup>.

Os primeiros implantes de próteses valvares, que se tem conhecimento, foram realizados por Charles Hufnagel, em 1952, utilizando próteses de bola na aorta descendente de pacientes com insuficiência aórtica grave, porém, sem substituir a valva nativa<sup>22,23,24</sup>.

Os substitutos biológicos podem ser homoenxertos ou biopróteses montadas em anéis flexíveis envoltos em Dacron, a partir de pericárdio bovino ou valvas porcinas. Os primeiros substitutos biológicos, usados em 1962, foram homoenxertos<sup>23</sup>.

As próteses de disco pivotante iniciaram com o modelo de Björk-Shiley em 1976. Atualmente, os tipos de prótese mecânica usados são os de duplo folheto, inicialmente fabricadas pela St. Jude Medical no final dos anos 1970.

Pacientes submetidos a implante de próteses mecânicas são mais suscetíveis à trombose da prótese. As complicações hemorrágicas são também mais comuns do que nos pacientes submetidos a implante de substitutos biológicos, pois prescindem de anticoagulantes. Embora estes riscos para próteses mecânicas sejam tão baixos quanto 0,03% a 5,7% ao ano, eles são acumulados substancialmente durante toda a vida do paciente<sup>25,26</sup>. Assim como as biológicas, as próteses mecânicas propiciam um risco de endocardite de, aproximadamente, 0,4% ao ano<sup>23</sup>.

O diâmetro da prótese pode influenciar no desfecho de mortalidade em 30 dias. Quanto menor a área valvar (índice valvar  $< 1,9 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ) ( $p=0,0043$ ), maior o risco relativo em 4,3 de morte<sup>27</sup>.

Após mais de 30 anos da introdução das próteses modernas, a escolha entre biológicas e mecânicas para a posição mitral permanece controversa<sup>28,29,30</sup>. Isto se deve ao fato de não haver um substituto ideal<sup>14,20,31</sup>, que apresente longa durabilidade, sem a necessidade do uso de anticoagulantes orais, sem o risco aumentado de tromboembolismo e com mecanismo de funcionamento semelhante ao da valva nativa<sup>14</sup>. Ainda, a decisão clínica se torna cada vez mais desafiante na presença de condições coexistentes<sup>32</sup>, tais como idade avançada, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana, doença pulmonar e insuficiência renal. Tendo em vista o aumento da expectativa de vida e de comorbidades de pacientes que necessitam troca valvar, a determinação do tratamento mais eficaz necessita de considerações adicionais<sup>33</sup>.

A escolha entre os tipos de prótese no adulto é determinada, primariamente, pela avaliação do risco de sangramento relacionado à anticoagulação, com uma prótese mecânica, *versus* o risco de deterioração estrutural valvar, com uma durabilidade menor, com um substituto biológico<sup>28,34</sup>. Ainda, existem complicações inerentes à presença das próteses, que se intensificam em maior ou menor grau na dependência de situações particulares, tais como idade, possibilidade de gestação e condições clínicas desfavoráveis. Além disso, pacientes

com baixos níveis social, econômico e cultural têm dificuldade em manter um controle adequado de sua coagulação sanguínea ou evitar situações que aumentem o risco de endocardite infecciosa<sup>10</sup>.

Apesar da grande evolução dos substitutos biológicos ao longo dos anos, que pode vir a favorecer a indicação destes no futuro, estes podem apresentar uma durabilidade limitada quando comparados aos mecânicos, devido à possibilidade de degeneração estrutural, que aumenta o risco de reoperação<sup>28,34,35</sup>. As próteses mecânicas, por sua vez, requerem anticoagulação permanente pelo risco de tromboembolismo, o que se associa ao risco de sangramento<sup>28,34,36</sup>. Em estudo que avaliou a qualidade de vida (QOL SF-12) em octagenários em 1998, demonstrou não haver diferença para os grupos de troca valvar aórtica entre prótese mecânica ou biológica ( $p < 0.01$ )<sup>37</sup>.

Assim, sem substitutos ideais para troca valvar na posição mitral e na impossibilidade da realização de ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais são fundamentais para embasamento na escolha da prótese. Raros são os estudos sobre o assunto no Brasil, o que torna esta coorte objeto de interesse.

## **2. REVISÃO DA LITERATURA**

A revisão da literatura foi realizada através da busca na base de dados pubmed, embase e cochrane.

### **2.1 Ensaios clínicos randomizados**

Os ensaios clínicos randomizados e prospectivos realizados para comparar desfechos entre pacientes submetidos à troca valvar por substitutos mecânicos ou biológicos são apenas dois.

O primeiro comparou próteses mecânicas com porcinas na posição mitral em 181 pacientes, sendo 88 próteses mecânicas e 93 biopróteses, em 13 centros médicos nos Estados



Unidos, operados entre 1977 e 1982<sup>28</sup>. O uso de próteses mecânicas resultou em mais baixa mortalidade cirúrgica e maior taxa de reoperação quando comparado ao uso de biopróteses devido à regurgitação perivalvar. A curva de sobrevivência evidenciou melhores resultados com substitutos biológicos, mas não estatisticamente significante ( $p=0,068$ ), o que poderia ser atribuído aos óbitos perioperatórios. Isso fica evidenciado na análise de sobrevida em 5 anos, onde a sobrevida foi de  $58\pm 6\%$  e  $70\pm 5\%$  para pacientes com próteses mecânica e biológica, respectivamente. Em relação às causas de óbito, 22% estavam relacionados à prótese mecânica e 16% ao substituto valvar biológico. A taxa de reoperação foi mais alta para pacientes com próteses mecânicas do que para aqueles com biopróteses (9,1% *versus* 4,3%;  $p=0,240$ ), evidenciada após 8 anos de seguimento. Os autores concluem que a taxa de sobrevivência em pacientes que receberam biopróteses é similar àquela aos pacientes que receberam próteses mecânicas em um tempo médio de 8 anos.

O segundo estudo, realizado no Reino Unido<sup>38</sup>, comparou a evolução de 261 pacientes submetidos à troca valvar mitral por próteses mecânicas ( $n=129$ ) ou porcinas ( $n=132$ ) entre 1975 e 1979, com acompanhamento de 20 anos. Foi evidenciada uma vantagem em relação à sobrevida, a partir dos 10 anos, para o grupo com prótese mecânica, mas essa vantagem desapareceu com 20 anos de seguimento ( $p<0,0001$ ). A sobrevida em 10 e 20 anos após cirurgia para troca valvar por substituto mecânico foi de 52,7% e 22,4% e, para substituto biológico, foi de 46,5% e 18,4%, respectivamente, não apresentando significância estatística ( $p=0,41$ ). Não houve diferença entre os grupos quanto à incidência de fenômenos hemorrágicos, sendo para substitutos mecânicos 11,6% em 10 anos e 47,3% em 20 anos e para porcinas 6,6% em 10 anos e em 20 anos 9,5% ( $p=0,044$ ). O risco de reoperação em 10 anos foi de 8,5% e em 20 anos de 13,4% para mecânicas e para porcinas em 10 anos 38,6% e em 20 anos 77,6%, significativamente maior para os pacientes que receberam biopróteses ( $p<0,0001$ ). As causas não-cardíacas foram a maior causa de óbito (51%). Tromboembolismo e endocardite não foram fatores influenciados significativamente pelo tipo da prótese.

## **2.2 Estudos não randomizados**

Outros estudos, ainda, representam importante contribuição para a escolha entre uma prótese mecânica e biológica para os pacientes com indicação de cirurgia para troca valvar mitral, a seguir considerados.

Vassileva et al.<sup>39</sup> usaram o banco de dados do *Medicare* dos Estados Unidos para identificar 47.279 pacientes, com idade acima de 65 anos, submetidos à cirurgia para plastia ou troca valvar mitral, entre os anos de 2000 a 2009, para avaliação de causas de mortalidade. A maioria dos pacientes (53,8%) estava acima dos 75 anos, mulheres representavam 65,2% dos casos; 64,9% tinham insuficiência cardíaca congestiva, 19,6% insuficiência renal, 19,7% doença pulmonar obstrutiva crônica e 53% fibrilação atrial crônica. A mortalidade para troca valvar foi de 8,9% e a sobrevivência para 1, 5 e 10 anos foi estimada em 82,6%, 64,7% e 37,2%, respectivamente.

Em artigo irlandês, publicado em 2001, Sidhu et al.<sup>30</sup> compararam resultados de 99 pacientes submetidos à troca valvar por próteses mecânicas ou biológicas na posição mitral, entre 1977 e 1997, em pacientes acima de 70 anos. Destes, faleceram 24 pacientes com próteses mecânicas e 9 com biológicas, sendo a causa cardíaca a mais frequente. Seis pacientes submetidos à troca valvar por substituto mecânico e dois por biológico faleceram até o trigésimo dia de pós-operatório, respectivamente, sendo 11% destes por reoperação. No período tardio, 13 pacientes com prótese valvar mecânica e dois com bioprótese sofreram acidente vascular cerebral (AVC). Pacientes com próteses mecânicas tiveram risco significativo maior ( $p < 0,0001$ ) de eventos hemorrágicos. Nesta coorte, considerando a faixa etária estudada, a análise de sobrevivência não demonstrou vantagem estatisticamente significativa de uma prótese em detrimento da outra.

Em uma coorte contemporânea, avaliando 3.150 pacientes submetidos à cirurgia valvar mitral, entre janeiro e dezembro de 2001, em 8 hospitais no norte dos Estados Unidos, 1.688 pacientes (53,6%) foram submetidos à troca da valva, com 12% de óbitos (OR = 2,01, IC 95% 1.55-2.59,  $p < 0,001$ )<sup>40</sup>. A idade média foi de 66,7 anos. Dez variáveis foram associadas ao aumento do risco ao óbito em cirurgia mitral: sexo feminino, idade avançada, diabetes, doença coronariana, acidente cerebral prévio, creatinina elevada ( $\geq 1,3$  mg/dl), insuficiência cardíaca classe IV da NYHA (*New York Heart Association*), insuficiência cardíaca, troca valvar e cirurgia de urgência.

Nos Estados Unidos<sup>41</sup>, 765 pacientes submetidos à troca valvar mitral foram avaliados por um período de 16 anos, dos quais 42% com substitutos biológicas (n=325) e 58% mecânicos (n=370), quanto à desproporção do diâmetro da prótese em relação ao diâmetro do anel valvar do paciente com a idade e o tipo de prótese para avaliação de sobrevivência. A desproporção da bioprótese aumentou a mortalidade em pacientes acima de 65 anos. A sobrevivência, para esse grupo, em 5 e 10 anos foi de  $30 \pm 7\%$  e  $0 \pm 0\%$ , respectivamente, para

os casos com desproporção mais grave, com área de superfície corporal comparada ao orifício efetivo da prótese inferior a  $1,2 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ , e de  $43\pm 4\%$  e  $21\pm 5\%$ , respectivamente, para os casos de desproporção moderada ou ausente ( $p=0,05$ ). Foi evidenciado, também, aumento da mortalidade dos pacientes mais jovens com substitutos mecânicos na presença de desproporções mais graves. Nestes, a sobrevivência em 5 e 10 anos foi de  $77\pm 4\%$  e  $62\pm 6\%$ , respectivamente, para aqueles com desproporção grave e moderada, e  $82\pm 3\%$  e  $66\pm 4\%$ , respectivamente, para aqueles sem desproporção ( $p=0,008$ ). Desta forma, os autores concluíram que a desproporção prótese-paciente deve ser evitada para aumentar a sobrevida em longo prazo.

Kulik et al.<sup>36</sup> avaliaram uma coorte com 236 pacientes, com idade entre 50 e 65 anos, submetidos a troca valvar mitral entre janeiro de 1977 e julho de 2002, com seguimento médio de  $5,5\pm 4,6$  anos e máximo de 18,3 anos. A sobrevida em 5, 10 e 15 anos, após cirurgia para troca valvar por substituto mecânico foi de  $85,0\pm 3,2\%$ ,  $74,1\pm 4,6\%$  e  $45,0\pm 15,2\%$  e, para substituto biológico, foi de  $94,0\pm 4,1\%$ ,  $77,9\pm 7,4\%$  e  $58,4\pm 10,2\%$ , respectivamente, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p=0,34$ ). Nessa coorte, a presença de prótese mecânica determinou risco aumentado de hemorragia ( $p=0,02$ ). Em 10 anos, a probabilidade livre de eventos hemorrágicos maiores foi de  $88,9\pm 4,3\%$  e de  $97,8\pm 2,2\%$  e a probabilidade livre de reoperação foi de  $95,3\pm 3,1\%$  e de  $78,7\pm 7,8\%$  para aqueles com próteses mecânicas e biológicas, respectivamente.

Em uma coorte com 20 anos de acompanhamento, Khan et al.<sup>42</sup> compararam desfechos em 513 pacientes submetidos a implante de próteses mitrais mecânicas e 402 biológicas. Próteses mecânicas foram implantadas nos mais jovens ( $64.5\pm 12.9$  anos) ( $p=0,0001$ ). A probabilidade de tempo livre de eventos hemorrágicos para 1, 5, 10 e 15 anos após cirurgia para troca valvar por substituto biológico foi de  $98\pm 0,5\%$ ,  $93\pm 1,6\%$ ,  $88\pm 2,5\%$  e  $86\pm 2,9\%$  e, para substituto mecânico foi de  $98\pm 0,7\%$ ,  $90\pm 1,7\%$ ,  $86\pm 2,2\%$  e  $85\pm 2,5\%$ , sem diferença estatística significativa entre os 2 grupos ( $p=0,36$ ). A probabilidade de tempo livre de tromboembolismo para 1, 5, 10 e 15 anos foi similar entre os grupos, sendo  $97\pm 1,0\%$ ,  $90\pm 2,0\%$ ,  $83\pm 2,9\%$ ,  $75\pm 5,1\%$  para aqueles com bioprótese e  $97\pm 0,8\%$ ,  $89\pm 1,7\%$ ,  $81\pm 2,7\%$  e  $73\pm 4,3\%$  para aqueles com prótese mecânica ( $p=0,46$ ). Já a taxa de reoperação foi significativamente maior em pacientes com biopróteses, aumentando progressivamente com o tempo a partir de seis a oito anos de pós-operatório, sendo de  $1,8\pm 0,73\%$ ,  $12,3\pm 2,0\%$  e  $22,3\pm 2,9\%$  para os portadores de substitutos biológicos e de  $2,0\pm 0,71\%$ ,  $2,5\pm 0,93\%$  e  $2,94\pm 1,45\%$  para os com substitutos mecânicos em 5, 10 e 15 anos ( $p < 0,001$ ).

Jamieson et al.<sup>43</sup> verificaram a performance de 959 próteses valvares mitrais biológicas implantadas em 943 pacientes e 961 mecânicas em 839 pacientes, entre 1982 e 1998, com um seguimento de até 15 anos. Os pacientes com substitutos mecânicos tiveram maior taxa de mortalidade associada à prótese quando comparados aos com biológicos para as faixas etárias entre 51 e 60 anos ( $p=0,0125$ ) e entre 61 e 70 anos ( $p=0,0002$ ). Para pacientes acima de 70 anos, essas taxas foram similares. O único fator preditor de morbidade relacionado à valva foi idade, entretanto idade e tipo da prótese foram preditores de mortalidade (1,7 eventos/100 pacientes-ano para os com biopróteses e 0,7 eventos/100 pacientes-ano para os com próteses mecânicas). A taxa de reoperação/ano para pacientes portadores de próteses mecânicas foi de 0,5 eventos/100 pacientes-ano e para os com substitutos biológicos foi de 3,7 eventos/100 pacientes-ano ( $p<0,001$ ). Os preditores para reoperação foram idade (média de  $56,0\pm 12,9$  anos,  $HR=0,98$ ; IC 95% 0,97-0,99) e tipo da prótese (2,7% e 22,2% para os casos portadores de valvas mecânicas e biológicas, respectivamente,  $p=0,001$ ).

Em uma coorte com pacientes abaixo de 60 anos, operados entre 1969 e 2004 na *University of Ottawa Heart Institute*, Ruel et al.<sup>44</sup> compararam próteses biológicas com mecânicas, com um máximo de seguimento de 35 anos pós-operatório. Em 214 pacientes submetidos à troca valvar mitral não houve diferença na sobrevida, que para 20 e 25 anos foi de  $51,4\pm 4,4\%$  e  $33,8\pm 5,3\%$  para os com bioprótese e de  $43,2\pm 5,7\%$  e  $40,8\pm 5,9\%$  para os com prótese mecânica. A escolha do tipo de prótese não foi associada com uma diferença estatisticamente significativa para o tempo de sobrevivência. Pacientes com menos de 50 anos com substitutos biológicos, inicialmente, sobreviveram mais do que com os substitutos mecânicos, o que não foi estatisticamente significativo ( $HR=0,9$ ; IC95% 0,5-1,4;  $p=0,5$ ). Os fatores de risco independentes para mortalidade foram idade, gênero feminino, doença coronariana e cirurgias realizadas no início do seguimento. Quanto à reoperação,  $15,8\pm 4,6\%$  dos pacientes com bioprótese e  $65,0\pm 9,6\%$  dos com prótese mecânica estavam livres de reoperação em 20 anos. O tempo médio de reoperação foi de 11,8 anos para pacientes com próteses biológicas e 24,4 anos para os com próteses mecânicas.

Edwards et al.<sup>45</sup> usaram dados do *The Society of Thoracic Surgeons National Database* para identificar, em um estudo transversal, fatores de risco associados à cirurgia para troca valvar, incluindo pacientes operados entre janeiro de 1994 e dezembro 1997, dos quais 16.105 foram submetidos à troca valvar mitral exclusivamente, por substituto mecânico ou biológico, com prevalência de mortalidade de 6,04%. Os fatores mais fortemente associados à

mortalidade foram os procedimentos realizados de forma emergencial, infarto agudo do miocárdio recente, necessidade de reoperação e insuficiência renal.

Em um artigo para avaliar a evolução da qualidade das próteses publicado em 2000, Grukemeier et al.<sup>46</sup>, baseados em revisão de resultados de troca valvar entre 1989 e 1999, incluíram artigos com seguimento mínimo de 12 anos para substitutos biológicos, com um total de 6035 cirurgias para troca valvar mitral. Comparando os três tipos mais comuns de próteses mecânicas da época (bola, disco e duplo folheto), obtiveram taxas aproximadamente iguais de complicações e a falha da estrutura da prótese foi praticamente nula. Quanto às porcinas, comparando a primeira e a segunda geração, a durabilidade das próteses de segunda geração foi maior, fator atribuído pelos autores pelo seu implante em pacientes mais idosos. A taxa de endocardite ficou abaixo de 0,5% ao ano para biopróteses e 1% para mecânicas, não havendo registro de eventos tromboembólicos nas próteses biológicas. Além disso, a taxa de eventos hemorrágicos foi o dobro para os casos com próteses mecânicas.

Ruel et al.<sup>47</sup>, para avaliar reoperação em pacientes adultos submetidos à troca valvar mitral, acompanharam 1062 pacientes em uma coorte, por período mínimo de 6,6 anos e máximo de 32,4 anos, para avaliar a incidência de reoperação e as variáveis que aumentaram seu fator de risco. A idade avançada foi fator de proteção contra reoperação por disfunção estrutural da bioprótese (HR=0,98; IC 95% 0,96-0,98; p=0,039). Tabagismo foi risco independente de reoperação (HR=1,78; IC 95% 1,01-3,19; p=0,048). A probabilidade livre de reoperação desses pacientes em 10, 15 e 20 anos após a cirurgia utilizando substituto mecânico foi de 96,4%, 94,8% e 94,2% e, para biopróteses, 79,8%, 63,3% e 57,6%, respectivamente (p<0,001).

Para avaliar a mortalidade e o risco de degeneração da prótese de substitutos biológicos em posição mitral, Jamieson et al.<sup>48</sup> revisaram prontuários de 1973 pacientes que foram submetidos à troca valvar no período de 1975 a 1999. Destes, 481 foram submetidos à reoperação, com uma mortalidade de 7,1% até o ano 2000. A mortalidade na reoperação sem outras cirurgias associadas para o período I de seguimento, que correspondeu entre 1975 a 1986, foi de 11,1%, no período II, de 1987 a 1992, 8,1%, e no período III, de 1993 a 2000, 3,5% (I *versus* III, p=0,0362). Os fatores considerados preditores de mortalidade na reoperação, na análise univariada, foram: cirurgia de eletiva (6,0%), emergência (17,8%), classe funcional NYHA (classe I/II=0%; classe III=5,1%, classe IV=11,7%) e período de reoperação (I=9,8%; II=10,8%; III=3,4%). Na análise multivariada, os preditores para mortalidade diferiram para cada período. Para o primeiro período de seguimento, somente o

gênero masculino (OR=22,8; p=0,0168) e a indicação de cirurgia de urgência (OR=19,4; p=0,0492) foram preditores. Para o segundo período, foram preditores: cirurgia de revascularização do miocárdio concomitante à reoperação (OR= 4,1; p= 0,0446) e classe funcional NYHA (OR=5,6; p= 0,0033). No último período, o único preditor foi idade no momento do implante (OR=0,74; p=0,0197) e no momento da remoção da prótese (OR=1,34; p=0,025).

Umezue et al.<sup>49</sup> estudaram uma coorte com 63 pacientes em diálise submetidos à cirurgia para troca valvar de janeiro 1990 a julho de 2007. Destes, 7 foram submetidos à troca valvar mitral, no *The Heart Institute of Japan*, com seguimento médio de 49 meses. Os autores verificaram mortalidade total precoce, intra-hospitalar, mais alta para o grupo com prótese mecânica (p=0,03), o que não foi confirmado com 2 (p=0,27) e 5 (p=0,87) anos de seguimento. Não houve registro de disfunção da prótese ao término do seguimento. Eventos hemorrágicos ocorreram em 29,7% dos casos, com maior incidência nos pacientes com substitutos valvares mecânicos em comparação com biológicos. As causas mais frequentes de óbito foram arritmia (12,5%), reintervenção (9,4%), insuficiência cardíaca (7,8%) e hemorragia gastrointestinal (7,8%). Ainda, em um artigo de revisão, também realizado no Japão<sup>13</sup>, confirma a presença de complicações hemorrágicas para os pacientes utilizando anticoagulantes na vigência de diálise. Apesar disso, referem que a prótese mecânica parece ser a escolha predominante para pacientes em hemodiálise naquele país, pois os estudos não evidenciam diferenças no seguimento, em longo prazo, quando comparadas próteses mecânicas e biológicas.

Orszulak et al.<sup>50</sup> avaliaram o risco de acidente vascular cerebral em pacientes submetidos à troca valvar mitral por substitutos biológicos em 199 pacientes. O tempo livre para acidente vascular cerebral em 5 e 10 anos foi de 89,6% e 88%, respectivamente. A insuficiência cardíaca avançada foi o único fator preditor para acidente vascular cerebral tardio (p≤0,01), sendo sua maior ocorrência no mês da cirurgia (40 eventos/ 100 pacientes-ano) e no primeiro ano de pós-operatório (6,7 eventos/100pacientes-ano), com progressiva diminuição do evento no longo do tempo.

Jamieson et al.<sup>51</sup> observaram em 13.936 pacientes submetidos à troca valvar mitral entre 1986 e 1995 variáveis pré-operatórias para estratificação de risco de mortalidade por análises uni e multivariadas. A mortalidade total foi de 6,4%; 73,1% das próteses foram mecânicas e 23,1% foram substitutos biológicos. Os fatores de risco pré-operatórios que se associaram com o aumento da taxa de mortalidade foram: estado físico, falência renal,

cirurgia de urgência, múltiplas reoperações e insuficiência cardíaca classe IV de NYHA. A mortalidade aumentou significativamente para pacientes acima dos 60 anos (OR=1,04, IC 1,03-1,05).

Na Finlândia, Heikkinen et al.<sup>52</sup> realizaram o estudo de uma coorte com 164 pacientes submetidos à troca valvar mitral de janeiro de 1993 à dezembro de 2000. A média de idade foi de 60,7 anos. A taxa de mortalidade total foi de 11,9%. Onze pacientes (6,7%) faleceram no período pós-operatório imediato (até 14 dias após a cirurgia), dos quais um morreu por tamponamento cardíaco no primeiro dia pós-operatório. Na análise multivariada, estavam associados ao aumento da mortalidade a idade do paciente (OR=4,33; IC95% 1,53-12,27; p=0,006), a história de cirurgia cardíaca prévia (OR= 118,56; IC95% 4,03-3491,14; p=0,006), e a classe funcional NYHA (OR=5,66, IC95% 1,49-21,49, p=0,011). Nenhum paciente acima de 65 anos com história de cirurgia cardíaca prévia sobreviveu ao procedimento.

### **2.3 A escolha da prótese valvar**

Os achados da literatura sugerem que o tipo de prótese, biológica ou mecânica, não determina diferenças quanto à mortalidade em longo prazo. Em um artigo publicado por Oakley et al.<sup>20</sup>, é reafirmado que a valva ideal não existe, pois ela combinaria uma excelente performance hemodinâmica a uma durabilidade extrema sem risco de fenômenos tromboembólicos ou necessidade de anticoagulação. À vantagem da durabilidade da valva mecânica se opõe ao risco de tromboembolismo, necessidade de anticoagulação e risco de sangramento. Biopróteses não requerem anticoagulação, mas determinam risco de falência estrutural e de reoperação ao longo dos anos.

Novas próteses estão sendo desenvolvidas e colocadas em uso na tentativa de melhor substituir as valvas cardíacas nativas, com boa hemodinâmica, grande durabilidade, mínima trombogênese, mínima hemólise, fácil de implantar cirurgicamente, e com boa aceitabilidade pelo paciente<sup>27,52</sup>.

Atualmente, as valvas de duplo folheto são as utilizadas para as mecânicas; as biopróteses podem ser totalmente biológicas ou de material bioprotético, combinando tecido porcino ou pericárdio bovino com material sintético, usualmente Dacron<sup>23</sup>.

A escolha da prótese deve ser individualizada para cada caso, levando em consideração as características basais dos pacientes, que são os mais importantes determinantes de

mortalidade tardia após a cirurgia. O *American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA)*<sup>19</sup> de 2006, que revisou a diretriz de 1998, recomenda a prótese mecânica se não houver contraindicação para o uso desta e uso de bioprótese se o paciente não puder fazer uso de anticoagulantes (nível de evidência 1). A idade recomendada para o uso de próteses mecânicas ficou abaixo dos 65 anos e para substitutos biológicos 65 anos ou acima. Tanto o ACC/AHA quanto a *European Society of Cardiology and Commitee*, de 2007, recomendam a preferência da decisão do paciente na escolha da valva<sup>53</sup>.

Eventos hemorrágicos estiveram mais fortemente relacionados às próteses mecânicas.

Reoperação por disfunção da prótese foi mais frequente em pacientes com substitutos biológicos após 8 anos de seguimento.

Em geral, as diferenças entre os grupos se tornam mais evidentes após 10 anos de acompanhamento.



### **3 JUSTIFICATIVA DA PESQUISA**

Existem poucos estudos brasileiros comparativos entre próteses biológicas e mecânicas em posição mitral, bem como poucos são os que descrevem a influência de comorbidades no desfecho em um período de 20 anos.

O objetivo deste estudo foi avaliar mortalidade, eventos hemorrágicos e reoperação em pacientes submetidos à cirurgia para troca valvar mitral por substituto biológico ou mecânico, com relevância na seleção do tipo da prótese, em um hospital terciário de referência em cirurgia cardíaca na região sul do Brasil.

## **4 HIPÓTESES**

### **4.1 Hipótese conceitual**

Os pacientes submetidos a implante de próteses mecânicas na posição mitral têm maior sobrevida quando comparados aos pacientes submetidos à troca valvar por substitutos biológicos.

### **4.2 Hipótese operacional (H0)**

Não há diferença significativa na taxa de sobrevida dos pacientes submetidos a implante de substitutos mecânicos comparados a implante de substitutos biológicos na posição mitral.

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 Objetivo Principal**

Comparar mortalidade entre indivíduos submetidos à cirurgia para troca valvar mitral por substitutos mecânicos e biológicos.

Foram pré-definidos 4 desfechos conforme o *Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity After Cardiac Valvar Interventions*<sup>54</sup>:

1. Todas as causas de mortalidade;
2. Mortalidade relacionada à prótese;
3. Mortalidade cardíaca;
4. Morte súbita, inexplicada e não esperada.

### **5.2 Objetivos Secundários**

- a) comparar probabilidade de tempo livre de reoperação e de eventos hemorrágicos entre os grupos;
- b) avaliar preditores de óbito, de reoperação e de eventos hemorrágicos.

## 6 REFERÊNCIAS

- 1 ACCORSI, Tarso A. D. Valvopatias. In: MANSUR, Antônio de P.; RAMIRES, José A. F. **Rotinas Ilustradas da Unidade de Clínica de Emergência do Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP**. São Paulo: Atheneu, 2006. p. 203-214.
- 2 OLSON, L et al. Surgical Pathology of the mitral Valve.: A Study of 712 Cases Spanning 21 Years. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 62, n. 1, p. 22-34, Jan. 1987.
- 3 BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS – DATASUS. Informações de Saúde. Assistência à Saúde. Internações hospitalares. **Procedimentos hospitalares por gestor - a partir de 2008**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/qgbr.def>>. Acesso em: 30 out. 2010.
- 4 GRINBERG, Max; SOUZA, Milton A. D. de; SAMPAIO, Roney O. Valvopatias adquiridas: uma visão geral. In: PORTO, Celmo C. **Doenças do Coração: prevenção e tratamento**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 738-742.
- 5 MOTA, Cleonice de C. C.; MEIRA, Zilda M. A. Febre reumática. In: PORTO, Celmo C. **Doenças do Coração: prevenção e tratamento**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 725-731.
- 6 GOMES, W. J. Qualidade das próteses Valvares: Estamos Tratando Bem Nossos Pacientes no Sistema Único de Saúde? **Revista Brasileira de Circulação Cardiovascular**, v. 26, n. 3, 2011.
- 7 FUNDAÇÃO IBGE. Informações estatísticas e geocientíficas. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 30 out. 2013.
- 8 ENGOREN, M et al. Cost, Outcome, and Funcional Status in Ocogenarians and Septuagenarians after Cardiac Surgery. **Chest**, v. 122, n. 4, p. 1309-1315, 2002.
- 9 RODRIGUES, A J et al. Substituição Valvar Isolada com Próteses Metálicas St. Jude Medical em Posição Aórtica ou Mitral: Seguimento de Médio Prazo Isolated Mitral and Aortic Valve Replacement with the St. Jude Medical Valve: a Midterm follow-up. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2009; 93: 290-8.
- 10 BUENO RM et al. Fatores de Risco em Cirurgia Cardíaca. **Revista Brasileira de Circulação Cardiovascular**, v. 12, n. 4, p. 348-358, 1997.
- 11 NKOMO, Vuyisile T. et al. Burden of valvar heart diseases: a population-based study. **Lancet**, v. 368, p. 1005-1011, 2006.
- 12 GAMMIE, J S et al. Trends in Mitral Valve Surgery in the United States: Results From The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Disease Database. **Ann Thorac Surg** 2009;87:1431-9.
- 13 TOKUNAGA, Shigehiko; TOMINAGA, Ryuji. Current Status of the Mechanical valve and Bioprosthesis in Japan. **J Artif Organs**.2008;11:53-59.

- 14 HOFFMANN, Grisca; LUTTER, Georg; CREMER, Jochen. Durability of Bioprosthetic Cardiac Valves. **Dtsch Arztebl Int** 2008, 105 (8): 143-148.
- 15 BRAILE D M et al. Estudo Comparativo entre Válvulas Biológicas e Válvulas Mecânicas nas Posições Mitral ou Aórtica até 14 Anos. **Rev Bras Cir Cardiovasc.**1988 3(3):141-158.
- 16 LAWRIE, G M. Mitral Valve Repair vs Replacement. **Cardiology Clinics** 1998;16:437-448.
- 17 KIM JB, et al. Long-term outcomes after surgery for rheumatic mitral valve disease: valve repair versus mechanical valve replacement. **Eur J Cardiothorac Surg.** 2010 May;37(5):1039-1046.
- 18 YANKAH CA et al. Rheumatic Mitral Valve Repair: 22-Year Clinical Results. **J Heart Valve Dis.** 2011 May;20(3):257-64.
- 19 BONOW, Robert O. et al. ACC/AHA 2006 Practice Guidelines for the Management of Patients With Valvar Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. **J Am Coll Cardiol** 2006; 48(3): 598-675.
- 20 OAKLEY, Reida El; KLEIN, Peter; BACH, David S. Choice of prosthetic heart valve in today's practice. **Circulation** 2008; 117:253-256.
- 21 BUTANY, Jagdish et al. Hufnagel valve. The first prosthetic mechanical valve. **Cardiovascular Pathology** 2002; 11(6): 351-353.
- 22 McCLUNG JA, Stein J H, Ambrose Ja, Herman MV and Reed G E..Prosthetic Heart Valves: A Review. **Prog Cardiovasc Dis.**1983 nov-dec; 26 (3) 237-70.
- 23 ASLAM, Ahmad K. et al. Prosthetic heart valves: Types and echocardiographic evaluation. **Int J Cardiol** 2007; 122: 99-110.
- 24 BRAILE DM et al. Tratamento Cirúrgico das Valvopatias. Parte 1. **Rev Bras Cir Cardiovasc** 1994;9(2):113-122.
- 25 REMADI, JP et al. Isolated Mitral Valve Replacement With St Jude Medical Prosthesis. Long-Term Results: A Follow-up of 19 Years. **Circulation** 2001; 103: 1542-1545.
- 26 COBANOGLU, A. et al. Mitral Replacement: Clinical Experience with a Ball –Valve Prosthesis. Twenty-five years later. **Ann Surg.**1985 sep ; 376-382.
- 27 YAZDANBAKHS AP. Small valve area index: its influence on early mortality after mitral valve replacement **Eur J Cardiothorac Surg.** 2000 Mar;17 (3):222-7.
- 28 HAMMERMEISTER, Karl E. et al. Comparison of outcome after valve replacement with a bioprosthesis versus a mechanical prosthesis: initial 5 year results of a randomized trial. **J Am Coll Cardiol** 1987; 10 (4): 719-732.
- 29 KASSAI B, et al. Comparison of Bioprosthesis and Mechanical Valves, a Meta-Analysis os Randomised Clinical Trials. **Cardiovasc Surg.** 2000 Oct :8 (6):477-83.

- 30 SHIDU P, et al. Mechanical or Bioprosthetic Valves in the Elderly: a 20-Year Comparison. **Ann Thorac Surg** 2001;71(Suppl 5):S257-60.
- 31 HAMMERMEISTER, Karl E. 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** 1993; 328: 1289-1296.
- 32 RAHIMTOOLA, Shahbudin H. Choice of prosthetic heart valve for adult patients. **J Am Coll Cardiol** 2003; 41: 893-904.
- 33 PETERSEIM, David S. et al. Long-term outcome after biologic versus mechanical aortic valve replacement in 841 patients. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1999; 117: 890-897.
- 34 HAMMERMEISTER, Karl E. et al. Outcomes 15 Years After Valve Replacement With a Mechanical Versus a Bioprosthetic Valve: Final Report of the Veterans Affairs Randomized Trial. **J Am Coll Cardiol** 2000; 36: 1152-1158.
- 35 MEYER S R et al. Does Metabolic Syndrome Influence Bioprosthetic Mitral Valve Degeneration and Reoperation Rate? **J Card Surg** 2012;27:146-151.
- 36 KULIK, Alexander et al. Mechanical Versus Bioprosthetic Valve Replacement in Middle-Aged Patients. **Eur J Cardiothorac Surg** 2006; 30: 485-491.
- 37 VICCHIO Mariano, et al. Tissue Versus Mechanical Prostheses: Quality of Life in Octogenarians. **Ann Thorac Surg**. 2008 Apr;85(4):1290-5. j.athoracsur.2007.12.039.
- 38 OXENHAM, Helen et al. Twenty year comparison of a Björk-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. **Heart** 2003; 89:715-721.
- 39 VASSILEVA et al. Long-Term Survival of Patients Undergoing Mitral Valve Repair and Replacement: A Longitudinal Analysis of Medicare Fee-for-Service Beneficiaries. **Circulation** 2013; 127:1870-1876.
- 40 NOWICKI et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group and the Center for Evaluative Clinical Sciences, Dartmouth Medical School. Multivariable prediction of in-hospital mortality associated with aortic and mitral valve surgery in Northern New England. **Ann Thorac Surg**. 2004 Jun;77(6):1966-77.
- 41 AZIZ A. et al Factors affecting survival after mitral valve replacement in patients with prosthesis-patient mismatch. **Ann Thorac Surg**. 2010 Oct;90(4):1202-10.
- 42 KHAN,SS et al. Twenty-year Comparison of Tissue and Mechanical Valve Replacement. **J Thorac Cardiovasc Surg**. 2001 Aug;122(2):257-69.
- 43 JAMIESON, WR et al. Performance of Bioprostheses and Mechanical Prostheses Assessed by Composites of Valve-Related Complications to 15 Years After Mitral Valve Replacement. **J Thorac Cardiovasc Surg**. 2005 Jun;129(6):1301-8.
- 44 RUEL, Marc et al. Very Long-Term Survival Implications of Heart Valve Replacement with Tissue Versus Mechanical Prostheses in Adults<60 Years of Age. **Circulation** 2007; 116 (suppl I): 294-300.

- 45 EDWARDS, Fred H. et al. Prediction of Operative Mortality After Valve Replacement Surgery. **J Am Coll Cardiol** 2001; 37: 885-892.
- 46 GRUNKEMEIER, Gary L. et al. Long-term performance of heart valve prostheses. **Curr Probl Cardiol** 2000, 25: 78-154.
- 47 RUEL, Marc et al. Late incidence and determinants of reoperation in patients with prosthetic heart valves. **Eur J Cardiothorac Surg** 2004; 25: 364-370.
- 48 JAMIESON W R, et al. Reoperation for Bioprosthetic Mitral Structural Failure: Risk Assessment. **Circulation** 2003 Sep 9;108 Suppl 1:II98-102.
- 49 UMEZU, Kentaro et al. Cardiac Valvar Surgery in Dialysis Patients: Comparison of Surgical Outcome for Mechanical Versus Bioprosthetic Valves. **Gen Thorac Cardiovasc Surg** 2009; 57: 197-202.
- 50 ORSZULAK, H.TA. et al. The Risk of Stroke in the Early Postoperative Period Following Mitral Valve Replacement. **Eur J Cardio-Thorac Surg** (1995):615-620.
- 51 JAMIESON W R, et al. Risk Stratification for Cardiac Valve Replacement.National Cardiac surgery Database. **Ann Thorac Surg**.1999 Apr;67(4):943-51.
- 52 HEIKKINEN, J et al. Predictors of Postoperative Mortality after Mitral valve Repair: Analysis of a Series of 164 Patients. **Scan Cardivasc J** 2005;39(1-2):71-77.
- 53 VAHANIAN, Alec et al. Guidelines on the management of valvar heart disease. The Task Force on the Management of Valvar Heart Disease of the European Society of Cardiology. **Eur Heart J** 2007; 28: 230-268.
- 54 AKINS, Cary W. et al. Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity After Cardiac Valve Interventions. **Ann Thorac Surg** 2008; 85: 1490-1495.
- 55 BOLMAN III, R M. Survival After Mitral Valve Replacement: Does the Valve Type and/or Size Make a Difference? **Circulation**.2007;115:1336-1338.
- 56 ALMEIDA, A S et al. Resultados de pacientes Submetidos à Cirurgia de Substituição valvar Aórtica Usando Próteses Mecânicas ou Biológicas. **Rev Bras Cir Cardiovasc** 2011; 26(3):326-37 .
- 57 AYSSEN A, et al. Cardiac Valve Replacement with Mechanical Prostheses in Patients Aged 65 Years and Over. **J Heart Valve Dis** 2004;13:641-50.
- 58 HELLGREN H, et al. Survival After Mitral Valve Replacement: Rationale for Surgery Before Occurrence of Severe Symptoms. **Ann Thorac Surg** 2004;78:1241-7.
- 59 AKINS Cary W, et al. Cardiac Operations in Patients 80 Years Old and Older. **Ann Thorac Surg** 1997;64:606-15.
- 60 MATSUYAMA K, et al. Long-term Results of Reoperative Mitral Valve Surgery in Patients with Rheumatic Disease. **Ann Thorac Surg** 2003;76:1939-43.
- 61 BACH, David S. Choice of Prosthetic Heart Valves: Update for the Next Generation. **J Am Coll Cardiol** 2003; 44:1717-1719.

62 HANANIA G. Which Heart Valve Prosthesis for Patients Aged Between 60 and 70 Years? **Heart** 2003;89:481-2.

63 KUDUVALLI, Manoj et al. *A multi-centre additive and logistic risk model for in-hospital mortality following aortic valve replacement.* **Eur J Cardiothorac Surg** 2007, 31: 607-613.

64 VASSILEVA et al. Long-Term Survival of Patients Undergoing Mitral Valve Repair and Replacement: A Longitudinal Analysis of Medicare Fee-for-Service Beneficiaries. **Circulation**.2013; 127:1870-1876

65 KIRSCH M, Nakashima K, Kubota S, Honel R, Hilloin ML, Loisnei D. The risk of reoperative heart valve procedure in octogenarian patients. **J Heart Valve Dis** 2004;13:991-6.

66 STARR A, et al. Mitral Replacement: Clinical Experience with a Ball –Valve Prosthesis. **Br Heart j**.1971;33:suppl:47-55

67 MASTERS RG, Pipe AL, Haddad M, Keon WJ. Are mechanical valves safe to use in older patients? **J Heart Valve Dis** 2002;11(Suppl I):S32-6



## 7 ARTIGO ORIGINAL EM LÍNGUA INGLESA

# MITRAL VALVE PROSTHESES: 20 YEAR FOLLOW-UP OF A SAMPLE OF PATIENTS OPERATED AT THE HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTOALEGRE, RIO GRANDE DO SUL, BRAZIL

Angela Henrique Silva Ribeiro<sup>1</sup>, Orlando Carlos Belmonte Wender<sup>2</sup>, Paulo Dornelles Picon<sup>3</sup>

Correspondence address: Angela Henrique Silva Ribeiro. Av. Francisco Trein, 596 sala 201. Porto Alegre, RS, Brasil. CEP 91350-200. Phone: (+55 51) 3357-2009. e-mail: angelah@gmail.com

**Abstract:** The choice of prosthesis for mitral valve replacement still remains controversial. This study assessed mortality, bleeding events and reoperation in patients who underwent mitral valve replacement surgery with biological or mechanical substitutes. A total of 352 patients who underwent mitral valve replacement surgery between 1990 and 2008 with 5 to 23 years of follow-up were retrospectively evaluated. The 5, 10, 15 and 20 year survival rates after surgery using a mechanical substitute were 87.7%, 74.2%, 69.3% and 69.3%, respectively, while after surgery with a biological substitute, they were 87.6%, 71.0%, 64.2% and 56.6%, respectively. There was no significant difference between the two groups ( $p = 0.38$ ). In the multivariate analysis, the factors associated with death were age, bleeding events and renal failure. The probabilities of remaining free of reoperation at 5, 10, 15 and 20 years after surgery using a mechanical substitute were 94.4%, 92.7%, 92.7% and 92.7%, respectively; after surgery with a bioprosthesis, they were 95.9%, 86.4%, 81.2% and 76.5%, respectively ( $p = 0.073$ ). There was a significantly higher incidence of reoperation for the bioprosthetic valve replacement group ( $p = 0.008$ ). The probabilities of remaining free of bleeding events at 5, 10, 15 and 20 years after surgery using a mechanical substitute were 95.0%, 91.0%, 89.6% and 89.6, respectively, while after surgery with a bioprosthesis, they

<sup>1</sup> Specialist in Anesthesiology. Master's degree student of the Postgraduate Program in Clinical Medicine of the Federal University of Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Associate Professor of the Surgery Department of the Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul. Head of Cardiovascular Surgery Service for the *Hospital de Clínicas de Porto Alegre*.

<sup>3</sup> Doctoral degree in Cardiology obtained at the Federal University of Rio Grande do Sul. Associate Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine of the Federal University of Rio Grande do Sul.

were 96.9%, 94.0%, 94.0% and 94.0%, respectively ( $p = 0.267$ ). The factors associated with bleeding events were BMI (body mass index) greater than  $30 \text{ kg/m}^2$ , chronic obstructive pulmonary disease, mechanical ventilation at an Intensive Care Unit for longer than 30 days and mitral regurgitation. The authors concluded that: 1) mortality during follow-up was statistically similar for both groups; 2) there was a greater tendency to reoperation in the bioprosthesis group; 3) the probability of remaining free from reoperation remained unchanged after 10 years' follow-up for patients with mechanical substitute valves; 4) the probability of remaining free from bleeding events remained unchanged after 10 years' follow-up for patients given bioprostheses; 5) the baseline characteristics of patients were the greatest determinants of later mortality after surgery; 6) the type of prosthesis was not an independent predictive factor of any of the outcomes tested in the multivariate analysis.

**Keywords:** *Mitral valve surgery. Mitral prosthesis. Bioprostheses. Mechanical prostheses. Predictors. Mortality.*

## 1 INTRODUCTION

Mitral valve replacement is a surgical procedure employed when a valve is so severely compromised that preservation is not viable, ruling out reparative surgery, and it is also recommended for initial phase mitral insufficiency in young patients, irrespective of symptoms, according to the American Heart Association (ACC/AHA)<sup>1</sup>.

As the longevity of populations steadily extends, the high costs inherent to potential high complexity interventions merit due attention. In Brazil, life expectancy increased by 11% between 1980 and 2000, according to the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IGBE - *Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*) and by 2050 there will be 226 elderly people over 60 years for every 100 children and adolescents<sup>2</sup>. It has been shown that heart surgery can be effective in patients in their seventies and eighties, but the cost of operating these patients can be up to 35% higher<sup>3</sup>.

Figures provided by DATASUS, the IT department of the Brazilian National Health Service (SUS - *Sistema Único de Saúde*)<sup>4</sup>, show that implantation of prosthetic valves accounted for 16.4% of high complexity cardiovascular surgery conducted in Brazil between January 2008 and July 2013, with 40,506 operations to implant valves, compared with 3,683

valvuloplasty operations during the same period. Twenty-five percent of Brazilian government spending on health services is spent on cardiovascular care<sup>5</sup>.

More than 30 years after the introduction of modern prosthetic valves, the choice of whether to use a biological or a mechanical valve in the mitral position is still the subject of debate<sup>6,7</sup>. This is because there is no ideal substitute<sup>8-11</sup> that offers long-term durability, without the need for oral anticoagulants, no increased risk of thromboembolism and a functional mechanism similar to the native mitral valve<sup>10</sup>. This decision becomes an even greater challenge when patients have coexisting conditions, such as advanced age, congestive heart failure, coronary artery disease, lung disease or renal failure. The increase in life expectancy and in comorbidities among patients needing valve replacement means that choosing the most effective treatment (valvuloplasty, mechanical prosthesis or bioprosthesis) demands consideration of additional factors<sup>12</sup>.

The objective of this study was to investigate mortality, bleeding events and reoperation among patients who underwent surgery for mitral valve replacement with a biological or mechanical prosthesis in a tertiary hospital that is a heart surgery referral center for the South of Brazil.

## **2 METHODS**

The study design was a historical, observational cohort study

### **2.1 Sample**

Data were obtained from the archive service at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil, from the medical records of 846 inpatients over the age of 18 who had undergone surgery in that hospital for mitral valve replacement between 1 January 1990 and 31 December 2008 and had been followed-up for outcomes up to June 2013. Cases with mitral valvuloplasty (n=321) additional heart surgery of other types (n=109), previous heart surgery (n=60) and patients under the age of 18 (n=4) were all excluded, leaving a cohort of 352 patients (Figure 1). The PEPI (Programs for Epidemiologists) version 4.0 software package was used to calculate the sample size needed to detect an effect size (difference between groups) with relation to mortality of 15% between

prosthesis types while maintaining a statistical power of 80% and a 5% significance level. The effect size was estimated from data published by Hammermeister et al.<sup>8,13,14</sup>. With these parameters, the minimum sample size was estimated at 314 cases.

The principal objective was to compare mortality between patients given mechanical or biological replacement valves. Secondary objectives were: 1) to compare the probability of survival free from reoperation and bleeding events across groups; and 2) to analyze predictors of death, reoperation and bleeding events.

Clinical and surgical features of the cases were harvested from information on patient records. The data thus collected were evaluated by at least two authors independently. The team's performance was subjected to quality control in the form of double input data entry with crosschecking. The study methodology was based on the STROBE guidelines (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology).<sup>15</sup>

Records of deaths were obtained from the Rio Grande do Sul State Health Department healthcare information service in Porto Alegre.

Complications related to prostheses were recorded in accordance with the Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity After Cardiac Valve Interventions.<sup>16</sup>

All operations were conducted under extracorporeal circulation, with moderate hypothermia (32°) and cardiac arrest, following the standardized technique adopted by the Cardiovascular Surgery Department at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, including anesthetic procedures. All of the mechanical prostheses employed were bileaflet valves and all of the biological prostheses implanted were provided by the SUS. After surgery, all patients were transferred to the postoperative heart surgery ICU on mechanical ventilation. Maximum duration of follow-up was 23 years, with a mean of 9.2±4.8 years and median of 8.9 years.

## **2.2 Ethical considerations**

The research project was approved in advance by the Medical Research Ethics Committee at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, under protocol number 11-0497, in order to obtain permission to conduct the study in that hospital, with financial support from

the hospital's research funding agency, the *Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos* (FIPE/HCPA).

Patient confidentiality and anonymity were guaranteed. Use of the data collected for this study was restricted to the objectives of this project.

### **2.3 Definitions**

The definitions listed below are all taken from the Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity After Cardiac Valve Interventions<sup>15</sup>.

The total number of deaths includes all deaths, from whatever causes, of patients who had had mitral valve surgery.

Early mortality is defined as all deaths within 30 days of surgery, irrespective of the patient's location.

Hospital mortality is any death after surgery while still in hospital.

Valve-related mortality is defined as any death caused by structural deterioration, nonstructural dysfunction, thrombosis, embolism, bleeding events, endocarditis, or death related to reoperation of a previously operated valve. Deaths caused by heart failure in patients with advanced myocardial disease and no valve dysfunction are not included in this category.

Cardiac deaths are all deaths resulting from cardiac causes, including deaths related and unrelated to valves or prostheses. This category includes deaths from congestive heart failure, acute myocardial infarction and documented arrhythmias, among others.

Sudden, unexplained and unexpected death are deaths from unknown causes and their relationship with the operated valve is also unknown. This item is a separate category from valve-related mortality, to cover cases when the cause cannot be determined from clinical or necropsy findings.

Reoperation is when a previously operated valve is repaired, altered, adjusted or replaced, according to the Guidelines for Reporting Morbidity and Mortality after Cardiac Valvular Interventions<sup>16</sup>.

A bleeding event is defined as any episode of major internal or external bleeding that causes death, hospitalization, or permanent injury, such as a cerebral vascular accident or loss of vision or bleeding requiring blood transfusions.

## **2.4 Statistical analysis**

Quantitative variables were described using means and standard deviations, where distribution was symmetrical, or medians and interquartile range, in cases of asymmetrical distribution, and qualitative variables were expressed as absolute and relative frequencies. Groups were compared using Student's *t* test for independent samples (symmetrical distribution) or the Mann-Whitney test (asymmetrical distribution) for quantitative variables, and Pearson's chi-square or Fisher's exact test for qualitative variables (rates and proportions).

Survival rates and probabilities of reoperation and of bleeding events were assessed using Kaplan-Meier curves. The log-rank chi-square test was used to compare curves across groups.

Cox's proportional risk model was employed to control for confounding factors. Hazard ratios and 95% confidence intervals were used to measure the effect. For all models, the criterion for a variable to be entered was a *p* value below 0.20 on bivariate analysis, with the exception of type of prostheses, which was included in all models since it was the principal factor under study.

The significance level was set at 5% and data were analyzed using the program SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 17.0.

## **3 RESULTS**

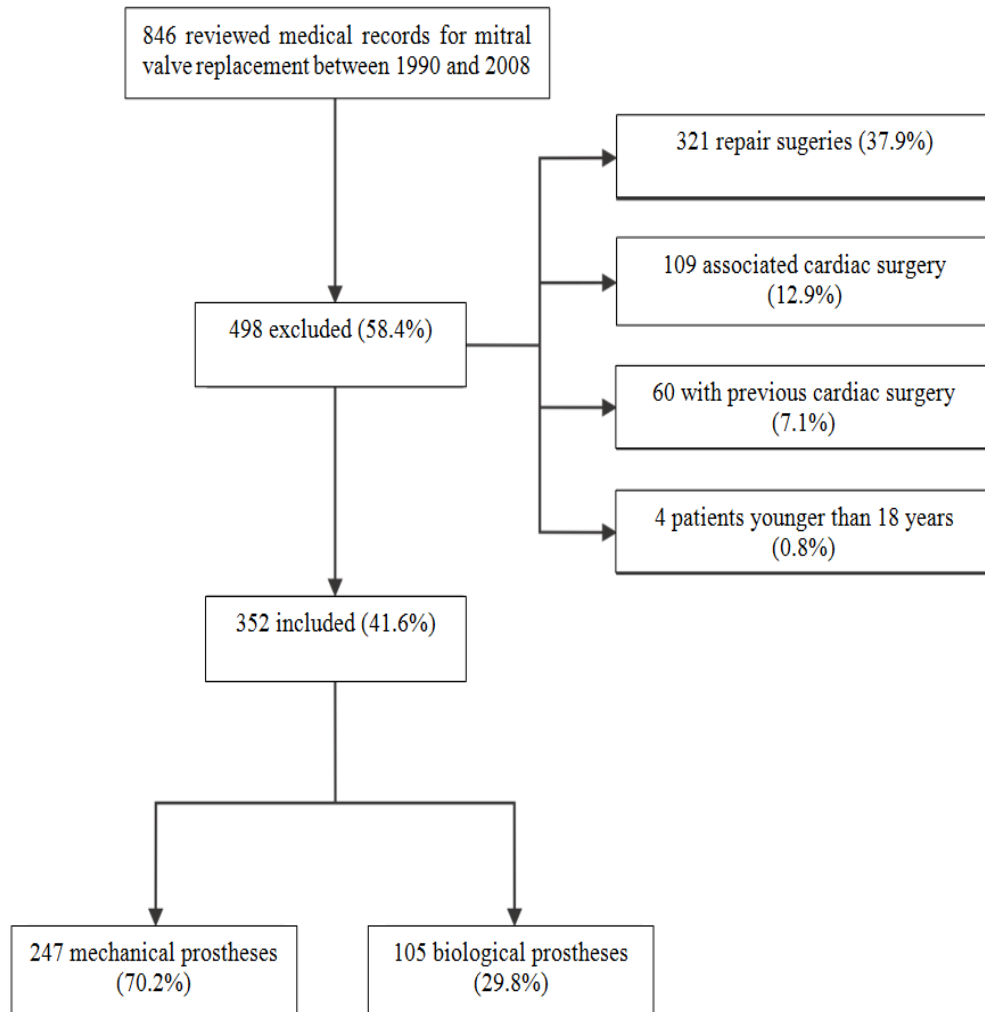
As illustrated in Figure 1, 247 (70.2%) of the patients were given mechanical prosthesis and 105 (29.8%) had a bioprosthesis implanted ( $p \leq 0.001$ ).

Table I lists the characteristics of the patients selected for the study sample.

Patients who were fitted with mechanical prostheses were younger, had higher body mass index and had a higher proportion of sinus rhythm on electrocardiogram (ECG) and of

elective surgery than patients given biological replacement valves ( $P < 0.05$ ). The remaining preoperative characteristics were similar across both groups (Table I).

The patients who underwent bioprosthesis implantation experienced a significantly longer surgical time ( $< 0.001$ ) (Table II).



**Figure 1. Flowchart**

**Table I - Sample characterization**

Variable	Sample (n = 352)	Mechanical valve (n = 247)	Biological valve (n = 105)	P
<b>Mean age ± SD</b>	52.3 ± 13.4	50.8 ± 12.5	55.8 ± 14.9	0.003
<b>Age group - n (%)</b>				
≤ 50 years	161 (45.7)	118 (47.8)	43 (41.0)	
51 - 60 years	99 (28.1)	77 (31.2)***	22 (21.0)	< 0.001
61 - 70 years	58 (16.5)	38 (15.4)	20 (19.0)	
≥ 71 years	34 (9.7)	14 (5.7)	20 (19.0)***	
<b>Gender - n (%)</b>				
Male	165 (46.9)	116 (47.0)	49 (46.7)	1.000
Female	187 (53.1)	131 (53.0)	56 (53.3)	
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>) - Mean ± SD</b>	24.4 ± 4.3	24.8 ± 4.5	23.4 ± 3.8	0.003
<b>Obesity * - n (%)</b>	33 (9.4)	27 (10.9)	6 (5.7)	0.181
<b>Morbid obesity ** - n (%)</b>	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	1.000
<b>Functional class (NYHA) - n (%)</b>				
I-II	203 (57.7)	143 (57.9)	60 (57.1)	0.990
III-IV	149 (42.3)	104 (42.1)	45 (42.9)	
<b>Pathology – n (%)</b>				
Failure	155 (44.0)	104 (42.1)	51 (48.6)	0.719
Stenosis	83 (23.6)	61 (24.7)	22 (21.0)	
DI with predominant stenosis	84 (23.9)	60 (24.3)	24 (22.9)	
DI with predominant failure	30 (8.5)	22 (8.9)	8 (7.6)	
<b>Rhythm ECG – n (%)</b>				
Sinus	147 (42.0)	114 (46.3)***	33 (31.7)	0.039
Atrial fibrillation	198 (56.6)	129 (52.4)	69 (66.3)***	
Others	5 (1.4)	3 (1.2)	2 (1.9)	
<b>Chronic atrial fibrillation - n (%)</b>	169 (48.0)	112 (45.3)	57 (54.3)	0.156
<b>Diabetes mellitus - n (%)</b>	25 (7.1)	18 (7.3)	7 (6.7)	1.000
<b>COPD - n (%)</b>	56 (15.9)	39 (15.8)	17 (16.2)	1.000
<b>Stroke - n (%)</b>	24 (6.8)	17 (6.9)	7 (6.7)	1.000
<b>SAH - n (%)</b>	144 (40.9)	105 (42.5)	39 (37.1)	0.413
<b>Creatinine &gt; 2 mg/dl – n (%)</b>	17 (4.8)	9 (3.6)	8 (7.6)	0.187
<b>Dialysis - n (%)</b>	3 (0.9)	1 (0.4)	2 (1.9)	0.213
<b>Emergency surgery - n (%)</b>	22 (6.3)	10 (4.0)	12 (11.4)	0.017
<b>Endocarditis - n (%)</b>	36 (10.2)	22 (8.9)	14 (13.3)	0.288
<b>Rheumatic fever - n (%)</b>	153 (43.5)	112 (45.3)	41 (39.0)	0.331

SD = standard deviation; BMI = body mass index; \* BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>; \*\* BMI ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>; \*\*\* statistically significant association by the adjusted residuals test at 5% significance; NYHA = New York Heart Association class; DI = double injury, ECG = electrocardiogram; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; SAH = systemic arterial hypertension



Table II – Surgery

Variables	n	Total sample	Mechanical valve (n = 247)	Biological valve (n = 105)	P
<b>Total surgical time (min) - mean ± SD</b>	348	183.2 ± 61.2	175.5 ± 60.0*	202.5 ± 60.5	< 0.001
<b>ECC time (min) - mean ± SD</b>	352	76.5 ± 33.2	75.4 ± 34.7	79.2 ± 29.4	0.322
<b>ECC &gt; 120 min - n (%)</b>	352	35 (9.9)	20 (8.1)	15 (14.3)	0.114
<b>Ischemia time (min) - mean ± SD</b>	350	57.6 ± 25.4	57.2 ± 24.7	58.4 ± 27.0**	0.691

SD = standard deviation; ECC = extracorporeal circulation; min = minutes; \*n = 243; \*\*n = 103

Table III – Postoperative outcomes

Variable	Sample (n = 352)	Mechanical prosthesis (n = 247)	Biological prosthesis (n = 105)	P
<b>Hospitalization time (days) - median (P25–P75)</b>	13 (10–20)	12 (9–18)	17 (13–27)	< 0.001
<b>ICU time (days) - median (P25–P75)</b>	3 (2,8–4)	3 (2,8–3,8)	3,3 (2,9–4,2)	0.009
<b>PO hospitalization time (days) - median (P25–P75)</b>	8 (7–11)	8 (7–10)	10 (8–14)	< 0.001
<b>Mechanical ventilation time (h) – median (P25–P75)</b>	15 (9–20)	14 (8–20)	17 (12–24)	< 0.001
<b>Mechanical ventilation &gt; 5 days - n (%)</b>	7 (2.0)	4 (1.6)	3 (2.9)	0.431
<b>AMI - n (%)</b>	3 (0.9)	2 (0.8)	1 (1.0)	1.000
<b>Stroke - n (%)</b>	7 (2.0)	5 (2.0)	2 (1.9)	1.000
<b>Arrhythmia requiring cardioversion – n (%)</b>	13 (3.7)	7 (2.8)	6 (5.7)	0.219
<b>Dialysis</b>	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.9)	0.088
<b>Reoperation due to bleeding - n (%)</b>	15 (4.3)	10 (4.0)	5 (4.8)	0.776
<b>Cardiac tamponade - n (%)</b>	10 (2.8)	7 (2.8)	3 (2.9)	1.000
<b>Permanent TAVB</b>	4 (1.1)	2 (0.8)	2 (1.9)	0.586

P25 = 25th Percentile; P75 = 75th Percentile; ICU = intensive care unit; PO = postoperative; AMI = acute myocardial infarction; TAVB = total atrioventricular block

In-hospital outcomes broke down as follows: bioprosthesis patients spent longer in hospital ( $p < 0.001$ ), spent longer on mechanical ventilation ( $p < 0.001$ ) and spent longer periods in the intensive care unit ( $p = 0.009$ ), when compared with mechanical prosthesis patients, as shown in Table III. There were no statistically significant differences between groups for prolonged mechanical ventilation (more than 5 days), acute myocardial infarction, cerebral

vascular accident, arrhythmia requiring cardioversion or defibrillation, dialysis, reoperation due to bleeding, cardiac tamponade or total, permanent atrioventricular block ( $p>0.05$ ). Time on extracorporeal circulation and with the aorta clamped were similar for both groups ( $p>0.05$ ).

### **3.1 Survival data**

The long-term survival rates of the patients in this study are illustrated in Figure 2. The 5, 10, 15 and 20 year survival rates after valve replacement surgery by a mechanical substitute were 87.7%, 74.2%, 69.3% and 69.3%, respectively. For the patients who received a biological substitute, the survival rates were 87.6%, 71.0%, 64.2% and 56.6%, respectively. Thus, there was no significant difference in the survival of the patients between the two groups ( $p = 0.380$ ) throughout the follow-up period.

The multivariate Cox regression analysis demonstrated no association between the type of valve and death ( $p = 0.855$ ), as shown in Table IV. The factors statistically associated with the death outcome were age over 60 years (61–70: HR = 1.98; 95% CI: 1.11–3.56;  $\geq 71$  years: HR = 2.96; 95% CI: 1.54–5.71), renal failure (HR = 4.41; 95% CI: 2.36–8.25) and bleeding events (HR = 3.13; 95% CI: 1.68–5.80).

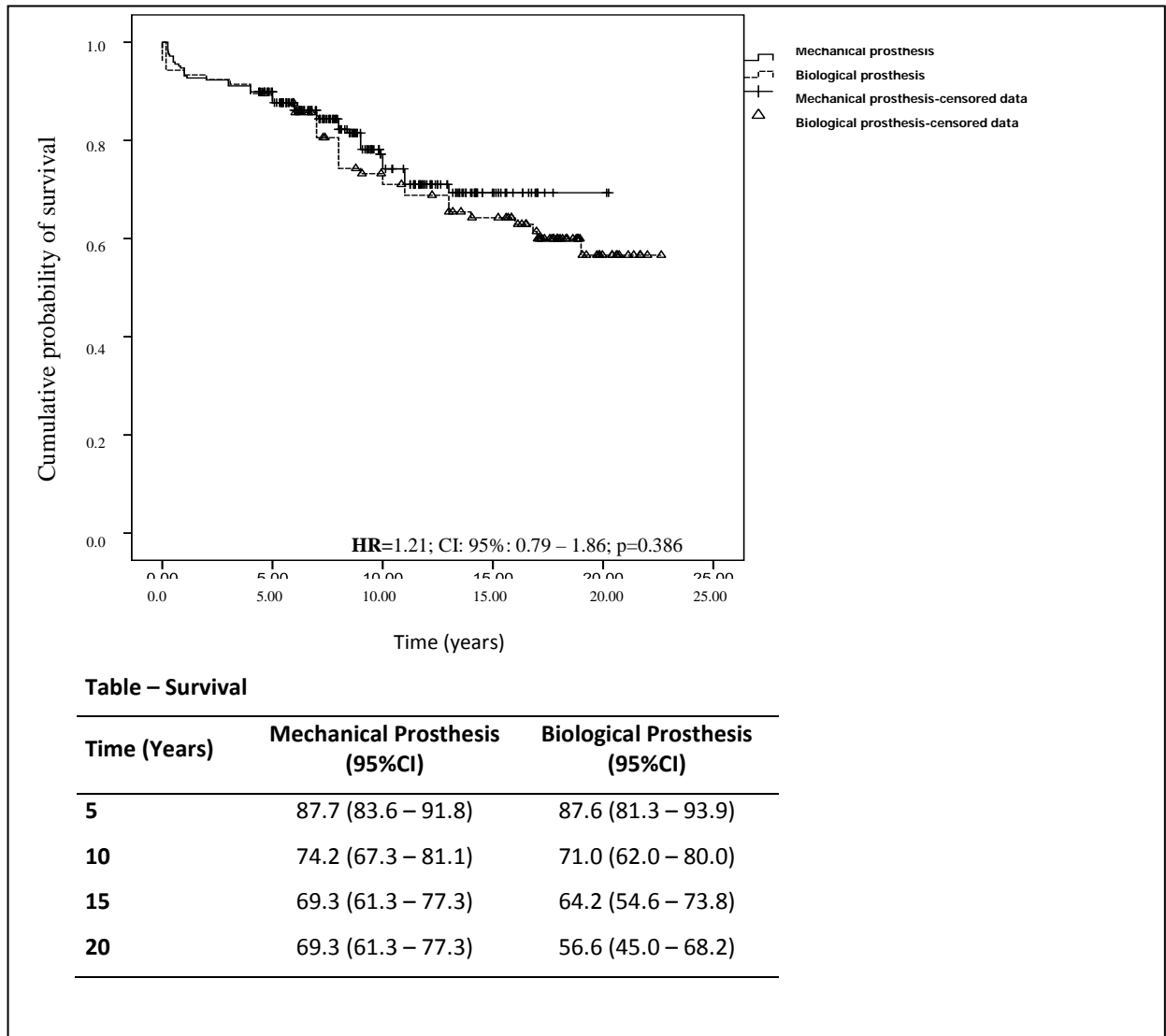


Figure 2 – Kaplan-Meier curve to assess the cumulative probability to survival based on the type on the valve prosthesis.

**Table IV – Predictors of death by Cox regression analysis**

<b>Variable</b>	<b>HR (95% CI)</b>	<b>P</b>
Mechanical prosthesis	0.96 (0.61–1.50)	0.855
<b>Renal failure</b>	<b>4.41 (2.36–8.25)</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Bleeding events</b>	<b>3.13 (1.68–5.80)</b>	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Age group</b>		
≤ 50 years	1.0	
51–60 years	1.39 (0.82–2.38)	0.224
<b>61–70 years</b>	<b>1.98 (1.11–3.56)</b>	<b>0.022</b>
<b>≥ 71 years</b>	<b>2.96 (1.54–5.71)</b>	<b>0.001</b>
Mitral regurgitation	1.49 (0.97–2.29)	0.069
SAH	1.45 (0.95–2.23)	0.088
Chronic atrial fibrillation	1.46 (0.91–2.33)	0.114
Emergency surgery	1.69 (0.82–3.47)	0.153
Diabetes mellitus	1.62 (0.82–3.19)	0.163
Ischemia time	1.01 (0.99–1.01)	0.180
ICU time (h)	1.00 (0.99–1.00)	0.492
Hospitalization time	1.01 (0.99–1.02)	0.501
MV time (h)	1.00 (1.00–1.01)	0.589
Diameter	1.03 (0.92–1.15)	0.654
CHF class III and IV	1.10 (0.70–1.75)	0.675
Postoperative stroke	1.36 (0.31–5.99)	0.681
COPD	0.91 (0.48–1.70)	0.759
ECC time > 120 min	1.11 (0.40–3.10)	0.843
Rheumatic fever	1.02 (0.60–1.71)	0.949

HR: hazard ratio; 95% CI = 95% confidence interval; BMI = body mass index; ECC = extracorporeal circulation; ICU = intensive care unit; MV = mechanical ventilation; CHF = congestive heart failure; AMI = acute myocardial infarction; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; SAH = systemic arterial hypertension.

**Table V – Outcomes in the cohort during the follow-up period of up to 23 years**

Variable	Sample (n = 352)	Mechanical prosthesis (n = 247)	Biological prosthesis (n = 105)	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
Reoperation for valve replacement	33 (9.4)	16 (6.5)	17 (16.2)	0.008
Bleeding events	23 (6.5)	18 (7.3)	5 (4.8)	0.521
Thromboembolic events	7 (2.0)	5 (2.0)	2 (1.9)	1.000
Total number of deaths	91 (25.9)	52 (21.1)	39 (37.1)	0.003
Perioperative death	21 (6.0)	10 (4.0)	11 (10.5)	0.037
ICU <sup>1</sup>	9 (2.6)	4 (1.6)	5 (4.8)	0.133
Hospital <sup>1</sup>	11 (3.1)	5 (2.0)	6 (5.7)	0.092
Others*	70 (19.9)	42 (17.0)	28 (26.7)	0.053

ICU = intensive care unit; <sup>(1)</sup> none exceeded the perioperative period; \* deaths after 30 days of hospitalization

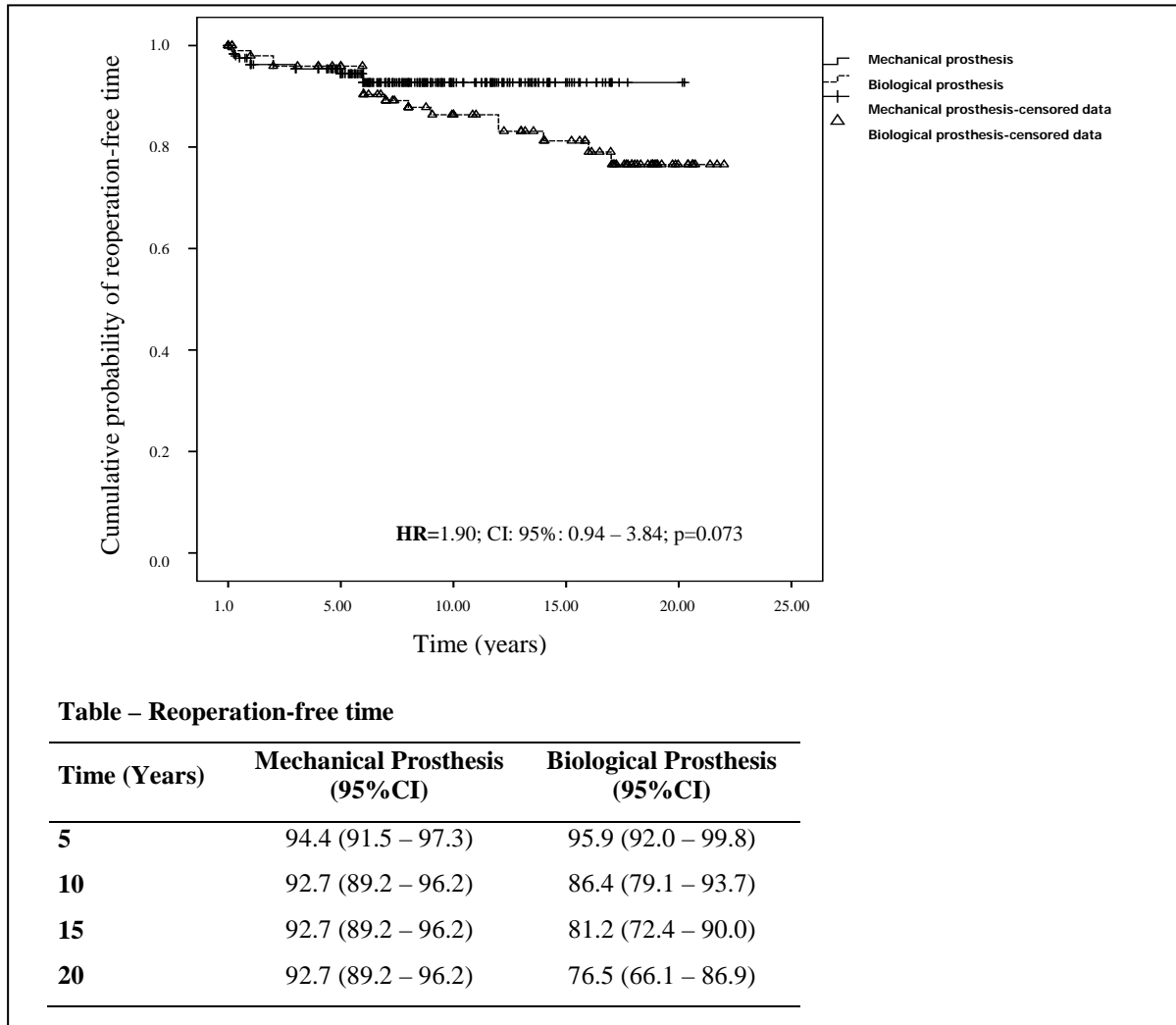
A significantly higher incidence of reoperation for valve replacement ( $p = 0.008$ ) and death ( $p = 0.003$ ) was found in patients who underwent biological valve replacement (Table V).

**Table VI - Causes of death**

Cause of death*	Sample (n = 91)	Mechanical prosthesis (n = 52)	Biological prosthesis (n = 39)	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
<b>Prosthesis-related</b>	32 (35.2)	18 (34.6)	14 (35.9)	1.000
<b>Others</b>	59 (64.8)	34 (65.4)	25 (64.1)	1.000
<b>Cardiac</b>	21 (23.1)	12 (23.1)	9 (23.1)	1.000
<b>Non-cardiac</b>	36 (39.6)	21 (40.4)	15 (38.5)	1.000
<b>Sudden or unexplained</b>	2 (2.2)	1 (1.9)	1 (2.6)	1.000

\* Deaths represent 25.9% (n = 91) of the samples

There was no significant difference between the groups regarding the cause of death ( $p = 1.000$ ). The most frequent cause was non-cardiac (39.6%), followed by prosthesis-related causes (35.2%), as shown in Table VI.



**Figure 3 – Kaplan-Meier curve to assess the cumulative probability of reoperation-free time according to the type of valve prosthesis.**

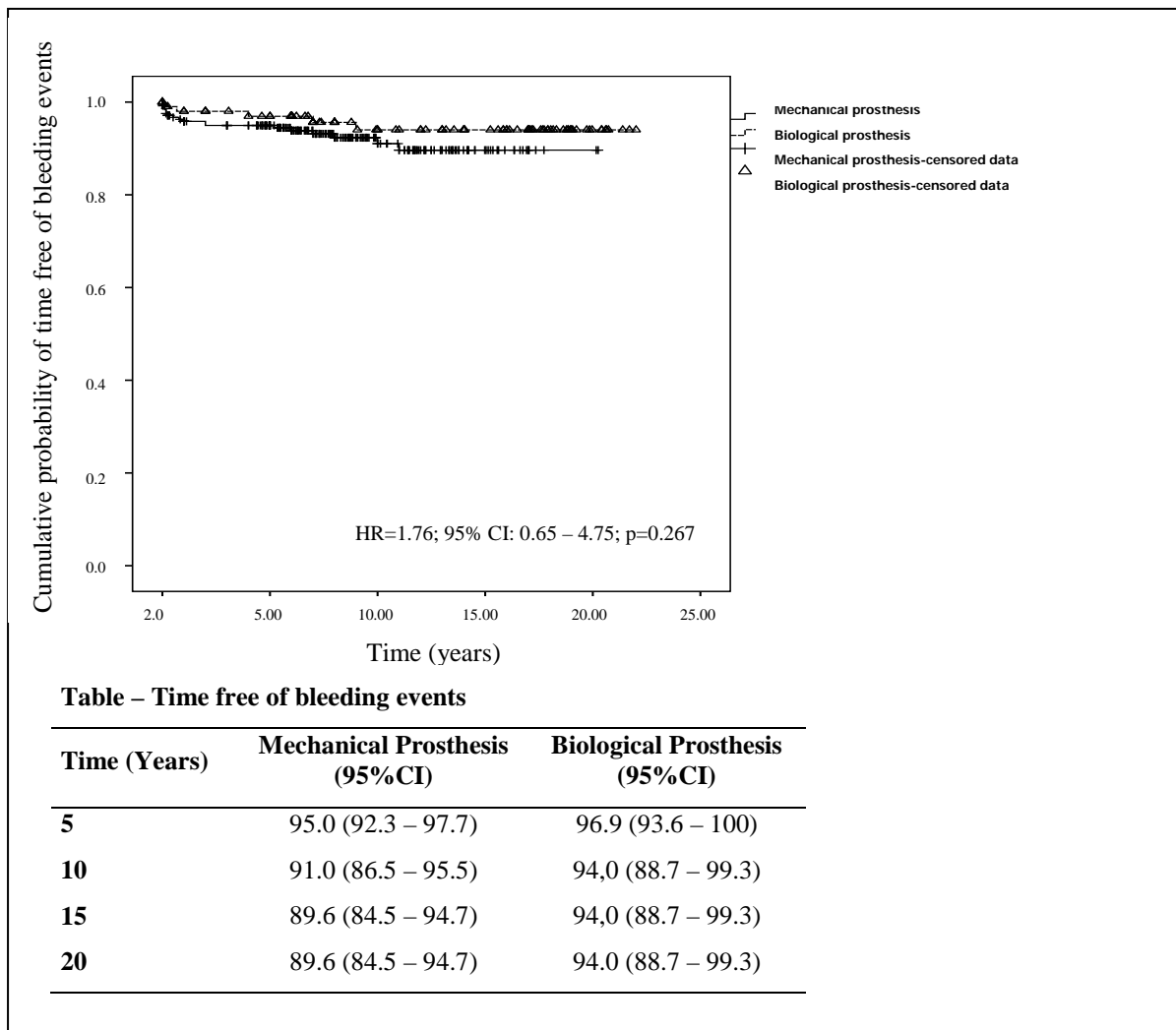
Figure 3 illustrates the probability of long-term survival free from reoperation for the study patients. The probabilities of survival free from reoperation at 5, 10, 15 and 20 years after surgery for valve replacement with a mechanical prosthesis were 94.4%, 92.7%, 92.7% and 92.7% respectively and the figures for biological valves were 95.9%, 86.4%, 81.2% and 76.5% respectively. Patients with biological replacement valves tended to have a greater probability of reoperation, particularly after the first 10 years' follow-up ( $p=0.073$ ).

As shown in Table VII, after adjustment by Cox multivariate regression, type of valve continued not to exhibit any association with reoperation ( $p=0.075$ ) Factors that did remain statistically associated with reoperation after multivariate analysis were male sex ( $HR=2.50$ ; 95% CI: 1.20-5.35), diameter of prosthesis ( $HR=0.82$ ; 95% CI:0.69-0.97); and endocarditis ( $HR=2.44$ ; 95% CI:1.04-5.70).

**Table VII - Predictors of reoperation by Cox regression analysis**

Variable	HR (95% CI)	P
Biological prosthesis	1.89 (0.94–3.82)	0.075
<b>Male gender</b>	<b>2.54 (1.20–5.35)</b>	<b>0.015</b>
<b>Valve prosthesis diameter</b>	<b>0.82 (0.69–0.97)</b>	<b>0.019</b>
<b>Endocarditis</b>	<b>2.44 (1.04–5.70)</b>	<b>0.040</b>
Arrhythmia	2.92 (0.86–9.89)	0.085
Emergency surgery	1.98 (0.71–5.56)	0.192
RF	1.12 (0.24–5.29)	0.885

HR: hazard ratio; 95% CI = 95% confidence interval; RF = renal failure



**Figure 4 – Kaplan-Meier curve to assess the cumulative of time free of bleeding events according to the type of valve prosthesis.**

Figure 4 illustrates the probability of long-term survival free from bleeding events, by type of prosthesis. The probabilities of survival free from bleeding events at 5, 10, 15 and 20

years after surgery for valve replacement with a mechanical prosthesis were 95.0%, 91.0%, 89.6% and 89.6% respectively and for patients with biological replacements the figures were 96.9%, 94.0%, 94.0% and 94.0% respectively. There was no statistically significant difference between the 2 groups ( $p=0.267$ ).

As shown in Table VIII, after adjustment by Cox multivariate regression, type of valve continued not to exhibit any association with the incidence of bleeding events ( $p=0.213$ ). Factors that did remain statistically associated with occurrence of bleeding events after multivariate analysis were body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (HR=4.41; 95% CI: 1.66-11.8), chronic obstructive pulmonary disease (HR=2.87; 95% CI: 1.19-6.91), more than 5 days on mechanical ventilation in the ICU (HR=5.34; 95% CI: 1.13-25.4) and mitral insufficiency (HR=2.56; 95% CI: 1.05-6.25).

**Table VIII - Predictors of bleeding events by Cox regression analysis**

Variable	HR (95% CI)	P
Mechanical prosthesis	1.90 (0.69–5.18)	0.213
<b>BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup></b>	<b>4.41 (1.66–11.8)</b>	<b>0.003</b>
<b>COPD</b>	<b>2.87 (1.19–6.91)</b>	<b>0.019</b>
<b>MV &gt; 5 days</b>	<b>5.34 (1.13–25.4)</b>	<b>0.035</b>
<b>Mitral regurgitation</b>	<b>2.56 (1.05–6.25)</b>	<b>0.040</b>
SAH	2.31 (0.96–5.56)	0.062
Ischemia time	1.01 (0.99–1.02)	0.131
Diabetes mellitus	1.74 (0.48–6.36)	0.404
Hospitalization time	1.01 (0.98–1.03)	0.740
Rheumatic fever	1.15 (0.41–3.27)	0.790
RF	1.28 (0.14–11.4)	0.828

HR: hazard ratio; 95% CI = 95% confidence interval; BMI = body mass index; SAH = systemic arterial hypertension; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; MV = mechanical ventilation; RF = renal failure

## 4 DISCUSSION

### 4.1 Mortality

The actuarial mortality rate observed in this cohort was 25.9%, and there was no difference between the groups that received the mechanical and biological prostheses



throughout the follow-up time ( $p=0.386$ ) (Figure 2). This result may have occurred due to the increased risk related to anticoagulation in patients who received the mechanical prostheses being partially offset by the increased risk of reoperation in patients who received the biological prostheses.

Hammermeister et al.<sup>8,13,14</sup> observed even higher numbers of deaths in a prospective randomized clinical trial comparing porcine prostheses with mechanical prostheses in 181 patients subjected to mitral valve replacement over an 18 year follow-up period, reporting total mortality of 30%, with 22% related to mechanical prostheses and 16% related to bioprostheses. Five year survival was  $58\pm 6\%$  and  $70\pm 5\%$  for patients with mechanical and biological prostheses respectively. The elevated number of deaths was probably the result of the fact that these implants were fitted between 1970 and 1980. Many of the deaths of bioprostheses patients happened more than 10 years after surgery and can be attributed to primary prosthesis dysfunction, with or without reintervention. The authors concluded that survival rates were similar for bioprostheses and mechanical prosthesis patients over a mean of eight years.

Our findings are also in agreement with survival results of a randomized clinical trial conducted in Edinburgh by Oxeham and colleagues<sup>17</sup>, who compared the outcomes of 261 patients who had had mitral valves replaced with either a mechanical ( $n=129$ ) or porcine prosthesis between 1975 and 1979 with a 20-year follow-up period. They found that there was an advantage in terms of survival from 10 years onwards for mechanical prosthesis patients, but that this advantage disappeared by 20 years' follow-up ( $p<0.0001$ ). In a similar vein to this study, these authors found that survival rates at 10 and 20 years after valve replacement surgery to fit a mechanical prostheses were 52.7% and 22.4% while for biological prostheses they were 46.5% and 18.4% respectively, which did not attain statistical significance ( $p=0.41$ ).

Advanced age has also been identified as a predictive factor in other cohorts that have been studied, including a prospective multicenter cohort study conducted from January to December of 2001 at eight hospitals in the north of the United States. They reviewed 3150 cases of mitral valve surgery including 1688 patients, with a mean age of 66.7, who were given replacement valves (53.6%), observing 12% mortality.<sup>18</sup> In addition to age, a further nine variables were also associated with death after mitral surgery: female sex, diabetes,

coronary disease, prior cerebral vascular accident, elevated creatinine ( $\geq 1.3$  mg/dl), NYHA class IV, heart failure, valve replacement rather than valvuloplasty and emergency surgery.

Likewise, Ruel et al.<sup>19</sup> compared mortality rates for 214 patients younger than 60 years who had surgery for mitral valve replacement with mechanical or biological substitutes between 1969 and 2004, with up to a 35 year postoperative follow-up period (mean survival  $24 \pm 3.1$  years). There was no difference in survival between groups, with rates of  $51.4 \pm 4.4\%$  and  $33.8 \pm 5.3\%$  for 20 and 25 years respectively after bioprosthesis implantation and  $43.2 \pm 5.7\%$  and  $40.8 \pm 5.9\%$  respectively for mechanical valves. Age group, as observed in this study, was also predictor factor for death.

In a 20-year follow-up cohort study, Khan et al.<sup>20</sup> compared outcomes for 513 patients with mechanical mitral prostheses with 402 given bioprostheses. Mechanical prostheses were preferred for younger patients ( $p=0.0001$ ). The same study found no significant difference in survival between prosthesis groups using multivariate analysis. Advanced age was once more a predictor of mortality, as in the cohort described here.

Jamieson et al.<sup>21</sup> found that freedom from prosthesis-related mortality rates were only better than rates for biological replacements in the age group from 51 to 60, with  $75.4 \pm 8.3\%$  survival for bioprostheses and  $87.5 \pm 8.7\%$  for mechanical valves, while for patients over 70 rates were similar. The predictors factors for mortality were age, male sex, bioprosthesis, diameter of prosthesis and concurrent revascularization surgery. In the present study, type of prosthesis was not a significant predictor factor of death, with  $p=0.461$ .

After multivariate analysis, Kim and colleagues<sup>22</sup> also identified age group as an independent risk factor for death, echoing Kulik et al.<sup>23</sup>, Khan et al.<sup>20</sup>, Yau et al.<sup>24</sup> and Jamienson et al.<sup>25</sup>. Some studies attempted to perform risk stratification in heart surgery; however, there are several variables that affect such classification<sup>25,26,27</sup>, such as pulmonary hypertension, functional class, emergency surgery, type of prosthesis, atrial fibrillation, multiple surgeries, renal failure, peripheral vascular disease, non-rheumatic diseases, small body surface and prosthesis-patient mismatch.

## 4.2 Bleeding events

In the sample described here, 6.5% of cases involved major bleeding events ( $n=23$ ) and the majority of these were associated with mechanical prostheses ( $p=0.521$ ), with a

statistically significant difference. This may be due to the low number of events, to well-controlled anticoagulation of patients given mechanical replacement valves or to anticoagulation prescribed for other indications over the course of the follow-up period.

Some studies associated mechanical prostheses with bleeding events, as an independent risk factor, due to the need for anticoagulation. The study conducted by Khan and colleagues.<sup>20</sup> reported a 2.1% bleeding event rate for patients with mitral mechanical prostheses, compared with 1.1% for bioprostheses, with a frequency of occurrence over 15 years that was similar for both groups (86% for bioprostheses and 85% for mechanical valves), as observed in the present cohort. Kulik et al.<sup>23</sup> observed differences in their cohort in terms of bleeding events and found that fitting a mechanical prosthesis was an independent factor for bleeding events ( $p=0.02$ ), which was not observed in this study.

In the present sample, 4.8% of the patients presented with renal failure. In a cohort of dialysis patients, Umezu et al.<sup>28</sup> identified bleeding events in 29.7% of the cases, which was a much higher percentage than those found in the current sample. The authors also observed a higher incidence of bleeding events in patients with mechanical valve replacements compared with biological valve replacements, which was not seen in the present cohort.

### **4.3 Reoperation**

Most of the publications available in the literature demonstrated that the risk of reoperation begins to increase 10 years after valve replacement surgery, most likely due to prosthesis dysfunction. This risk increases progressively over time and decreases with increasing age<sup>17,19</sup>. In the present study, a trend towards reoperation was observed after 10 years of follow-up ( $p = 0.073$ ).

The factors related to reoperation found in the current study were male gender, prosthesis diameter and endocarditis.

In a randomized trial by Oxeham (*Edinburgh Trial*)<sup>2</sup>, reoperation was more frequent in the group of patients who underwent bioprosthesis implantation compared to mechanical prosthesis implantation ( $p < 0.001$ ). In a clinical trial by Hammermeister et al.<sup>13,14</sup>, there was no significant difference in the probability of reoperation between the two types of prostheses ( $p = 0.23$ ). In addition, in a review study, Rahimtoola<sup>9</sup> concluded that the major disadvantage

of using a bioprosthesis is the higher incidence of reoperation, which can result in a higher mortality rate.

Endocarditis was also a predictor for reoperation in a study by Yau et al.<sup>24</sup>, with HR = 8.93; 95% CI: 1.16–68.7;  $p = 0.04$ .

The 1062-patient cohort followed by Ruel et al.<sup>26</sup> had rates of survival free from reoperation after replacement with mechanical valves of 96.4%, 94.8% and 94.2% for 10, 15 and 20 years after surgery, respectively, similar to the data from the present cohort. For bioprostheses, survival free from reoperation rates were 79.8%, 63.3% and 57.6% ( $p < 0.001$ ). Advanced age was a protective factor against reoperation due to structural mitral bioprosthesis dysfunction (HR=0.98;  $p \leq 0.001$ ), which can be attributed to reduced deterioration of the prosthesis in older patients.

Jamieson et al.<sup>21</sup> assessed over a 15 year period the performance of 959 biological valve prostheses implanted in 943 patients and 961 mechanical prostheses implanted in 839 patients in the mitral position. The reoperation rate per year for mechanical prostheses was 0.5 events per 100 patients, and for biological prostheses, it was 3.7 events per 100 patients. The predictors for reoperation were age ( $n = 240$ , mean  $56.0 \pm 12.9$  years, HR = 0.98, 95% CI 0.97–0.99) and the type of prosthesis, where a frequency of 2.7% was found for mechanical valves ( $n = 26$ ) and a frequency of 22.2% was found for bioprostheses ( $n = 214$ ,  $p = 0.001$ , HR = 0.19; 95% IC: 0.13–0.29,  $p < 0.001$ ).

#### **4.4 Study limitations**

This is a retrospective and observational study, and it is subject to bias and confounding factors that cannot be measured. In addition, it was conducted in a single center and exhibited an insufficient sample size for identifying rare events.

## **5 CONCLUSIONS**

The choice of replacement valve type remains a decision that should be taken by physician and patient in conjunction and must be individualized, taking into consideration the risks of reoperation and of chronic anticoagulation and their consequences, plus the

comorbidities, life expectancy and characteristics of the patient and their lifestyle, in order to increase life expectancy and quality of life. Studies with long-term follow-up that can help in this choice are therefore relevant.

Although the incidence of death and reoperation were significantly higher in patients who underwent valve replacement with a biological substitute, the findings in this cohort demonstrated that the type of prosthesis was not an independent predictor associated with any of the clinical outcomes assessed, death, bleeding events and reoperation, using multivariate regression analysis. The mortality data obtained in this study were in agreement with the current literature, with 5, 10, 15 and 20 year survival rates similar in the two groups. Some of the results found in this study, such as the predictors found in the multivariate analysis, were also reported in the literature, while others need to be further studied to clarify their importance.

## REFERENCES

- 1 BONOW, Robert O. et al. ACC/AHA 2006 Practice Guidelines for the Management of Patients With Valvar Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(3): 598-675.
- 2 FUNDAÇÃO IBGE. Informações estatísticas e geocientíficas. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.
- 3 ENGOREN M, Arslanian-Engoren C, Steckel D, Neihardt J, Fenn-Buderer N Cost, outcome, and functional status in octogenarians and septuagenarians after cardiac surgery (Structured abstract). *Chest* 2002;122(4) :1309-1315.
- 4 MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Informática do SUS – DATASUS. Informações de Saúde. Assistência à Saúde. Internações hospitalares. Procedimentos hospitalares por gestor - a partir de 2008. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/qgbr.def>>. Acesso em: 30 out. 2010.
- 5 GOMES,WJ. Qualidade das próteses Valvares: Estamos Tratando Bem Nossos Pacientes no Sistema Único de Saúde? *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26(3): editorial
- 6 SHIDU P, et al. Mechanical or Bioprosthetic Valves in the Elderly: a 20-Year Comparison. *Ann Thorac Surg* 2001; 71(Suppl 5): S257-60.
- 7 KASSAI B, et al. Comparison of Bioprosthesis and Mechanical Valves, a Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Cradiovasc Surg*. 2000 Oct: 8(6): 477-83.

- 8 HAMMERMEISTER, Karl E. et al. Comparison of outcome after valve replacement with a bioprosthesis versus a mechanical prosthesis: initial 5 year results of a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10 (4): 719-732.
- 9 RAHIMTOOLA, Shahbudin H. Choice of prosthetic heart valve for adult patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 893-904.
- 10 OAKLEY, Reida El; KLEIN, Peter; BACH, David S. Choice of prosthetic heart valve in today's practice. *Circulation* 2008; 117:253-256.
- 11 HOFFMANN, Grisca; LUTTER, Georg; CREMER, Jochen. Durability of Bioprosthetic Cardiac Valves. *Dtsch Arztebl Int* 2008, 105 (8): 143-148.
- 12 PETERSEIM, David S. et al. *Long-term outcome after biologic versus mechanical aortic valve replacement in 841 patients*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 890-897.
- 13 HAMMERMEISTER, Karl E. *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* 1993; 328: 1289-1296.
- 14 HAMMERMEISTER, Karl E. et al. *Outcomes 15 Years After Valve Replacement With a Mechanical Versus a Bioprosthetic Valve: Final Report of the Veterans Affairs Randomized Trial*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1152-1158.
- 15 ELM, Erik von et al. *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies*. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(4): 344-349.
- 16 AKINS, Cary W. et al. *Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity After Cardiac Valve Interventions*. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1490-1495.
- 17 OXENHAM, Helen et al. Twenty year comparison of a Björk-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *Heart* 2003; 89:715-721.
- 18 NOWICKI et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group and the Center for Evaluative Clinical Sciences, Dartmouth Medical School. Multivariable prediction of in-hospital mortality associated with aortic and mitral valve surgery in Northern New England *Ann Thorac Surg*. 2004 Jun;77(6):1966-77.
- 19 RUEL, Marc et al. Very Long-Term Survival Implications of Heart Valve Replacement with Tissue Versus Mechanical Prostheses in Adults<60 Years of Age. *Circulation* 2007; 116 (suppl I): 294-300.
- 20 KHAN,SS et al. Twenty-year Comparison of Tissue and Mechanical Valve Replacement *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(2): 257-69.
- 21 JAMIESON, WR et al. Performance of Bioprostheses and Mechanical Prostheses Assessed by Composites of Valve-Related Complications to 15 Years After Mitral Valve Replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129(6): 1301-8.
- 22 KIM JB,et al. Long-term Outcomes After Surgery for Rheumatic Mitral Valve Disease: Valve Repair Versus Mechanical Valve Replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37(5): 1039-46.

- 23 KULIK, Alexander et al. Mechanical Versus Bioprosthetic Valve Replacement in Middle-Aged Patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 485-491.
- 24 YAU, T M. et al. Mitral Valve Repair and Replacement for Rheumatic Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 53-61.
- 25 JAMIESON WR, et al. Risk Stratification for Cardiac Valve Replacement. National Cardiac surgery Database. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(4): 943-51.
- 26 RUEL, Marc et al. Late Incidence and Determinants of Reoperation in Patients With Prosthetic Heart Valves. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 364-370.
- 27 AZIZ A. et al Factors affecting survival after mitral valve replacement in patients with prosthesis-patient mismatch. *Ann Thorac Surg* 2010; 90(4): 1202-10.
- 28 UMEZU, Kentaro et al. Cardiac Valvar Surgery in Dialysis Patients: Comparison of Surgical Outcome for Mechanical Versus Bioprosthetic Valves. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57: 197-202.
- 29 PARSONNET V, et al. A Method of Uniform Stratification of Risk Evaluating the Results of Surgery in Acquired Adult Heart Disease. *Circulation* 1989; 79:3-12.
- 30 HEIKKINEN, J et al. Predictors of Postoperative Mortality after Mitral valve Repair: Analysis of a Series of 164 Patients. *Scan Cardivasc J* 2005;39(1-2):71-77.
- 31 REMADI, JP et al. Isolated Mitral Valve Replacement With St Jude Medical Prosthesis. Long-Term Results: A Follow-up of 19 Years. *Circulation* 2001; 103: 1542-1545.
- 32 BACH, David S. Choice of Prosthetic Heart Valves: Update for the Next Generation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 44:1717-1719.
- 33 JAMIENSON WR, et al. Carpentier-Edwards suprannular aortic porcine bioprosthesis : clinical performance over 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:994-1000 .
- 33 EDWARDS, Fred H. et al. Prediction of Operative Mortality After Valve Replacement Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 885-892.
- 34 MATSUYAMA K, et al. Long-term Results of Reoperative Mitral Valve Surgery in Patients with Rheumatic Disease. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1939-43.
- 35 ALMEIDA, AS et al. Resultados de pacientes Submetidos à Cirurgia de Substituição valvar Aórtica Usando Próteses Mecânicas ou Biológicas. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2011;26(3):326-37 .

## ANEXO A – FICHA DE COLETA DE DADOS PARA AVALIAÇÃO CIRÚRGICA

### PRRÓTESE VALVAR MITRAL: 20 ANOS DE SEGUIMENTO DE UMA AMOSTRA DE PACIENTES OPERADOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Paciente nº \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/20\_\_\_

Nº do Prontuário: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/19\_\_\_ Sexo: Masculino ( 1 ) Feminino ( 2 )

Data internação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Nome da mãe \_\_\_\_\_

#### 1. Dados pré-operatórios

Peso: \_\_\_\_\_ Kg Altura: \_\_\_\_\_ m

ICC classe (NYAH): I ( 1 ) II ( 2 ) III ( 3 ) IV ( 4 )

Ritmo ECG: sinusal ( 1 ) fibrilação atrial ( 2 ) outros ( 3 ) \_\_\_\_\_

#### 2. Patologia

Insuficiência ( 1 ) Estenose ( 2 )

Dupla lesão com predomínio de estenose ( 3 )

Dupla lesão com predomínio de insuficiência ( 4 )

#### 3. História médica pregressa

FA pré-operatória ( 1 ) MP pré-operatório ( 2 ) Endocardite ( 3 )

Febre reumática ( 4 ) AVC ( 5 ) HAS ( 6 )

Diálise ( 7 ) Diabete melito ( 8 )

IAM até 30 dias ( 9 ) IAM há mais de 30 dias ( 10 )

DPOC ( 11 ) BIA ( 12 ) Valvoplastia mitral percutânea ( 13 )



Creatinina (14): \_\_\_\_\_ mg/dL

#### 4. Procedimento cirúrgico:

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Eletivo ( 1 ) Urgência ( 2 ) Emergência ( 3 )

Tipo de prótese: mecânica ( 1 ) biológica: ( 2 )

Tempo da cirurgia: min.

Tempo CEC: \_\_\_\_\_ min. Tempo isquemia: \_\_\_\_\_ min.

BIA: não ( 0 ) sim ( 1 )

Óbito transoperatório: não ( 0 ) sim ( 1 ) Causa: \_\_\_\_\_

#### 5. Evolução na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI):

Tempo de permanência UTI: \_\_\_\_\_ horas.

Óbito: não ( 0 ) sim ( 1 ) Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ Causa: \_\_\_\_\_

Data da alta da UTI: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

#### Complicações PO (UTI):

IAM: não ( 0 ) sim ( 1 )

AVC: não ( 0 ) sim ( 1 )

Arritmias com necessidade cardioversão/desfibrilação: não ( 0 ) sim ( 1 )

BAVT permanente: não ( 0 ) sim ( 1 )

Ventilação mecânica: tempo: \_\_\_\_\_ h.

Ventilação mecânica > 5 dias: não ( 0 ) sim ( 1 )

Diálise: não ( 0 ) sim ( 1 )

Reoperação por sangramento: não ( 0 ) sim ( 1 )

Tamponamento cardíaco: não ( 0 ) sim ( 1 )

#### 6. Evolução hospitalar

##### Óbito na internação:

não ( 0 )

sim ( 1 ) Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ Causa: \_\_\_\_\_

Data da alta hospitalar: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Tempo de internação (dias): \_\_\_\_\_ Tempo de internação PO (dias): \_\_\_\_\_

##### Ritmo ECG na alta:

sinusal ( 1 ) fibrilação atrial ( 2 )

outros ( 3 ) \_\_\_\_\_



**7. Estado atual****Reoperação para troca valvar:**

não ( 0 )

sim ( 1 ) Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Causa:

disfunção da prótese ( 1 )

endocardite ( 2 )

eventos tromboembólicos ( 3 )

**Eventos hemorrágicos:**

não ( 0 )

sim ( 1 ) Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ Causa: \_\_\_\_\_

**Óbito:**

não ( 0 )

sim ( 1 ) Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

Causa óbito:

cardíaca ( 1 )

não cardíaca ( 2 )

relacionada à prótese ( 3 )

morte súbita, inexplicada e não esperada ( 4 )

Causa do óbito (atestado de óbito): \_\_\_\_\_

**ANEXO B - ARTIGO ORIGINAL EM LÍNGUA PORTUGUESA****PRÓTESE VALVAR MITRAL: 20 ANOS DE SEGUIMENTO DE UMA AMOSTRA DE PACIENTES OPERADOS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTOALEGRE, RIO GRANDE DO SUL, BRASIL****Angela Henrique Silva Ribeiro<sup>1</sup>, Orlando Carlos Belmonte Wender<sup>2</sup>, Paulo Dornelles Picon<sup>3</sup>**

Endereço para correspondência: Angela Henrique Silva Ribeiro. Av. Francisco Trein, 596 sala 201. Porto Alegre, RS, Brasil. CEP 91350-200. Fone: (51) 3357-2009.  
e-mail: angelah@gmail.com

**Resumo:** *A escolha da prótese para troca em posição mitral ainda se mantém controversa. Este estudo avalia mortalidade, eventos hemorrágicos e reoperação em pacientes submetidos à cirurgia para troca valvar mitral utilizando substituto biológico ou mecânico. Foram avaliados retrospectivamente 352 prontuários de pacientes submetidos à cirurgia para troca valvar mitral entre 1990 e 2008, com seguimento mínimo de 5 e máximo de 23 anos. A sobrevivência em 5, 10, 15 e 20 anos após cirurgia utilizando substituto mecânico foi de 87,7%, 74,2%, 69,3% e 69,3% e, para substituto biológico, foi de 87,6%, 71,0%, 64,2%, e 56,6%, respectivamente. Não houve diferença estatística entre os dois grupos ( $p=0,38$ ). Na análise multivariada, os fatores associados com o óbito foram: idade, eventos hemorrágicos e insuficiência renal. A probabilidade livre de reoperação desses pacientes em 5, 10, 15 e 20 anos após cirurgia utilizando substituto mecânico foi de 94,4%, 92,7%, 92,7% e 92,7% e, para bioprótese, foi de 95,9%, 86,4%, 81,2% e 76,5%, respectivamente ( $p=0,073$ ), com uma incidência significativamente maior de reoperação para troca valvar por bioprótese  $p=(0,008)$ . Os fatores associados com reoperação foram: sexo masculino, diâmetro da prótese e endocardite. A probabilidade livre de eventos hemorrágicos em 5, 10, 15 e 20 anos após cirurgia utilizando substituto mecânico foi de 95,0%, 91,0%, 89,6% e 89,6% e, para bioprótese, foi de 96,9%, 94,0%, 94,0% e 94,0%, respectivamente ( $p=0,267$ ). Os fatores associados com eventos hemorrágicos foram: IMC (índice de massa corporal) superior à 30 kg/m<sup>2</sup>, doença pulmonar obstrutiva crônica, ventilação mecânica na Unidade de Tratamento*

<sup>1</sup> Especialista em Anestesiologia. Mestranda do Programa de Pós-graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup> Doutor em Cardiologia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup> Professor associado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Chefe do Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

*Intensivo maior que 30 dias e presença de insuficiência mitral . Os autores concluíram que: 1) a mortalidade foi estatisticamente semelhante entre os dois grupos no seguimento; 2) houve tendência maior à reoperação no grupo com bioprótese; 3) após 10 anos de seguimento, a probabilidade de permanecer livre de reoperação não mudou para pacientes com substitutos valvares mecânicos; 4) a probabilidade de permanecer livre de eventos hemorrágicos não mudou após 10 anos de seguimento para portadores de biopróteses; 5) as características basais dos pacientes foram os maiores determinantes de mortalidade tardia após a cirurgia; 6) o tipo de prótese não foi fator preditor independente associado à nenhum dos desfechos avaliados na análise multivariada.*

**Palavras-chave:** *Cirurgia valvar mitral. Prótese mitral. Biopróteses. Próteses mecânicas. Preditores. Mortalidade.*

## **1 INTRODUÇÃO**

A troca valvar mitral é o procedimento cirúrgico utilizado quando há grave comprometimento da valva e sua preservação é inviável, impossibilitando as cirurgias de reparo, e é recomendada na fase inicial da insuficiência mitral no paciente jovem independente dos sintomas, conforme a *American Heart Association (ACC/AHA)*<sup>1</sup>.

Com o aumento da longevidade da população, os altos custos inerentes a potenciais intervenções de alta complexidade merecem devida atenção. A expectativa de vida aumentou em 11% de 1980 a 2000 no Brasil segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), e, em 2050, serão 226 idosos de 60 anos para cada 100 crianças e adolescentes<sup>2</sup>. É sabido que as cirurgias cardíacas são efetivas em pacientes septuagenários e octogenários, mas seu custo aumenta em até 35%<sup>3</sup> nestes.

Segundo dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS)<sup>4</sup>, o implante de prótese valvar corresponde a 16,4% das cirurgias cardiovasculares de alta complexidade realizadas no Brasil de janeiro de 2008 a julho de 2013, correspondendo a 40.506 cirurgias de implante valvar, sendo 3.683 cirurgias valvares para plastias no mesmo período. Dos recursos governamentais da saúde no Brasil, 25% são para a área cardiovascular<sup>5</sup>.

Após mais de 30 anos a introdução das próteses modernas, a escolha entre biológicas e mecânicas para a posição mitral permanece controversa<sup>6,7</sup>. Isto se deve ao fato de não haver um substituto ideal<sup>8-11</sup>, que apresente longa durabilidade, sem a necessidade do uso de anticoagulantes orais, sem o risco aumentado de tromboembolismo e com mecanismo de funcionamento semelhante ao da valva nativa<sup>10</sup>. Ainda, a decisão clínica se torna cada vez mais desafiante na presença de condições coexistentes, tais como idade avançada, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana, doença pulmonar e insuficiência renal. Tendo em vista o aumento da expectativa de vida e de comorbidades de pacientes que necessitam troca valvar, a determinação do tratamento mais eficaz (plastia, prótese mecânica, bioprótese) necessita de considerações adicionais<sup>12</sup>.

O objetivo deste estudo foi avaliar mortalidade, eventos hemorrágicos e reoperação em pacientes submetidos à cirurgia para troca valvar mitral por substituto biológico ou mecânico em um hospital terciário de referência em cirurgia cardíaca na região sul do Brasil.

## 2 MÉTODOS

O delineamento do estudo foi observacional, do tipo coorte histórica.

### 2.1 Amostra e amostragem

Foram obtidos os dados dos prontuários do Serviço de Arquivo Médico em Informações em Saúde (SAMIS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, de 846 pacientes, com idade superior a 18 anos, submetidos à cirurgia para troca valvar mitral, no período de 01 de janeiro de 1990 a 31 de dezembro de 2008 naquele hospital, acompanhados quanto à desfechos até junho de 2013. Foram excluídos do estudo casos de plastia valvar mitral (n=321), cirurgias cardíacas associadas (n=109), cirurgias cardíacas prévias (n=60) e pacientes menores de 18 anos (n=4), restando 352 pacientes para a coorte (Figura 1). Com o programa PEPI (*Programs for Epidemiologists*) versão 4.0, foi realizado o cálculo amostral necessário para detectar uma magnitude de efeito (diferença entre os grupos) em relação à mortalidade de 15% entre os tipos de prótese, mantendo-se um poder estatístico de 80% e nível de significância de 5%. A magnitude do efeito foi estimada levando em

consideração o estudo de Hammermeister et al.<sup>8,13,14</sup>. Para tanto, o mínimo estimado de casos foi de 314.

O objetivo principal foi comparar a mortalidade entre indivíduos portadores de substitutos valvares mecânicos e biológicos. Os objetivos secundários foram: 1) comparar probabilidade de tempo livre de reoperação e de eventos hemorrágicos entre os grupos; 2) avaliar preditores de óbito, de reoperação e de eventos hemorrágicos.

Os aspectos clínicos e cirúrgicos durante o período de estudo foram completados a partir de informações escritas nos prontuários desses pacientes. Os dados coletados foram avaliados por, pelo menos, dois autores, independentemente. Para controle de qualidade do desempenho da equipe, todos os dados foram digitados para o banco de dados por dois pesquisadores e conferidos. A metodologia deste estudo foi embasada nas diretrizes do STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)<sup>15</sup>.

Os registros de óbitos foram pesquisados na Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul, no Núcleo de Informações em Saúde – NIS, em Porto Alegre.

Complicações relacionadas às próteses foram registradas de acordo com o *Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity After Cardiac Valve Interventions*<sup>16</sup>.

Todas as cirurgias foram realizadas sob circulação extracorpórea, com hipotermia moderada (32°) e parada cardíaca, através de técnicas padronizadas do Serviço de Cirurgia Cardiovascular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, incluindo procedimentos anestésicos. Todas as próteses mecânicas utilizadas foram de duplo folheto e todas as biológicas implantadas foram disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde. Após a cirurgia, todos os pacientes foram transferidos para a UTI de pós-operatório em cirurgia cardíaca em ventilação mecânica. O tempo máximo de seguimento foi de 23 anos, com média de 9,2±4,8 anos e mediana de 8,9 anos.

## **2.2 Aspectos éticos**

O projeto de investigação recebeu aprovação prévia da Comissão de Ética em Pesquisa em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, registrado sob o nº 11-0497, para obtenção de permissão de execução no âmbito daquele hospital, com auxílio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE/HCPA).

Foram garantidas a privacidade e preservação do anonimato dos pacientes. A utilização dos dados obtidos na pesquisa foi restrita à finalidade do projeto.

### 2.3 Definições

As definições abaixo relacionadas foram todas obtidas através do *Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity After Cardiac Valve Interventions*<sup>15</sup>.

O total de óbitos representa todos os óbitos, resultando de qualquer causa, em pacientes submetidos à cirurgia valvar mitral.

Mortalidade perioperatória é definida como todo o óbito até 30 dias após a cirurgia, independente da localização geográfica do paciente.

Mortalidade hospitalar é o óbito durante o período de internação hospitalar, após a cirurgia.

Entende-se por mortalidade relacionada à prótese o óbito causado por deterioração estrutural, disfunção não estrutural, trombose, embolia, hemorragia, endocardite ou óbito relacionado à reoperação de uma valva previamente operada. Óbitos causados por insuficiência cardíaca em pacientes com doença miocárdica avançada e sem alterações do funcionamento valvar não são incluídos nesta categoria.

Morte cardíaca são todos os óbitos resultando de causas cardíacas, incluindo óbitos relacionados ou não às valvas ou próteses. Estão incluídos, nesta categoria, óbitos por insuficiência cardíaca congestiva, por infarto agudo do miocárdio e por arritmia documentada, entre outros.

Considera-se morte súbita, inexplicada e não esperada os óbitos de causa desconhecida. Sua relação com a valva operada é, também, desconhecida. Item relatado como uma categoria separada de mortalidade relacionada à valva se a causa não puder ser determinada por dados clínicos ou de necrópsia.

Reoperação é, de acordo com o *Guidelines for Reporting Morbidity and Mortality after Cardiac Valvular Interventions*<sup>16</sup>, como uma valva reparada, alterada ou trocada que já foi previamente operada.



Evento hemorrágico é definido como qualquer episódio de sangramento externo ou interno maior que cause óbito, hospitalização ou lesão permanente, tais como acidente vascular cerebral ou perda de visão, ou, ainda, necessidade de transfusão de sangue.

## 2.4 Análise estatística

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão, em casos de distribuição simétrica, ou mediana e amplitude interquartil, em casos de distribuição assimétrica, e as qualitativas através de frequências absolutas e relativas. A comparação entre os grupos foi realizada pelo teste t-Student para amostras independentes (distribuição simétrica) ou Mann-Whitney (distribuição assimétrica), em caso de variáveis quantitativas, e teste qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher, para as variáveis qualitativas (taxas e proporções).

Para avaliar o tempo de sobrevida, a probabilidade de reoperação e de eventos hemorrágicos foi utilizada a curva de Kaplan-Meier. Foi aplicado, para comparar as curvas entre os grupos, o teste qui-quadrado de Log-Rank.

Para controlar fatores de confusão, foi utilizado o modelo de riscos proporcionais de Cox. Como medida de efeito, foi calculada a razão entre densidades de incidências (*hazard ratio*), com seus respectivos intervalos, com 95% de confiança. O critério para entrada da variável no modelo foi de que apresentasse um valor de p inferior a 0,20 na análise bivariada, exceto para o tipo de prótese que, por ser o fator principal em estudo, foi considerado em todos os modelos.

O nível de significância adotado foi de 5% e os dados foram analisados com o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 17.0.

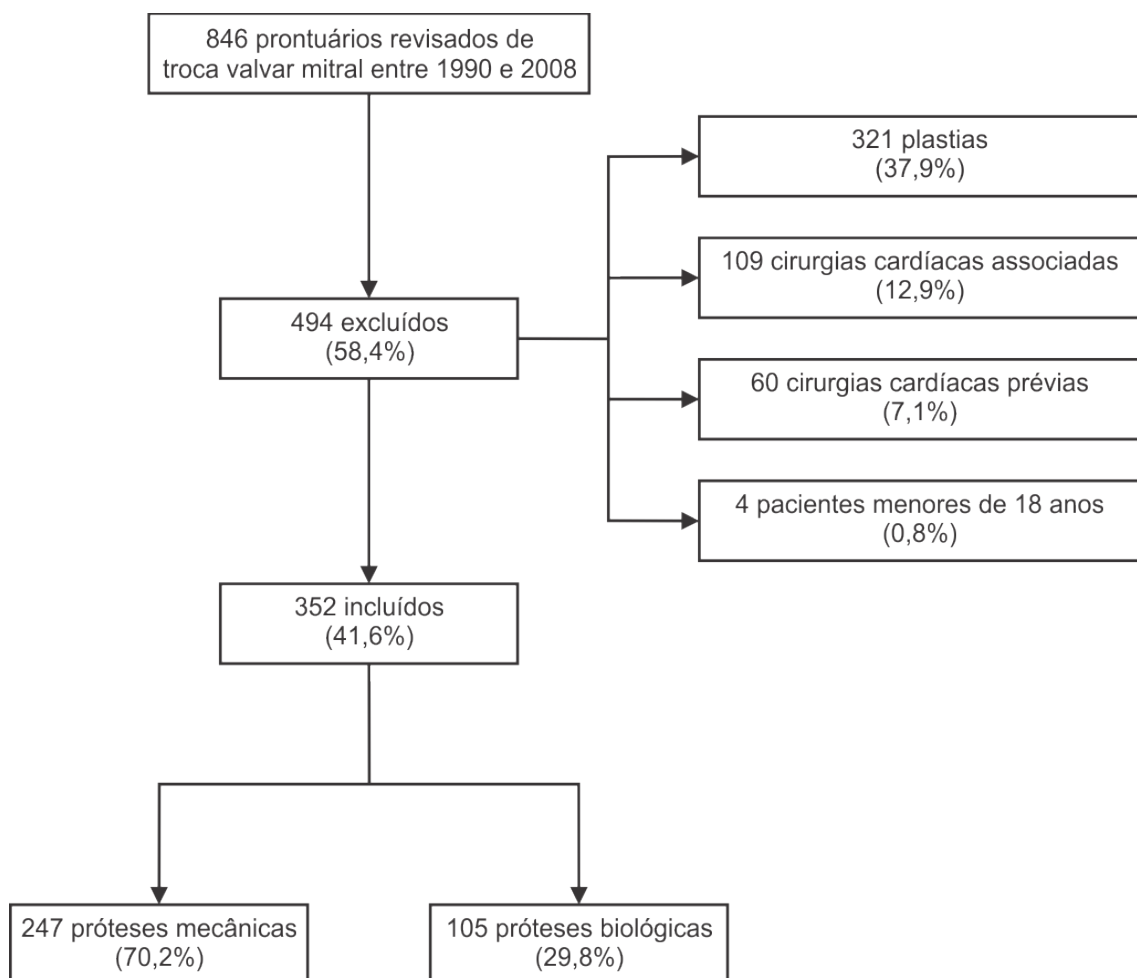
## 3 RESULTADOS

Dos pacientes selecionados, 247 (70,2%) foram submetidos a implante de prótese mecânica e 105 (29,8%) a implante de bioprótese ( $p \leq 0,001$ ), como pode ser observado na figura 1.

As características dos pacientes selecionados para o estudo estão relacionadas na tabela I.

Comparando com os pacientes que receberam substitutos valvares biológicos, os que foram submetidos a implante de próteses mecânicas eram mais jovens, tinham índice de massa corporal maior, apresentaram maior proporção de ritmo sinusal ao eletrocardiograma (ECG) e cirurgias eletivas ( $P < 0,05$ ). As demais características pré-operatórias foram semelhantes nos dois grupos (tabela I).

Quanto aos dados cirúrgicos, os pacientes submetidos a implante de bioprótese apresentaram tempo de cirurgia significativamente maior ( $p < 0,001$ ) (tabela II).



**Figura 1 – Fluxograma**

Tabela I – Caracterização da amostra

Variáveis	Amostra (n=352)	Valva metálica (n=247)	Valva biológica (n=105)	P
<b>Idade média ± DP</b>	52,3 ± 13,4	50,8 ± 12,5	55,8 ± 14,9	0,003
<b>Faixa etária - n (%)</b>				
≤ 50 anos	161 (45,7)	118 (47,8)	43 (41,0)	
51 - 60 anos	99 (28,1)	77 (31,2)***	22 (21,0)	< 0,001
61 - 70 anos	58 (16,5)	38 (15,4)	20 (19,0)	
≥ 71 anos	34 (9,7)	14 (5,7)	20 (19,0)***	
<b>Sexo - n (%)</b>				
Masculino	165 (46,9)	116 (47,0)	49 (46,7)	1,000
Feminino	187 (53,1)	131 (53,0)	56 (53,3)	
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>) - Média ± DP</b>	24,4 ± 4,3	24,8 ± 4,5	23,4 ± 3,8	0,003
<b>Obesidade* - n (%)</b>	33 (9,4)	27 (10,9)	6 (5,7)	0,181
<b>Obesidade mórbida** - n (%)</b>	1 (0,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	1,000
<b>Classe Funcional (NYHA) - n (%)</b>				
I-II	203 (57,7)	143 (57,9)	60 (57,1)	0,990
III-IV	149 (42,3)	104 (42,1)	45 (42,9)	
<b>Patologia – n(%)</b>				
Insuficiência	155 (44,0)	104 (42,1)	51 (48,6)	0,719
Estenose	83 (23,6)	61 (24,7)	22 (21,0)	
DL com predomínio de estenose	84 (23,9)	60 (24,3)	24 (22,9)	
DL com predomínio de insuficiência	30 (8,5)	22 (8,9)	8 (7,6)	
<b>Ritmo ECG – n(%)</b>				
Sinusal	147 (42,0)	114 (46,3)***	33 (31,7)	0,039
Fibrilação atrial	198 (56,6)	129 (52,4)	69 (66,3)***	
Outros	5 (1,4)	3 (1,2)	2 (1,9)	
<b>Fibrilação atrial crônica - n (%)</b>	169 (48,0)	112 (45,3)	57 (54,3)	0,156
<b>Diabete Melito - n (%)</b>	25 (7,1)	18 (7,3)	7 (6,7)	1,000
<b>DPOC - n (%)</b>	56 (15,9)	39 (15,8)	17 (16,2)	1,000
<b>AVC - n (%)</b>	24 (6,8)	17 (6,9)	7 (6,7)	1,000
<b>HAS - n (%)</b>	144 (40,9)	105 (42,5)	39 (37,1)	0,413
<b>Creatinina &gt; 2 mg/dl – n(%)</b>	17 (4,8)	9 (3,6)	8 (7,6)	0,187
<b>Diálise - n (%)</b>	3 (0,9)	1 (0,4)	2 (1,9)	0,213
<b>Cirurgia de urgência - n (%)</b>	22 (6,3)	10 (4,0)	12 (11,4)	0,017
<b>Endocardite - n (%)</b>	36 (10,2)	22 (8,9)	14 (13,3)	0,288
<b>Febre reumática - n (%)</b>	153 (43,5)	112 (45,3)	41 (39,0)	0,331

DP=desvio padrão; IMC= Índice de Massa Corporal; \*IMC ≥ 30 Kg/m<sup>2</sup>; \*\* IMC ≥40Kg/m<sup>2</sup>; \*\*\* associação estatisticamente significativa pelo teste dos resíduos ajustados a 5% de significância; NYHA= *New York Heart Association Class*; DL=Dupla lesão; ECG=Eletrocardiograma; DPOC=Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; AVC=Acidente Vascular Cerebral; HAS=Hipertensão Arterial Sistêmica

Tabela II – Cirurgia

Variáveis	N	Amostra total	Valva metálica (n=247)	Valva biológica (n=105)	P
<b>Tempo cirúrgico total (min) - média ± DP</b>	348	183,2 ± 61,2	175,5 ± 60,0*	202,5 ± 60,5	<0,001
<b>Tempo CEC (min) - média ± DP</b>	352	76,5 ± 33,2	75,4 ± 34,7	79,2 ± 29,4	0,322
<b>CEC &gt; 120 min - n (%)</b>	352	35 (9,9)	20 (8,1)	15 (14,3)	0,114
<b>Tempo isquemia (min) - média ± DP</b>	350	57,6 ± 25,4	57,2 ± 24,7	58,4 ± 27,0**	0,691

DP=desvio padrão; CEC= Circulação extracorpórea; min=minutos; \*n=243; \*\*n=103

Tabela III – Desfechos Pós-operatórios

Variáveis	Amostra (n=352)	Prótese metálica (n=247)	Prótese biológica (n=105)	P
<b>Tempo de internação hospitalar (dias) - mediana (P25-P75)</b>	13 (10 – 20)	12 (9 – 18)	17 (13 – 27)	<0,001
<b>Tempo de UTI (dias) - mediana (P25-P75)</b>	3 (2,8– 4,8)	3 (2,8– 3,8)	3,3 (2,9– 4,2)	0,009
<b>Tempo de internação PO (dias) - mediana (P25-P75)</b>	8 (7 – 11)	8 (7 – 10)	10 (8 – 14)	<0,001
<b>Tempo ventilação mecânica (h) - mediana (P25-P75)</b>	15 (9 – 20)	14 (8 – 20)	17 (12 – 24)	<0,001
<b>Ventilação mecânica &gt; 5 dias - n (%)</b>	7 (2,0)	4 (1,6)	3 (2,9)	0,431
<b>IAM - n (%)</b>	3 (0,9)	2 (0,8)	1 (1,0)	1,000
<b>AVC - n (%)</b>	7 (2,0)	5 (2,0)	2 (1,9)	1,000
<b>Arritmias com necessidade de cardioversão – n (%)</b>	13 (3,7)	7 (2,8)	6 (5,7)	0,219
<b>Diálise</b>	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (1,9)	0,088
<b>Reoperação por sangramento - n (%)</b>	15 (4,3)	10 (4,0)	5 (4,8)	0,776
<b>Tamponamento - n (%)</b>	10 (2,8)	7 (2,8)	3 (2,9)	1,000
<b>BAVT permanente</b>	4 (1,1)	2 (0,8)	2 (1,9)	0,586

P25=percentil 25; P75=percentil 75; UTI=Unidade de Tratamento Intensivo; PO=pós-operatório; IAM=Infarto agudo do miocárdio; AVC=Acidente Vascular Cerebral; BAVT=Bloqueio Atrioventricular Total

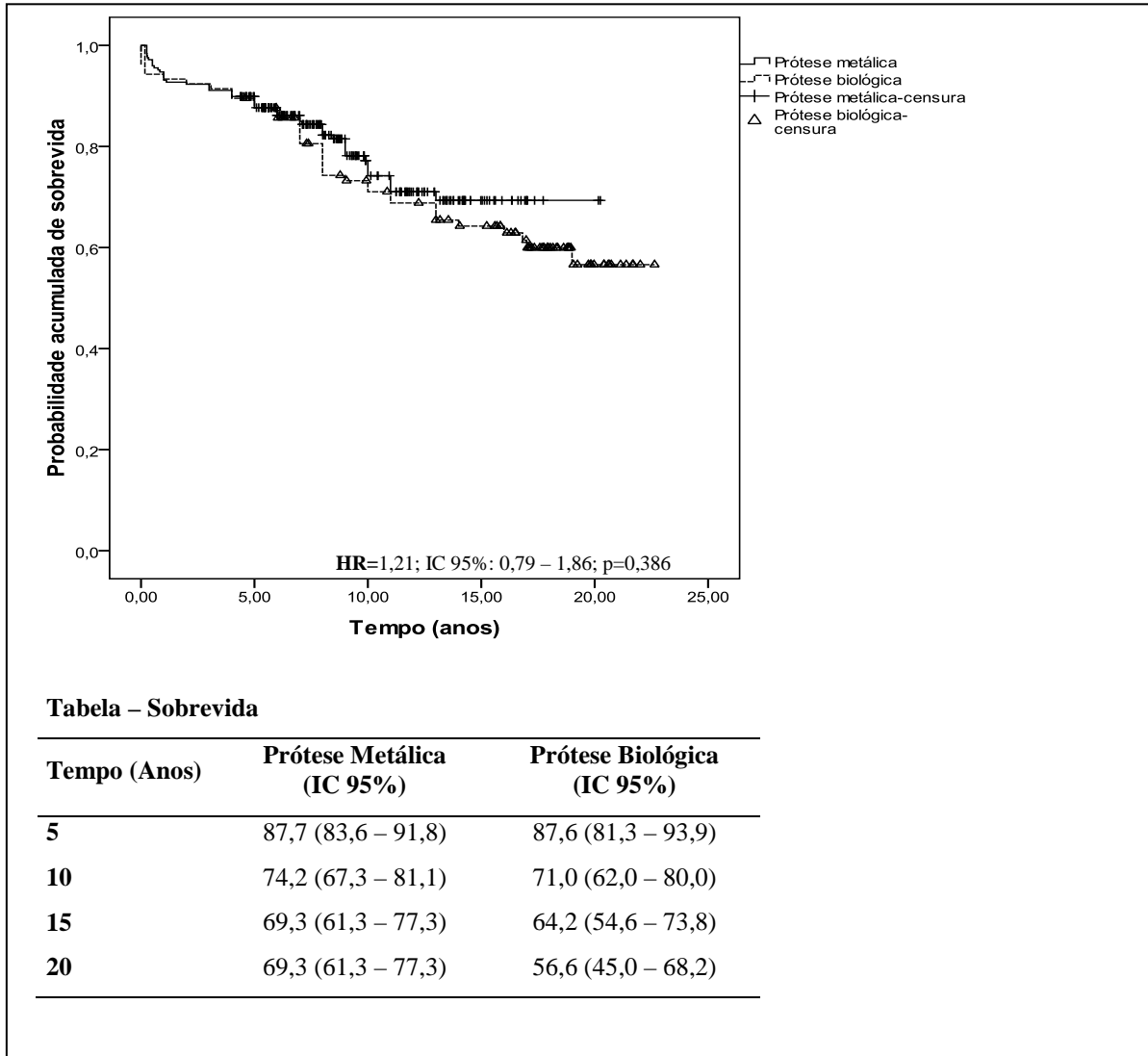
Em relação aos desfechos hospitalares, os pacientes submetidos a implante de bioprótese estiveram internados por mais tempo ( $p<0,001$ ), maior tempo de ventilação mecânica ( $p<0,001$ ) e apresentaram maior permanência na unidade de tratamento intensivo ( $p=0,009$ ) quando comparados aos submetidos ao implante de prótese mecânica, conforme demonstrado na tabela III. Os eventos de ventilação mecânica prolongada (tempo superior a 5 dias), infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, arritmias com necessidade de cardioversão ou desfibrilação, diálise, reoperação por sangramento, tamponamento cardíaco e bloqueio atrioventricular total permanente, não apresentaram diferença estatisticamente

significativa entre os grupos ( $p>0,05$ ). O tempo de circulação extracorpórea e de clampeamento da aorta foi semelhante entre os grupos ( $p>0,05$ ).

### **3.1 Dados de sobrevida**

A sobrevida em longo prazo dos pacientes em estudo está ilustrada na figura 2. A sobrevivência em 5, 10, 15 e 20 anos após cirurgia para troca valvar por substituto mecânico foi de, respectivamente, 87,7%, 74,2%, 69,3% e 69,3% e, para substituto biológico foi de, respectivamente, 87,6%, 71,0%, 64,2% e 56,6%. Desta forma, não houve diferença estatística significativa na sobrevida dos pacientes dos 2 grupos ( $p=0,380$ ) ao longo do seguimento.

Após o ajuste da análise multivariada de Regressão de Cox, o tipo de valva permaneceu sem associação com o óbito ( $p=0,855$ ), como apresentado na tabela IV. Os fatores que permanecem associados com o óbito, estatisticamente, foram: idade superior a 60 anos (61 – 70: HR=1,98; IC 95% 1,11 – 3,56;  $\geq$  71 anos: HR=2,96; IC 95% 1,54- 5,71), insuficiência renal (HR=4,41; IC 95% 2,36-8,25) e eventos hemorrágicos (HR=3,13; IC 95% 1,68-5,80).



**Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier para avaliar a probabilidade acumulada de sobrevida conforme tipo de prótese valvar**

Tabela IV – Preditores de óbito através da análise de Regressão de Cox

Variáveis	HR (IC 95%)	P
Prótese Metálica	0,96 (0,61-1,50)	0,855
<b>Insuficiência Renal</b>	<b>4,41 (2,36 – 8,25)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Eventos hemorrágicos</b>	<b>3,13 (1,68 – 5,80)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Faixa etária</b>		
≤ 50 anos	1,0	
51 - 60 anos	1,39 (0,82 – 2,38)	0,224
<b>61 - 70 anos</b>	<b>1,98 (1,11 – 3,56)</b>	<b>0,022</b>
≥ 71 anos	<b>2,96 (1,54 – 5,71)</b>	<b>0,001</b>
Insuficiência mitral	1,49 (0,97 – 2,29)	0,069
HAS	1,45 (0,95 – 2,23)	0,088
Fibrilação atrial crônica	1,46 (0,91 – 2,33)	0,114
Cirurgia de urgência	1,69 (0,82 – 3,47)	0,153
Diabete Melito	1,62 (0,82 – 3,19)	0,163
Tempo de isquemia	1,01 (0,99 – 1,01)	0,180
Tempo UTI (h)	1,00 (0,99 – 1,00)	0,492
Tempo de internação	1,01 (0,99 – 1,02)	0,501
Tempo VM (h)	1,00 (1,00 - 1,01)	0,589
Diâmetro	1,03 (0,92 – 1,15)	0,654
ICC classe III e IV	1,10 (0,70 – 1,75)	0,675
AVC Pós-operatório	1,36 (0,31 - 5,99)	0,681
DPOC	0,91 (0,48 – 1,70)	0,759
Tempo de CEC > 120 min	1,11 (0,40 – 3,10)	0,843
Febre reumática	1,02 (0,60 – 1,71)	0,949

HR: *Hazard Ratio*; IC 95%= Intervalo de 95% de confiança; IMC=Índice de Massa Corporal; CEC=Circulação extracorpórea; UTI=Unidade de Tratamento Intensivo; VM=Ventilação Mecânica; ICC=Insuficiência cardíaca congestiva; IAM=Infarto agudo do miocárdio; DPOC=Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; HAS=Hipertensão Arterial Sistêmica; AVC=Acidente Vascular Cerebral

**Tabela V – Desfechos na coorte durante o período de seguimento de até 23 anos**

Variáveis	Amostra (n=352)	Prótese metálica (n=247)	Prótese biológica (n=105)	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
Reoperação para troca valvar	33 (9,4)	16 (6,5)	17 (16,2)	0,008
Eventos hemorrágicos	23 (6,5)	18 (7,3)	5 (4,8)	0,521
Eventos tromboembólicos	7 (2,0)	5 (2,0)	2 (1,9)	1,000
Total de óbitos	91 (25,9)	52 (21,1)	39 (37,1)	0,003
Óbito perioperatório	21 (6,0)	10 (4,0)	11 (10,5)	0,037
UTI <sup>1</sup>	9 (2,6)	4 (1,6)	5 (4,8)	0,133
Hospitalar <sup>1</sup>	11 (3,1)	5 (2,0)	6 (5,7)	0,092
Outros*	70 (19,9)	42 (17,0)	28 (26,7)	0,053

UTI=Unidade de Tratamento Intensivo; <sup>(1)</sup> Nenhum excedeu o período perioperatório; \* óbitos ocorridos após 30 dias de internação

Uma incidência significativamente maior de reoperação para troca valvar ( $p=0,008$ ) e óbito ( $p=0,003$ ) foi encontrada em pacientes submetidos à troca por substituto biológico. (Tabela V).

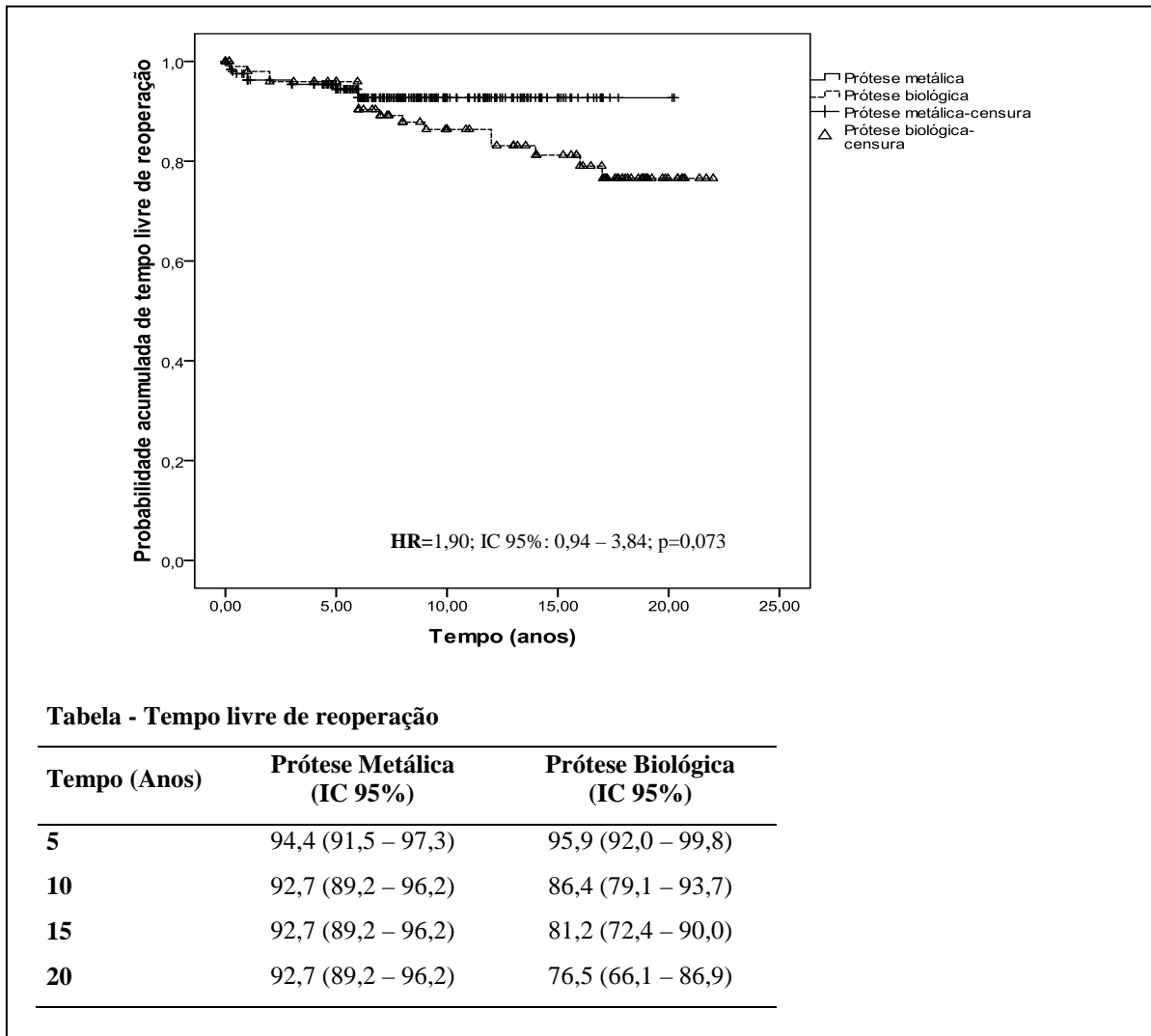
**Tabela VI – Causas de óbito**

Causas de óbito*	Amostra (n=91)	Prótese metálica (n=52)	Prótese biológica (n=39)	P
	n (%)	n (%)	n (%)	
Relacionada à prótese	32 (35,2)	18 (34,6)	14 (35,9)	1,000
Outras	59 (64,8)	34 (65,4)	25 (64,1)	1,000
Cardíaca	21 (23,1)	12 (23,1)	9 (23,1)	1,000
Não cardíaca	36 (39,6)	21 (40,4)	15 (38,5)	1,000
Súbita ou inexplicável	2 (2,2)	1 (1,9)	1 (2,6)	1,000

\* Óbitos equivalentes a 25,9% (n=91) da amostra total

Não houve diferença significativa entre os grupos quanto às causas de óbito ( $p=1,000$ ). A causa mais frequente foi não cardíaca (39,6%), seguida de causas relacionadas à prótese (35,2%), conforme demonstra a tabela VI.





**Figura 3 – Curva de Kaplan-Meier para avaliar a probabilidade acumulada de tempo livre de reoperação conforme tipo de prótese valvar**

A figura 3 apresenta a probabilidade de tempo livre de reoperação em longo prazo dos pacientes em estudo. Essa probabilidade em 5, 10, 15 e 20 anos após cirurgia para troca valvar por substituto mecânico foi de, respectivamente, 94,4%, 92,7%, 92,7% e 92,7% e, para substituto biológico foi de, respectivamente, 95,9%, 86,4%, 81,2% e 76,5%. Desta forma, pacientes com substituto biológico tenderam à maior probabilidade de sofrer reoperação, principalmente após os primeiros 10 anos de seguimento ( $p=0,073$ ).

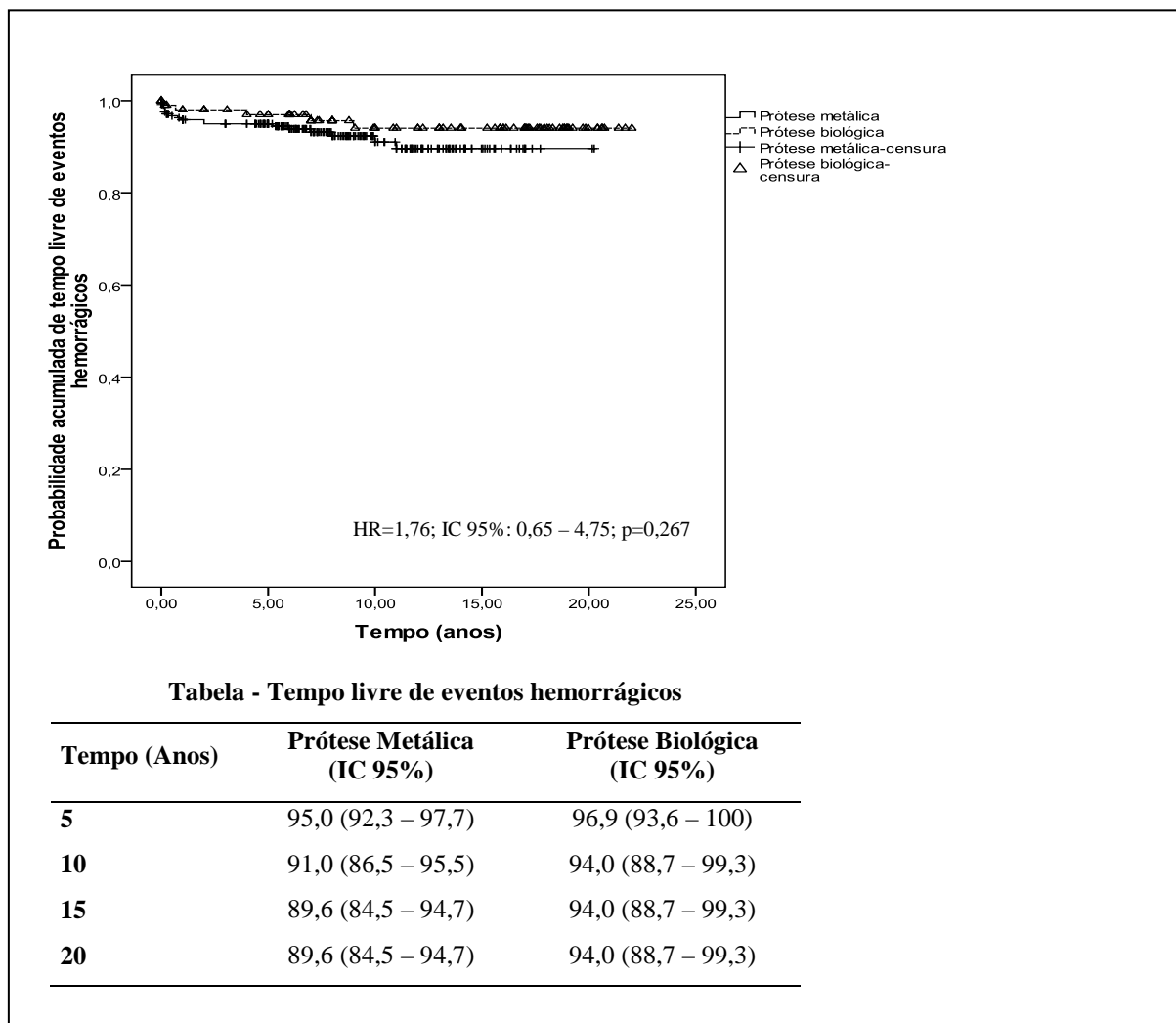
Após o ajuste da análise multivariada de Regressão de Cox, o tipo de valva permaneceu sem associação com a reoperação ( $p=0,075$ ), como apresentado na tabela VII. Os fatores que permanecem associados com a reoperação, estatisticamente, foram:

sexo masculino (HR=2,50; IC 95%: 1,20-5,35), diâmetro da prótese (HR=0,82; IC 95%: 0,69-0,97) e endocardite (HR=2,44; IC 95%: 1,04-5,70).

**Tabela VII – Preditores de Reoperação através da análise de Regressão de Cox**

Variáveis	HR (IC 95%)	P
Prótese Biológica	1,89 (0,94 – 3,82)	0,075
<b>Sexo masculino</b>	<b>2,54 (1,20 – 5,35)</b>	<b>0,015</b>
<b>Diâmetro da prótese valvar</b>	<b>0,82 (0,69 – 0,97)</b>	<b>0,019</b>
<b>Endocardite</b>	<b>2,44 (1,04 – 5,70)</b>	<b>0,040</b>
Arritmia	2,92 (0,86 – 9,89)	0,085
Cirurgia de urgência	1,98 (0,71 – 5,56)	0,192
IR	1,12 (0,24 – 5,29)	0,885

HR: Hazard Ratio; IC 95%= Intervalo de 95% de confiança; IR=Insuficiência renal



**Figura 4 – Curva de Kaplan-Meier para avaliar a probabilidade acumulada de tempo livre de eventos hemorrágicos conforme tipo de prótese valvar**

A probabilidade de tempo livre de eventos hemorrágicos em longo prazo dos pacientes em estudo conforme o tipo de prótese está apresentada na Figura 4. Para 5, 10, 15 e 20 anos após cirurgia para troca valvar por substituto mecânico foi de, respectivamente, 95,0%, 91,0%, 89,6% e 89,6% e, para substituto biológico foi de, respectivamente, 96,9%, 94,0%, 94,0% e 94,0%. Não houve diferença estatística significativa entre os 2 grupos ( $p=0,267$ ).

Após o ajuste da análise multivariada de Regressão de Cox, o tipo de valva permanece sem associação com a incidência de eventos hemorrágicos ( $p=0,213$ ), como apresentado na tabela VIII. Os fatores que permanecem associados com a ocorrência de eventos hemorrágicos, estatisticamente, foram: índice de massa corporal  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (HR=4,41; IC 95%: 1,66- 11,8), doença pulmonar obstrutiva crônica (HR=2,87; IC 95%: 1,19-6,91), tempo de ventilação mecânica na UTI superior a 5 dias (HR=5,34; IC 95%:1,13-25,4) e presença de insuficiência mitral ( HR=2,56; IC 95%:1,05-6,25).

**Tabela VIII – Preditores de Eventos Hemorrágicos através da análise de Regressão de Cox**

Variáveis	HR (IC 95%)	P
Prótese Metálica	1,90 (0,69 – 5,18)	0,213
<b>IMC <math>\geq 30 \text{ kg/m}^2</math></b>	<b>4,41 (1,66 – 11,8)</b>	<b>0,003</b>
<b>DPOC</b>	<b>2,87 (1,19 – 6,91)</b>	<b>0,019</b>
<b>VM &gt; 5 dias</b>	<b>5,34 (1,13 – 25,4)</b>	<b>0,035</b>
<b>Insuficiência mitral</b>	<b>2,56 (1,05 – 6,25)</b>	<b>0,040</b>
HAS	2,31 (0,96 – 5,56)	0,062
Tempo de Isquemia	1,01 (0,99 – 1,02)	0,131
Diabete Melito	1,74 (0,48 – 6,36)	0,404
Tempo de internação	1,01 (0,98 – 1,03)	0,740
Febre Reumática	1,15 (0,41 – 3,27)	0,790
IR	1,28 (0,14 – 11,4)	0,828

HR: Hazard Ratio; IC 95%= Intervalo de 95% de confiança; IMC=Índice de Massa Corporal; HAS=Hipertensão Arterial Sistêmica; DPOC=Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; VM=Ventilação Mecânica; IRA=Insuficiência Renal

## 4 DISCUSSÃO

### 4.1 Mortalidade

A mortalidade atuarial observada na presente coorte foi de 25,9% e não significativa estatisticamente quando comparamos as diferenças entre os grupos que receberam próteses mecânicas e biológicas no seguimento ( $p=0,386$ ) (figura 2). Tal fato deve-se, possivelmente,

ao risco aumentado relativo à anticoagulação em pacientes que receberam prótese mecânica ser compensado, em parte, pelo risco aumentado de reoperação naqueles com prótese biológica.

Número ainda maior de óbitos foi encontrado no ensaio clínico prospectivo e randomizado de Hammermeister et al.<sup>8,13,14</sup>, onde foram comparadas próteses porcinas e mecânicas em 181 pacientes submetidos a troca valvar mitral, com 18 anos de seguimento, com mortalidade total de 38%, sendo 22% relacionadas à prótese mecânica e 16% à bioprótese. A sobrevida em 5 anos foi de 58±6% e 70±5% para pacientes com próteses mecânica e biológica, respectivamente. O elevado número de óbitos provavelmente ocorreu devido aos implantes terem sido efetuados entre 1970 e 1980. Muitos dos óbitos relacionados às biopróteses aconteceram em um tempo superior à 10 anos após a cirurgia, podendo ser atribuídos à disfunção primária da prótese, com ou sem reoperação. Os autores concluíram que a taxa de sobrevivência em pacientes que receberam biopróteses foi similar aquela dos pacientes que receberam próteses mecânicas em um tempo médio de 8 anos.

Nossos achados são, também, concordantes com os de sobrevida do ensaio clínico randomizado realizado em Edinburg, por Oxeham et al.<sup>17</sup>, que comparou a evolução de 261 pacientes submetidos à troca valvar mitral por próteses mecânicas (n=129) ou porcinas (n=132) entre 1975 e 1979, com acompanhamento de 20 anos. Foi evidenciada uma vantagem em relação à sobrevida, a partir dos 10 anos, para o grupo com prótese mecânica, mas essa vantagem desapareceu com 20 anos de seguimento (p<0,0001). À semelhança deste estudo, os autores demonstram que a sobrevida em 10 e 20 anos após cirurgia para troca valvar por substituto mecânico foi de 52,7% e 22,4% e, para substituto biológico, foi de 46,5% e 18,4%, respectivamente, não apresentando significância estatística (p=0,41).

Idade avançada também foi fator preditor em outras coortes já realizadas, como em uma coorte prospectiva multicêntrica realizada entre janeiro e dezembro de 2001, em 8 hospitais no norte dos Estados Unidos. Entre 3.150 casos de cirurgia valvar mitral, 1688 pacientes com média de idade de 66,7 anos foram submetidos à troca da valva (53,6%), com 12% de óbitos<sup>18</sup>. Além da idade, outras nove variáveis foram associadas ao aumento do risco ao óbito em cirurgia mitral: sexo feminino, diabetes, presença de doença coronariana, acidente vascular cerebral prévio, creatinina elevada ( $\geq 1,3$  mg/dl), NYHA classe IV, insuficiência cardíaca, troca valvar em detrimento à plastia e em caso de cirurgia de urgência.

Da mesma forma, Ruel et al.<sup>19</sup> compararam mortalidade em 214 pacientes com idade inferior a de 60 anos submetidos a cirurgia para troca valvar mitral por substitutos mecânicos ou biológicos entre 1969 e 2004, com até 35 anos de seguimento (média de sobrevida de  $24\pm 3,1$  anos) pós-operatório. Não houve diferença na sobrevida entre os grupos, sendo para substitutos biológicos de  $51,4\pm 4,4\%$  e  $33,8\pm 5,3\%$  para 20 e 25 anos, respectivamente, e  $43,2\pm 5,7\%$  e  $40,8\pm 5,9\%$  para substitutos mecânicos, para o mesmo período. A faixa etária, como observado neste estudo, também foi fator preditor para óbito.

Em uma coorte de 20 anos de acompanhamento, Khan et al.<sup>20</sup> compararam desfechos em 513 pacientes com próteses mitrais mecânicas e 402 com biológicas. Próteses mecânicas foram implantadas nos mais jovens ( $p=0,0001$ ). Também neste estudo não houve diferença significativa entre os grupos quanto à sobrevivência, considerando o tipo de prótese, através da análise multivariada. A idade avançada foi preditor de mortalidade, como na presente coorte.

Jamieson et al.<sup>21</sup> verificaram uma taxa de mortalidade associada à prótese que favoreceu ao grupo de próteses mecânicas em detrimento a substitutos biológicos somente no grupo de 51 a 60 anos, com  $75,4\pm 8,3\%$  para biopróteses e  $87,5 \pm 8,7\%$  para mecânicas, mas para pacientes acima de 70 anos, as taxas foram similares. Os fatores preditores para mortalidade foram a idade, sexo masculino, bioprótese, diâmetro da prótese e cirurgia de revascularização concomitante. No presente estudo, o tipo de prótese não foi significativo como fator preditor para óbito, com  $p=0,461$ , concordante com esta coorte.

Na análise multivariada, Kim et al.<sup>22</sup> também identificaram a faixa etária como fator independente de risco para óbito assim como em Khan et al.<sup>20</sup>, Kulik et al.<sup>23</sup>, Yau et al.<sup>24</sup> e Jamienson et al.<sup>25</sup>. Alguns estudos tentaram estratificar a classificação de risco para cirurgias cardíacas, mas as variáveis são muitas<sup>25,26,27</sup>, como hipertensão pulmonar, classe funcional, cirurgia de urgência, o tipo de prótese, presença de fibrilação atrial, cirurgias múltiplas, insuficiência renal, doença vascular periférica, patologia não-reumática, pequena superfície corporal e desproporção prótese-paciente.

## 4.2 Eventos hemorrágicos

Na presente amostra, 6,5% dos casos apresentaram eventos hemorrágicos maiores ( $n=23$ ), estando em sua maioria associados à prótese mecânica ( $p=0,521$ ), o que não foi

significativo estatisticamente. Isso pode ser devido ao baixo número de eventos, ao bom controle da anticoagulação dos pacientes submetidos à troca valvar por substituto mecânico ou ao uso de anticoagulação por outras indicações ao longo do seguimento.

Alguns estudos associam próteses mecânicas com eventos hemorrágicos, como fator independente de risco, devido à necessidade de anticoagulação. No estudo de Khan et al<sup>20</sup>, a taxa de eventos hemorrágicos para pacientes com próteses mecânicas em posição mitral foi de 2,1% comparada à 1,1% à biopróteses, com frequência de ocorrência em 15 anos similar para os dois grupos (86% para biopróteses e 85% para mecânicas), como observado nesta coorte. A coorte estudada por Kulik et al.<sup>23</sup> evidenciou diferenças em relação a eventos hemorrágicos entre os portadores de substitutos biológicos e mecânicos, sendo a presença de prótese mecânica um fator independente para eventos hemorrágicos ( $p=0,02$ ), o que não foi observado neste estudo.

Na presente amostra, 4,8% dos casos apresentavam creatinina sérica superior a 2 mg/dl, sendo que 0,9% eram submetidos à diálise. Em uma coorte de pacientes em diálise, Umezu et al.<sup>28</sup> verificaram a presença de eventos hemorrágicos em 29,7% dos casos, o que foi muito superior à encontrada na presente amostra. Observaram, também, maior incidência de eventos hemorrágicos nos pacientes com substitutos valvares mecânicos em comparação com biológicos, não evidenciado nesta coorte.

### **4.3 Reoperação**

Na maioria das publicações existentes, o risco de reoperação começa a aumentar 10 anos após a cirurgia para implante de substituto valvar, por provável disfunção da prótese, e aumenta progressivamente ao longo do tempo, diminuindo com o avanço da idade<sup>17,19</sup>. Na presente coorte, também, foi evidenciada uma tendência à reoperação após 10 anos de seguimento ( $p=0,073$ ).

Os preditores ligados à reoperação encontrados neste estudo foram o sexo masculino, o diâmetro da prótese e endocardite.

No estudo randomizado de Oxeham (*Edinburgh Trial*)<sup>2</sup>, a reoperação foi mais frequente no grupo de pacientes submetidos à implante de biopróteses ( $p<0,001$ ). No ensaio clínico de Hammermeister et al<sup>13,14</sup>, não houve diferença significativa na probabilidade de

reoperação entre os casos com os dois tipos de próteses ( $p=0,23$ ). Ainda, Rahimtoola<sup>9</sup> em seu estudo de revisão concluiu que a maior desvantagem de usar uma bioprótese é a maior incidência de reoperação, o que pode determinar maior mortalidade.

Endocardite também foi fator preditor para reoperação em estudo realizado por Yau et al<sup>24</sup>, com HR= 8,93; IC 95%:1,16-68,7;  $p=0,04$ .

Na coorte acompanhada por Ruel et al.<sup>26</sup>, com 1062 pacientes, o tempo livre de reoperação para os com substituto mecânico foi de 96,4%, 94,8% e 94,2% para 10, 15 e 20 anos após a cirurgia, respectivamente, à semelhança dos dados apresentados na presente coorte. Já para substitutos biológicos, o tempo livre de reoperação foi de 79,8%, 63,3% e 57,6% ( $p<0,001$ ). O avanço da idade foi um fator protetor contra reoperação por disfunção estrutural da bioprótese na posição mitral (HR=0,98;  $p\leq 0,001$ ), o que pode ser atribuído à menor deterioração da prótese em pacientes mais idosos.

Jamieson et al.<sup>21</sup> verificaram a performance de 959 próteses valvares biológicas implantadas em 943 pacientes e 961 mecânicas em 839 pacientes na posição mitral, em um período de 15 anos. As taxas de ocorrência/ano para reoperação para próteses mecânicas foi de 0,5 eventos/100 pacientes-ano e para substitutos biológicos 3,7 eventos/100 pacientes-ano. Os preditores para reoperação foram idade ( $n=240$ , média de  $56,0\pm 12,9$  anos, HR 0,98, IC 95%: 0,97-0,99) e tipo da prótese, sendo 2,7% para valvas mecânicas ( $n=26$ ) e 22,2% para biopróteses ( $n=214$ ;  $p=0,001$ ; HR=0,19; IC 95%: 0,13-0,29;  $p< 0,001$ ).

#### **4.4 Limitações do estudo**

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional, sujeito a vieses e confundidores que não podem ser mensurados, realizado em um único centro e com amostra insuficiente para eventos raros.

## **5 CONCLUSÕES**

A escolha da valva ainda permanece uma decisão entre médico e paciente, devendo ser individualizada, considerando riscos de reoperação, uso crônico de anticoagulantes e suas consequências, comorbidades, expectativa de vida, características do paciente e seu estilo de

vida, visando o aumento da expectativa de vida e sua qualidade. Portanto, estudos com longo prazo de seguimento que auxiliem nesta escolha são relevantes.

No achado desta coorte, apesar da incidência de óbito e reoperação haver sido significativamente mais elevada no grupo de pacientes submetidos à troca valvar por substituto biológico, o tipo de prótese não permaneceu um fator preditor independente associado a nenhum dos desfechos clínicos avaliados: óbito, eventos hemorrágicos e reoperação no ajuste pela análise multivariada. Nosso achado de mortalidade foi concordante ao da literatura atual, com sobrevivência para 5, 10, 15 e 20 anos similar para os dois grupos, não favorecendo nenhuma das próteses. Alguns dos resultados encontrados no presente estudo, como os preditores encontrados na análise multivariada, são encontrados na literatura atual e outros necessitam de mais estudos para melhor esclarecimento das associações.

## REFERÊNCIAS

- 1 BONOW, Robert O. et al. ACC/AHA 2006 Practice Guidelines for the Management of Patients With Valvar Heart Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(3): 598-675.
- 2 FUNDAÇÃO IBGE. Informações estatísticas e geocientíficas. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>.
- 3 ENGOREN M, Arslanian-Engoren C, Steckel D, Neihardt J, Fenn-Buderer N, Cost, outcome, and functional status in octogenarians and septuagenarians after cardiac surgery. Cost, outcome, and functional status in octogenarians and septuagenarians after cardiac surgery (Structured abstract). *Chest* 2002;122(4) :1309-1315.
- 4 MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Informática do SUS – DATASUS. Informações de Saúde. Assistência à Saúde. Internações hospitalares. Procedimentos hospitalares por gestor - a partir de 2008. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/qgbr.def>. Acesso em: 30 out. 2010.
- 5 GOMES,WJ. Qualidade das próteses Valvares: Estamos Tratando Bem Nossos Pacientes no Sistema Único de Saúde? *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011;26(3): editorial.
- 6 SHIDU P, et al. Mechanical or Bioprosthetic Valves in the Elderly: a 20-Year Comparison. *Ann Thorac Surg* 2001;71(Suppl 5):S257-60.
- 7 KASSAÏ B, et al. Comparison of Bioprosthesis and Mechanical Valves, a Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *Cradiovasc Surg*. 2000 Oct :8(6):477-83.



- 8 HAMMERMEISTER, Karl E. et al. Comparison of outcome after valve replacement with a bioprosthesis versus a mechanical prosthesis: initial 5 year results of a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10 (4): 719-732.
- 9 RAHIMTOOLA, Shahbudin H. Choice of prosthetic heart valve for adult patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 893-904.
- 10 OAKLEY, Reida El; KLEIN, Peter; BACH, David S. Choice of prosthetic heart valve in today's practice. *Circulation* 2008; 117:253-256.
- 11 HOFFMANN, Grischa; LUTTER, Georg; CREMER, Jochen. Durability of Bioprosthetic Cardiac Valves. *Dtsch Arztebl Int* 2008, 105 (8): 143-148.
- 12 PETERSEIM, David S. et al. Long-term outcome after biologic versus mechanical aortic valve replacement in 841 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 890-897.
- 13 HAMMERMEISTER, Karl E. *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* 1993; 328: 1289-1296.
- 14 HAMMERMEISTER, Karl E. et al. *Outcomes 15 Years After Valve Replacement With a Mechanical Versus a Bioprosthetic Valve: Final Report of the Veterans Affairs Randomized Trial.* *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1152-1158.
- 15 ELM, Erik von et al. *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies.* *J Clin Epidemiol* 2008; 61(4): 344-349.
- 16 AKINS, Cary W. et al. *Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity After Cardiac Valve Interventions.* *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1490-1495.
- 17 OXENHAM, Helen et al. Twenty year comparison of a Björk-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprostheses. *Heart* 2003; 89:715-721.
- 18 NOWICKI et al. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group and the Center for Evaluative Clinical Sciences, Dartmouth Medical School. Multivariable prediction of in-hospital mortality associated with aortic and mitral valve surgery in Northern New England *Ann Thorac Surg.* 2004 Jun;77(6):1966-77.
- 19 RUEL, Marc et al. Very Long-Term Survival Implications of Heart Valve Replacement with Tissue Versus Mechanical Prostheses in Adults<60 Years of Age. *Circulation* 2007; 116 (suppl I): 294-300.
- 20 KHAN,SS et al. Twenty-year Comparison of Tissue and Mechanical Valve Replacement *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Aug;122(2):257-69.

- 21 JAMIESON, WR et al. Performance of Bioprostheses and Mechanical Prostheses Assessed by Composites of Valve-Related Complications to 15 Years After Mitral Valve Replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Jun;129(6):1301-8.
- 22 KIM JB,et al. Long-term Outcomes After Surgery for Rheumatic Mitral Valve Disease: Valve Repair Versus Mechanical Valve Replacement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 May;37(5):1039-46.
- 23 KULIK, Alexander et al. Mechanical Versus Bioprosthetic Valve Replacement in Middle-Aged Patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 485-491.
- 24 YAU, T M. et al. Mitral Valve Repair and Replacement for Rheumatic Disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 53-61.
- 25 JAMIESON WR, et al. Risk Stratification for Cardiac Valve Replacement.National Cardiac surgery Database. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(4): 943-51.
- 26 RUEL, Marc et al. Late Incidence and Determinants of Reoperation in Patients With Prosthetic Heart Valves. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 364-370.
- 27 AZIZ A. et al Factors affecting survival after mitral valve replacement in patients with prosthesis-patient mismatch. *Ann Thorac Surg* 2010; 90(4): 1202-10.
- 28 UMEZU, Kentaro et al. Cardiac Valvar Surgery in Dialysis Patients: Comparison of Surgical Outcome for Mechanical Versus Bioprosthetic Valves. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57: 197-202.
- 29 PARSONNET V, et al. A Method of Uniform Stratification of Risk Evaluating the Results of Surgery in Acquired Adult Heart Disease. *Circulation* 1989;79:3-12 .
- 30 HEIKKINEN, J et al. Predictors of Postoperative Mortality after Mitral valve Repair: Analysis of a Series of 164 Patients. *Scan Cardivasc J* 2005;39 (1-2):71-77
- 31 REMADI, JP et al. Isolated Mitral Valve Replacement With St Jude Medical Prosthesis. Long-Term Results: A Follow-up of 19 Years. *Circulation* 2001; 103: 1542-1545.
- 32 BACH, David S. Choice of Prosthetic Heart Valves: Update for the Next Generation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 44: 1717-1719.
- 33 JAMIENSON WR, et al. Carpentier-Edwards suprannular aortic porcine bioprosthesis : clinical performance over 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 994-1000.
- 34 EDWARDS, Fred H. et al. Prediction of Operative Mortality After Valve Replacement Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 885-892.

35 MATSUYAMA K, et al. Long-term Results of Reoperative Mitral Valve Surgery in Patients with Rheumatic Disease. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1939-43.

36 ALMEIDA, AS et al. Resultados de pacientes Submetidos à Cirurgia de Substituição valvar Aórtica Usando Próteses Mecânicas ou Biológicas. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2011; 26(3): 326-37.

