



Instituto Nacional de Cardiologia
Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde - NATS

Parecer Técnico
Válvulas cardíacas biológicas (aórticas)

Maio 2023

Parecer Técnico Científico (PTC) é um documento que responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde. Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

Os técnicos responsáveis pela elaboração do parecer técnico científico declaram a ausência de potenciais conflitos de interesse relativos ao conteúdo do presente documento.

Demanda: Trata-se de determinação de Juíza de Direito do estado da Paraíba que, por meio de pedido de prova técnica simplificada, pede informações quanto à similaridade e possibilidade de uso das próteses de válvulas nacionais para substituição de válvula cardíaca. Solicita ainda informação se existe alguma contraindicação à utilização do material nacional em casos semelhantes ao do autor.

Indivíduo de 80 anos, em 2013, portador de estenose aórtica grave, que precisou de intervenção cirúrgica cardíaca para uma troca de válvula aórtica e teve a válvula solicitada por seu médico, a prótese biológica valvar aórtica, importada da marca Magna (Carpentier-Edwards® Periomount Magna Ease), recusada pelo plano de saúde.

O médico justificou o pedido em razão de uma suposta maior durabilidade face ao material nacional. A operadora do plano de saúde justificou a negativa alegando que o contrato firmado vedaria o fornecimento de material importado quando houvesse similar nacional.

Portanto, o objetivo desse parecer foi responder ao pedido de prova técnica simplificada, apresentando o que há de evidências científicas que possam demonstrar se as próteses biológicas de valva aórtica nacionais possuem alguma contraindicação de uso para a substituição de válvula aórtica nativa em pacientes portadores de estenose aórtica grave.

1. CONTEXTO

A estenose aórtica é uma condição cardíaca que ocorre em aproximadamente 3% dos indivíduos com mais de 75 anos de idade, resultando em morbidade e mortalidade significativas (1). A etiologia de maior impacto é a degenerativa, que ocorre nos idosos. Entretanto, em países em desenvolvimento, predomina a etiologia reumática ou bicúspide, comuns em pacientes jovens.

A saída do fluxo sanguíneo do ventrículo esquerdo para a artéria aorta é reduzida devido ao seu estreitamento, levando a um bombeamento ineficiente de sangue para o restante do corpo (2). A expectativa de vida de pacientes com estenose aórtica, que evoluem com insuficiência cardíaca e distúrbios do ritmo é estimada em menos de dois anos (3).

As intervenções cirúrgicas valvares são consideradas o tratamento padrão e devem ser realizadas principalmente em pacientes com valvopatia grave, que apresentem sintomas com ou sem resposta hemodinâmica, e que não tenham contraindicação ao procedimento.

A escolha da válvula protética (mecânica ou biológica) deve ser compartilhada com o paciente, pois deve levar em conta a durabilidade (necessidade de reintervenção), possibilidade de sangramento (uso de anticoagulante) e de tromboembolismo.

2. TECNOLOGIA EM ANÁLISE

Bioprótese de valva aórtica

As próteses biológicas avaliadas neste parecer são para substituição de válvula aórtica em casos de estenose ou insuficiência aórtica. Tanto as próteses fabricadas no Brasil quanto as importadas tem características similares de confecção. O tecido das válvulas é obtido por meio de um heteroenxerto (xenoenxerto), quando o pericárdio é colhido de animais, ou de um homoenxerto (aloenxerto), quando colhido de células humanas. Este pode ainda receber tratamento anticalcificante (4,5).

As biopróteses são divididas entre as que possuem ou não *stent* (estrutura utilizada para ancoragem da válvula durante sua inserção), e as que não requerem suturas. O *stent* é a estrutura de suporte feita de metal ou polímeros, que fornece suporte e estabilidade à prótese, que oferece boa durabilidade e desempenho funcional, além de auxiliar no implante e fixação adequados da válvula, durante a cirurgia (6).

As próteses sem *stent* são compostas apenas pelo material biológico tratado e moldado para imitar a forma e a função da válvula aórtica natural. Nesse caso possuem um desenho diferenciado, com perfil mais baixo e maior flexibilidade, o que pode resultar em melhor hemodinâmica (7).

Diversos são os fabricantes de biopróteses valvares disponíveis no mercado internacional, como Medtronic®, Edwards®, Sorin® e Abbott®. As fabricantes brasileiras mais conhecidos no mercado são a Braile®, Cardioprótese® e Labcor®.

As próteses biológicas possuem uma durabilidade variável, que dependem tanto do tipo de prótese quanto da faixa etária do paciente. Uma meta-análise recente identificou que a idade, a área de superfície corporal, doença renal, tabagismo e incompatibilidade paciente-prótese eram fatores de risco para degeneração estrutural da válvula aórtica (8).

A disfunção valvar da prótese biológica é um processo clinicamente significativo, tópico importante, considerando a taxa crescente de implantação de biopróteses e a melhora da sobrevida do paciente a longo prazo (9). A disfunção de uma válvula bioprotética (BVD) ou sua falha, podem ter causas estruturais ou não estruturais, o que torna sua durabilidade limitada devido à sua deterioração ao longo do tempo (10).

No entanto, muitos pacientes com BVD grave não seguem para reintervenção valvular por recusa ou por serem de alto risco. Dentre as disfunções não estruturais, tem-se a incompatibilidade prótese-paciente (IPP) (10). O Quadro 1 apresenta as definições padronizadas de disfunção de válvula protética biológica.

Quadro 1. Definições padronizadas de disfunção e falha de válvula bioprotética

Categorias de BVD

1. BVD estrutural

Alterações permanentes intrínsecas nos folhetos da válvula protética ou stent, incluindo desgaste e rasgo do folheto, rompimento, folheto instável, fibrose e/ou calcificação do folheto, fratura ou deformação do stent.

Subclínica: Achados de imagem de alterações permanentes nos folhetos ou stent com alterações hemodinâmicas ausentes ou leves E sem sintomas/sequelas.

Clinicamente significativo: 1) Estágio 2 ou 3 BVD com critérios clinicamente expressivos (sintomas de início recente ou agravamento, dilatação/hipertrofia/disfunção ou hipertensão pulmonar); 2) na ausência de sintomas ou sequelas, tanto a deterioração hemodinâmica da válvula Estágio 2 ou 3 quanto exames de imagem confirmatórios de anormalidades morfológicas do folheto/stent e/ou avaliação hemodinâmica invasiva confirmatória da disfunção hemodinâmica da válvula.

2. BVD não estrutural

Qualquer anormalidade, não intrínseca à válvula protética, resultando em disfunção valvar. Os exemplos incluem regurgitação intraprotética ou paraprotética residual; pannus, tecido ou sutura; posicionamento ou dimensionamento inadequado; incompatibilidade prótese-paciente; e embolização da válvula.

3. Trombose valvular

Trombose subclínica do folheto: achados de imagem de espessamento hipoatenuado (TC) ou hipoecogênico (ecocardiografia) do folheto e/ou movimento reduzido do folheto com alterações hemodinâmicas ausentes ou leves E sem sintomas/sequelas.

Trombose valvar clinicamente significativa: 1) sintomas ou sequelas clínicas de evento tromboembólico com achados de imagem de espessamento dos folhetos e/ou redução do movimento dos folhetos; 2) na ausência de sintomas e sequelas clínicas, tanto deterioração valvular hemodinâmico estágio 2 ou 3 quanto exames de imagem confirmatórios (espessamento do folheto e/ou redução do movimento do folheto).

4. Endocardite valvular

Preenchimento de pelo menos 1 dos seguintes critérios: 1) preenchimento dos critérios de endocardite de Duke; 2) evidência de abscesso, pus ou vegetação confirmada como secundária à infecção por estudos histológicos ou microbiológicos durante a reoperação; 3) evidência de abscesso, pus ou vegetação confirmada na autópsia.

Critérios de BVF

Critério 1: Qualquer disfunção valvar bioprotética significativa com critérios clinicamente expressivos (sintomas de início ou agravamento, VE e/ou VD dilatação/hipertrofia/disfunção ou hipertensão pulmonar) OU Deterioração da válvula hemodinâmica em estágio 3 relacionada a alterações permanentes na válvula protética com imagem confirmatória de anormalidades morfológicas do folheto/stent e/ou avaliação invasiva confirmatória de disfunção hemodinâmica da válvula.

Critério 2: Reintervenção valvular ou indicação hemodinâmica/sintomática para intervenção valvular.

Critério 3: Morte relacionada à válvula.

Fonte: adaptado de Pibarot et al., 2022. *BVD - disfunção valvar bioprotética; FBV - falência valvar bioprotética; TC - tomografia computadorizada

3. SELEÇÃO DE EVIDÊNCIAS

3.1 Busca e seleção na literatura

Para a elaboração desse parecer foram identificadas, avaliadas e sumarizadas as melhores evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e segurança de próteses biológicas valvares aórticas, de fabricação nacional e importadas para substituição cirúrgica em pacientes idosos com estenose aórtica grave.

Para tal, buscas sistematizadas na literatura foram realizadas. A pergunta de pesquisa, com base no acrônimo PICO (Quadro 2) contribuiu para a elaboração da estratégia de busca utilizada para identificação dos estudos nas bases de dados.

Quadro 2. Pergunta estruturada de pesquisa (PICOT)

População	Pacientes idosos com estenose aórtica grave
Intervenção	Próteses biológicas de válvulas aórticas nacionais
Comparação	Próteses biológicas de válvulas aórticas internacionais
Desfechos	Reintervenção ou troca da prótese aórtica (nova cirurgia) e eventos adversos
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem metanálises e ensaios clínicos randomizados.

Pergunta: “As próteses biológicas de válvulas aórticas nacionais utilizadas em pacientes idosos com estenose aórtica grave, requerem maior número de reintervenções por falha, quando comparadas às próteses biológicas aórticas internacionais?”

A estratégia de busca foi adaptada para as bases de dados eletrônicas MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Scielo e LILACS e buscou revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, e ensaios clínicos randomizados (ECR) que comparassem a efetividade das próteses biológicas valvares, sem restrição de data ou idioma. As estratégias de busca estão apresentadas no Quadro 3.

Quadro 3. Estratégia de busca bibliográfica

Base	Estratégia de Busca	Registros recuperados
Medline	("Aortic Valve Insufficiency"[MeSH Terms] OR "Aortic Valve Stenosis"[MeSH Terms] OR "Mitral Valve Insufficiency"[MeSH Terms] OR "Mitral Valve Stenosis"[MeSH Terms]) AND (("Heart Valve Prosthesis Implantation"[MeSH Terms] OR "Heart Valve Prosthesis"[MeSH Terms] OR "bioprosthesis"[MeSH Terms])) Filters: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review, in the last 10 years	994
EMBASE	('aortic regurgitation'/exp OR 'aortic valve stenosis'/exp OR 'mitral valve regurgitation'/exp OR 'mitral valve stenosis'/exp) AND ('heart valve replacement'/exp OR 'heart valve prosthesis'/exp OR 'heart valve bioprosthesis'/exp) AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'systematic review (topic)'/exp)	339
LILACS (IBECs, LILACS, Sec. Est. Saúde SP, WPRIM, BRISA, BDEF)	(estenose de valva aórtica OR insuficiência de valva aórtica) AND (bioprótese OR Implante de Prótese de Valva Cardíaca OR implante de valva aórtica) Filtros: ensaio clínico controlado; revisão sistemática; últimos 10 anos	14
COCHRANE (CENTRAL)	#1 MeSH descriptor: [Aortic Valve Stenosis] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Aortic Valve Insufficiency] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Heart Valve Prosthesis Implantation] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Aortic Valve Stenosis] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Mitral Valve Stenosis] explode all trees #6 "biological valve" #7 MeSH descriptor: [Bioprosthesis] explode all trees #8 #1 OR #2 OR #4 OR #5 #9 #3 OR #6 OR #7 #10 #9 AND #8	663
SCIELO	(estenose de valva mitral OR estenose de valva aórtica OR insuficiência de valva mitral OR insuficiência de valva aórtica) AND (bioprótese OR Implante de Prótese de Valva Cardíaca)	31
Total de artigos		2010

Crítérios de inclusão: estudo clínico de próteses biológicas de válvulas aórticas, independentemente do material de confecção, e com retroca valvar como desfecho selecionado.

Crítérios de exclusão: próteses mecânicas ou biológica em posição diferente da aórtica, comparações com próteses valvares de inserção transcater, estudos avaliando próteses valvares biológicas de inserção sem suturas.

Na seleção das evidências, 2.010 estudos foram recuperados e após exclusão por duplicatas, restaram 1.528 referências para avaliação por título e resumo. Foram selecionados 61 estudos para leitura completa, sendo 12 revisões sistemáticas e 49 ensaios clínicos. Na análise dos textos, observou-se que nenhum deles avaliava as próteses biológicas de fabricação nacional. Considerando ainda a natureza deste

parecer, uma prova técnica simplificada, optou-se por considerar apenas as revisões sistemáticas que apresentassem dados do desfecho selecionado. Apenas duas revisões sistemáticas foram selecionadas.

Devido a ausência de estudos com próteses de fabricação nacionais, foi realizada outra busca, apenas com os nomes das fabricantes de próteses nacionais e o termo descritor para estenose aórtica, sem filtro de tipos de estudo, adaptado à cada base de dados. Foram encontradas 72 referências no Medline, quatro no LILACS e 3 no Scielo. Dentre essas 79, 13 foram consideradas para leitura completa do texto. Não havia nenhum ECR. Por fim, cinco estudos observacionais que avaliavam alguma das próteses biológicas das marcas Braile®, Cardioprótese® e Labcor® foram incluídos. A estratégia de busca utilizada é apresentada no Quadro 4.

Quadro 4. Estratégia de busca bibliográfica

Base	Estratégia de Busca	Registros recuperados
Medline	("Heart Valve Prosthesis Implantation"[MeSH Terms] OR "Heart Valve Prosthesis"[MeSH Terms] OR "bioprosthesis"[MeSH Terms]) AND ("labcor"[All Fields] OR "cardioprotese"[All Fields] OR "braile"[All Fields])	72
EMBASE	('heart valve replacement'/exp OR 'heart valve prosthesis'/exp OR 'heart valve bioprosthesis'/exp) AND ('labcor'/exp OR 'cardioprotese'/exp OR 'braile'/exp)	0
LILACS (IBECS, LILACS, Sec. Est. Saúde SP, WPRIM, BRISA, BDEF)	(bioprótese OR Implante de Prótese de Valva Cardíaca OR implante de valva aórtica) AND ((labcor OR cardioprotese OR braile))	4
COCHRANE (CENTRAL)	#1 "biological valve" #2 MeSH descriptor: [Bioprosthesis] explode all trees #3 "labcor" #4 "cardioprotese" #5 "braile" #6 #3 OR #4 OR #5 #7 #1 AND #2 #8 #6 AND #7	0
SCIELO	(bioprótese OR Implante de Prótese de Valva Cardíaca) AND (labcor OR cardioprotese OR braile)	3
Total de artigos		79

O fluxograma PRISMA de seleção de evidências é apresentado na Figura 1, a seguir.

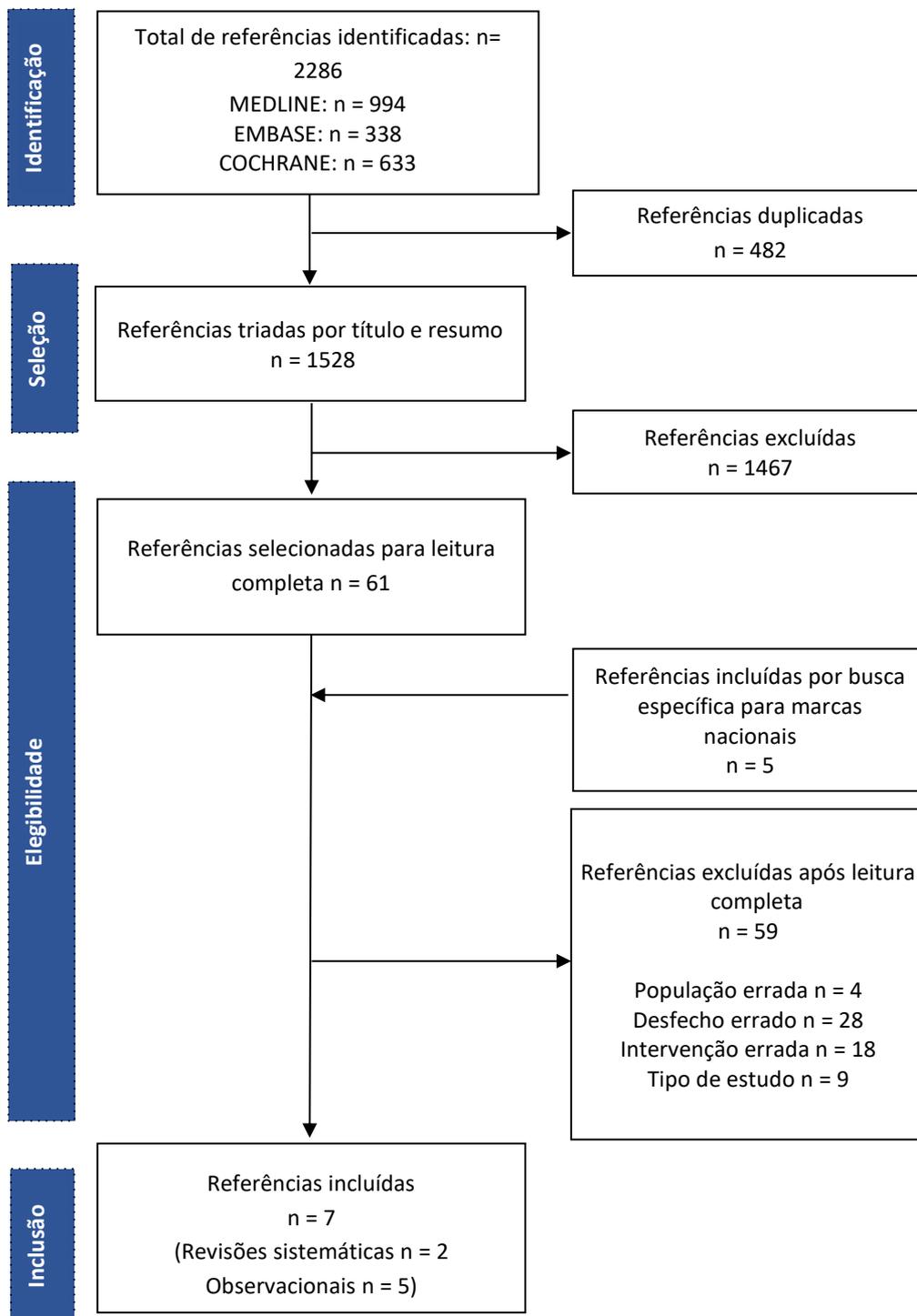


Figura 1. Fluxograma de seleção das evidências.

4. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS

4.1. Descrição dos estudos incluídos

4.1.1. Revisões Sistemáticas

Magliano et al., 2015

Uma revisão sistemática com metanálise foi realizada com o intuito de avaliar os desfechos clínicos após substituição valvar utilizando a prótese Carpentier-Edwards® de pericárdio bovino (CEP) com outras próteses valvulares (11). A revisão teve como critério de inclusão a avaliação de outras revisões sistemáticas, ECRs e coortes que analisassem próteses CEP de segunda ou terceira geração, em adultos e com seguimento mínimo de cinco anos.

No total, 28 estudos foram incluídos, agrupados de acordo com o comparador ou como estudos observacionais de braço único. Na análise comparativa com as próteses biológicas (pericárdio suíno) para válvulas aórticas no desfecho de taxa de reoperação, os dados foram obtidos de dois estudos. Um terceiro também avaliava essa comparação, mas teve tempo de seguimento médio de apenas 3,9 anos (IC 95%, 3,7-4,1). Não foram encontradas diferenças significativas entre as próteses biológicas e a CEP para a taxa reoperação (odds ratio 0,48; IC 95% 0,14-1,63; I²= 28%), nem para outros desfechos analisados (mortalidade geral e operatória). Nenhum dos três estudos incluídos foi randomizado e a análise da qualidade de evidência com a ferramenta GRADE evidenciou muito baixa qualidade no conjunto das evidências.

Yokoyama et al., 2021

Yokoyama et al. (2021) (12) realizaram uma revisão sistemática com metanálise para comparar os desfechos em pacientes que sofreram substituição das válvulas aórticas por próteses biológicas da Trifecta (Abbott®) versus próteses biológicas de modelo Perimount (como é o caso da CEP). Os critérios de inclusão envolviam estudos do tipo ECR ou observacionais com desfechos de taxa de reintervenção ou mortalidade por todas as causas em um tempo de seguimento mínimo de seis meses.

Seis artigos foram incluídos na revisão e na metanálise envolvendo 11.135 pacientes (4923 - Trifecta e 6203 - CEP), com média de idade entre 65 a 74 anos. Os períodos médios de acompanhamento foram de 2,6 a 4,5 anos e 80,4% das próteses Perimount eram CEP. As análises agrupadas demonstraram que as taxas de reintervenção foram significativamente maiores nas válvulas Trifecta comparadas com as Perimount (Hazard Ratio (HR) 3,16 (IC 95%, 1,83 a 5,46; $p < 0,0001$; $I^2 = 40\%$). As taxas de reintervenção devido a degeneração estrutural valvar foram também significativamente maiores no grupo das válvulas Trifecta (HR 4,05 (IC 95%, 1,41 a 11,65; $p < 0,01$; $I^2 = 46\%$). Mesmo em uma análise de sensibilidade, com remoção de dois estudos com HRs não ajustados, a taxa de reintervenção continuou significativamente maior no grupo Trifecta do que no Perimount (HR 3,87 (IC 95%, 1,86 a 8,08; $p = 0,0003$; $I^2 = 60\%$). Não houve evidência de viés de publicação para as taxas de reintervenção.

4.1.2 Estudos observacionais de próteses nacionais

Farias et al., 2012

O estudo de Farias et al. (2012) (13), realizado em duas instituições de Curitiba, relata os resultados clínicos e ecocardiográficos da troca valvar aórtica pela prótese aórtica biológica, da marca Cardioprótese® modelo Premium. O estudo foi uma coorte com 121 pacientes, avaliados periodicamente por meio de exames clínicos e ecocardiográficos, com seguimento de até quatro anos.

A média de idade dos pacientes foi de 68 ± 9 anos, 61% do sexo masculino e a maioria (66%) de pacientes com estenose aórtica. O acompanhamento clínico ocorreu em apenas 101 pacientes (87%), com seguimento médio de 21 meses, resultando em 217 pacientes/ano na análise. Segundo a classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA), 11% estavam em classe funcional I, 36% em classe II, 43% em classe III e 10% em classe IV. Houve oito casos (6%) com necessidade de reintervenção cirúrgica, sendo dois deles por endocardite bacteriana na válvula implantada. Ambos os casos ocorreram com dois meses de seguimento no estudo.

Azeredo et al., 2014

A prótese biológica valvar aórtica da Braile® Biomédica é uma prótese de pericárdio bovino que teve sua efetividade avaliada, em um estudo observacional retrospectivo, com base nos desfechos de sobrevida do paciente e necessidade de reintervenção cirúrgica. O estudo foi constituído por uma única coorte histórica com 196 pacientes submetidos à troca valvar aórtica, entre 2006 e 2010, no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (14).

Os pacientes apresentaram média de idade de $59,41 \pm 16,41$ anos, sendo 67,3% do sexo masculino. A principal etiologia da substituição cirúrgica da válvula aórtica na linha de base foi degenerativa em 104 casos (53,1%), seguida de disfunção estrutural da bioprótese em 42 casos (21,4%). Em relação à classificação funcional NYHA, quatro (2,0%) estavam em classe funcional I, 48 (24,5%) em classe funcional II, 118 (60,2%) em classe funcional III e 26 (13,3%) em classe funcional IV.

Os pacientes foram acompanhados por $40,29 \pm 17,05$ meses em média, mas em 11,2% não houve dados de seguimento. As taxas linearizadas de óbito e reoperação foram de 1,065% e 0,68% pacientes/ano, respectivamente. Já a curva livre de reoperação foi de $91,38 \pm 2,79\%$, em 88 meses.

Zayat et al., 2017

Um estudo alemão unicêntrico, de braço único, avaliou a eficácia e desempenho hemodinâmico precoce da prótese biológica valvular aórtica Dokimos Plus, da Labcor® (15). Os parâmetros hemodinâmicos pré e pós-operatórios de 137 pacientes com estenose e/ou regurgitação aórtica, submetidos à cirurgia de troca de válvula aórtica (idade média de 74 anos, 59% de homens), foram coletados retrospectivamente do banco de dados hospitalar. Em relação a classificação NYHA, os pacientes estavam divididos em três classe I, 83 classe II; 48 classe III e 3 classe IV. A média do EuroSCORE II foi de $5,89 \pm 4,58\%$ (intervalo, 1,4–21,5%) e o risco médio de mortalidade da Sociedade de Cirurgiões Torácicos (STS) foi de $3,36 \pm 2,19\%$.

Os pacientes receberam válvulas de 21 mm (n=26), 23 mm (n=82), 25 mm (n=18) e 27 mm (n=11), sendo que todos os pacientes sobreviveram à cirurgia. A taxa de mortalidade pós-operatória foi de 5,1% (n=7), cinco deles nos 30 dias pós-cirúrgicos. Contudo, nenhum dos casos foi associado à insuficiência valvular. Houve dois casos de

reintervenção cirúrgica: um em paciente que apresentou vazamento paravalvar grave e outro uma regurgitação central.

Schlömicher et al., 2017

Outro estudo alemão foi realizado, com acompanhamento anual de pacientes na análise de resultados de curto e médio prazo, relacionados ao desempenho clínico e hemodinâmico da válvula biológica aórtica Labcor® TLBP Supra, bem como as taxas de complicações (16). Foram incluídos pacientes diagnosticados com doença valvular aórtica que precisassem da cirurgia de troca valvar isolada eletiva, bem como aqueles com necessidade adicional de cirurgia de revascularização.

Um total de 331 pacientes (idade média de $75,8 \pm 7,2$ anos; EuroSCORE logístico médio de $9,5 \pm 1,7\%$) foram submetidos à cirurgia de troca de válvula aórtica. No total, 261 pacientes (79%) estavam em classe NYHA III ou IV. O tempo cumulativo de acompanhamento foi de 2.203 pacientes-ano, com uma mediana de acompanhamento de 6,7 anos e taxa geral de acompanhamento de 99%.

Dezoito pacientes foram submetidos à reoperação (taxa linearizada de 0,9%/pacientes-ano). Oito pacientes foram reoperados por deteriorização da válvula, com três submetidos a procedimento transcater. A endocardite foi a causa da reoperação em cinco pacientes e o extravazamento valvar em cinco. As taxas atuariais livres de eventos para reoperação foram $96,1 \pm 0,9\%$ e $93,0 \pm 1,4\%$.

Iskandarani et al., 2022

O estudo avaliou o desempenho e a incidência de deterioração da bioprótese valvular aórtica Labcor® Dokimos, por meio de uma revisão retrospectiva de prontuários de 116 pacientes submetidos à substituição cirúrgica da válvula aórtica, em um centro médico no Líbano (17). Os pacientes foram divididos em grupos com e sem deterioração estrutural valvular (DEV) e tiveram dados hemodinâmicos avaliados no pós-operatório.

Foram incluídos 85 pacientes na análise, após perda no acompanhamento de 21 pacientes que residiam fora do país e dez que evoluíram à óbito no intra ou pós-operatório, ao longo do primeiro ano pós cirurgia. Não houve diferença estatística nas características de base entre os grupos, com idade média de 73,8 e 71,9 anos nos grupos

sem DEV e DEV, respectivamente. Ambos os grupos eram predominantemente masculinos e com estenose aórtica (EA) grave como principal doença valvular. Dos 85 pacientes, 32 (38%) desenvolveram DEV, sendo 22 (26%) com DEV grave, 15 (18%) dos quais foram reintervencionados (nove por nova cirurgia e seis por cateter). A etiologia mais comum de DEV foi regurgitação aórtica central grave, detectada em 91% dos pacientes com DEV grave. O tempo médio desde a operação até a DEV grave foi de 4,7 anos, (1,5 a 7,9 anos).

Quadro 2. Descrição dos estudos observacionais de próteses nacionais incluídos no parecer técnico

Autor/ano	População (Média idade/DP)	Marca/modelo bioprótese	Classe funcional (NYHA)	Troca bioprótese (motivo)	Seguimento (meses)	Sobrevida Global	Mortalidade	Observações
Farias et al., 2012	121 pac troca valvula aórtica Idade média = 68 anos ± 9, 61% do sexo masculino	Cardioprótese modelo Premium	classe funcional I, (11%) classe II (36%), classe III (43%) e classe IV.(10%)	8 casos (2 por endocardite)	101 pacientes com média de 21 meses ao longo de 48 meses	90/101(89% (95% CI: 81.9–93.3%) em 36 meses.	Hospitalar - 10/121 (8%)	Avaliação clínica e ecocardiográfica
Azeredo et al., 2014	196 pacientes troca valvula aortica - coorte histórica Idade média = 59,4 ± 16,4 anos; 67,3% sexo masculino	Braile Biomédica	classe funcional I 04 (2%); classe funcional II 48 (24,5%); classe funcional III 118 (60,2%); classe funcional IV 26 (13,3%).	Disfunção prótese 0,075/ano Endocardite 0,91%/ano * Análise Linear	40,29 ± 17,05 meses em média, 22 (11,2%) sem seguimento 88 meses de seguimento	90,59 ± 2,56% (curva Kaplan Meier)	Hospitalar 16/196 (8,16%) Seguimento – 12 associado a protese e 11 não associadas a protese Trocas aórticas isoladas 12/163 (7,36%)	Análise retrospectiva
Zayat et al., 2017	137 pacientes troca valvula aórtica - idade média = 74 anos, 59% sexo masculino	Labcor® - Dokimos Plus	NYHA I 0,02%, NYHA II 60,5% NYHA III 35% e NYHA IV 0,02%	Vazamento paravalvar grave (1) e regurgitação central (1)	ND	ND	Hospitalar 5,1%	Análise retrospectiva Ecocardiográfica das cirurgias entre 2014 e 2015
Schlömicher et al., 2017	331 pacientes com troca valvula aórtica idade média de 75,8 ± 7,2 anos	Labcor® - TLBP Supra	NYHA III ou IV 261 (79%)	DEV – 8 (2,42%) Endocardite – 5 (1,5%) Vazamento paravalvar – 5 (1,5%)	Tempo mediano – 79 meses e 99% acompanhados	sobrevida atuarial global em 96 meses foi de 60,4 ± 5,6%	Hospitalar – 16/331 (4,8%)	Taxa linear reoperação 0,9%/pac-ano
Iskandarani et al., 2022	95 pacientes com troca valvula aórtica – idade média de 73,8 e 71,9 anos nos grupos sem DEV e com DEV	Labcor® - Dokimos	ND	DEV –15(18%)	Tempo de acompanhamento - 17 a 93 meses	Tempo médio até a DEV grave foi de 4,7 anos, (1,5 a 7,9 anos	Hospitalar – 10/95 (10,5%)	Análise retrospectiva Ecocardiográfica das cirurgias entre 2010 e 2018

*DEV - deterioração estrutural valvular

4.2 Análise dos resultados dos estudos

A revisão da literatura evidenciou uma carência de dados comparativos entre próteses biológicas nacionais e internacionais.

Em relação às próteses biológicas importadas, duas revisões sistemáticas com metanálises foram incluídas. Em ambas, a válvula CEP, que foi a solicitada pelo médico na análise do caso em questão, foi considerada na comparação. Em um estudo, um dos grupos composto só por ela (11), e em outro, compondo 80,4% das próteses analisadas no grupo da Perimount (12).

O tempo de seguimento nos estudos foi considerado como importante, já que a troca da prótese está ligada à sua durabilidade. Acredita-se que atualmente, com as próteses biológicas mais modernas, esse período de durabilidade seria entre 10 e 20 anos (18). Magliano et al. (2015) (11) descreveram que o tempo mínimo de cinco anos de seguimento foi escolhido para a revisão sistemática de modo arbitrário, mas que não puderam selecionar um período maior devido à escassez de estudos. Na revisão, o tempo de seguimento foi o parâmetro responsável pela maior parte da heterogeneidade apresentada nos estudos. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois tipos de próteses para o desfecho de taxa reoperação. Esses dados foram baseados em dois estudos observacionais. Diferentemente desses resultados, Yokoyama et al. (2015) (12), mostraram diferença significativa na taxa de reintervenção com dados mais favoráveis as próteses do tipo Perimount, também baseados em estudos observacionais. Há que se considerar para ambos os resultados, que esse tipo de estudo está mais sujeito a viés de seleção e confundimento, reduzindo a confiança na qualidade no conjunto de evidências.

Para a avaliação das próteses biológicas nacionais, não foram encontradas revisões sistemáticas nem ensaios clínicos randomizados. As evidências disponíveis provieram de estudos observacionais, ou com braço único ou sem randomização nos comparadores, e com tempo de seguimento de menos de dez anos para análise de necessidade de retroca valvar a longo prazo.

Em geral, os estudos avaliaram a longevidade das próteses biológicas com base em uma multiplicidade de desfechos; como os hemodinâmicos, durabilidade da prótese, regurgitação, mortalidade, entre outros. Na presente análise optou-se pelo desfecho de

reintervenção cirúrgica (reoperação) para substituição da bioprótese implantada, por qualquer motivo e independente do prazo, por ser um desfecho objetivo, duro, que demonstra o sucesso clínico da prótese.

A mortalidade intra ou pós-operatória não foi considerada, por depender de características basais da população, capacidade do centro cirúrgico, dentre outros fatores independentes do tipo de prótese implantada. A performance hemodinâmica das próteses não foi considerada, embora presentes em quase todos os estudos, pois parâmetros como velocidade de fluxo da via de saída, gradiente de pressão, área efetiva do orifício indexado, entre outros, são desfechos substitutos para a disfunção de prótese, que foi avaliada pela necessidade de retroca valvar.

Há de se considerar que as evidências são limitadas pela natureza observacional, a não randomização, o curto tempo de seguimento para observar a disfunção da prótese, o baixo tamanho amostral e número de centros (normalmente único), que reduzem o impacto, a validade externa dos estudos e ainda aumentam o risco de vieses de seleção e de atrito.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em resposta à primeira pergunta feita pela Juíza de Direito, se a prótese valvar nacional atenderia ao propósito requerido, que seria a substituição da válvula cardíaca, a resposta é positiva pois as próteses biológicas nacionais apresentam resultado de desfecho clínico dentro de parâmetros compatíveis com as internacionais.

Em relação à segunda pergunta, se existe alguma contraindicação à utilização do material nacional em casos semelhantes ao do autor (estenose valvar aórtica), a resposta seria conservadora, uma vez que, com base na literatura consultada, não foram identificadas evidências que demonstrassem diferenças no material utilizado para a confecção das próteses, demandando alguma contraindicação de uso para a prótese nacional frente às internacionais.

Baseado nas informações obtidas, não há como comprovar superioridade clínica de próteses internacionais (ou CEP) frente a outros modelos de próteses biológicas.

7. REFERÊNCIAS

1. Heen AF, Lytvyn L, Shapiro M, Guyatt GH, Siemieniuk RAC, Zhang Y, et al. Patient values and preferences on valve replacement for aortic stenosis: a systematic review. *Heart*. 2021 Aug;107(16):1289–95.
2. Armstrong GP. Estenose aórtica [Internet]. MANUAL MSD Versão para Profissionais de Saúde. 2023 [cited 2023 May 25]. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-cardiovasculares/valvopatias/estenose-a%C3%B3rtica>
3. Lopes MACQ, Nascimento BR, Oliveira GMM de. Tratamento da Estenose Aórtica do Idoso no Brasil: Até Quando Podemos Esperar? *Arq Bras Cardiol*. 2020;
4. Edwards. Informações ao paciente [Internet]. 2023 [cited 2023 May 25]. Available from: <https://www.edwards.com/br/patients/patient-information>
5. Kostyunin AE, Yuzhalin AE, Rezvova MA, Ovcharenko EA, Glushkova T V., Kutikhin AG. Degeneration of Bioprosthetic Heart Valves: Update 2020. *J Am Heart Assoc*. 2020 Oct 6;9(19).
6. Dunning J, Graham RJ, Thambyrajah J, Stewart MJ, Kendall SWH, Hunter S. Stentless vs. stented aortic valve bioprostheses: a prospective randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2007 May 4;28(19):2369–74.
7. Wollersheim LW, Li WW, Kaya A, Bouma BJ, Driessen AH, van Boven WJ, et al. Stentless vs Stented Aortic Valve Bioprostheses in the Small Aortic Root. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;28(2):390–7.
8. Ochi A, Cheng K, Zhao B, Hardikar AA, Negishi K. Patient Risk Factors for Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circ*. 2020 May;29(5):668–78.
9. Velho TR, Pereira RM, Fernandes F, Guerra NC, Ferreira R, Nobre Â. Bioprosthetic Aortic Valve Degeneration: a Review from a Basic Science Perspective. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2022;37(2).
10. Pibarot P, Herrmann HC, Wu C, Hahn RT, Otto CM, Abbas AE, et al. Standardized Definitions for Bioprosthetic Valve Dysfunction Following Aortic or Mitral Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Aug;80(5):545–61.
11. Magliano CAS, Saraiva RM, Azevedo VMP, Innocenzi AM, Tura BR, Santos M. EFFICACY of CARPENTIER-EDWARDS PERICARDIAL PROSTHESES: A SYSTEMATIC REVIEW and META-ANALYSIS. *Int J Technol Assess Health Care*. 2015 Jul 14;31(1–2):19–26.
12. Yokoyama Y, Kuno T, Takagi H, Fukuhara S. Trifecta versus perimount bioprosthesis for surgical aortic valve replacement; systematic review and meta-analysis. *J Card Surg*. 2021 Nov 9;36(11):4335–42.
13. Farias FR, da Costa FDA, Balbi Filho EM, Fornazari D d. F, Collatusso C, Ferreira AD d. A, et al. Aortic valve replacement with the Cardioproteze Premium bovine pericardium bioprosthesis: four-year clinical results. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Aug 1;15(2):229–34.
14. Azeredo LG, Veronese ET, Santiago JAD, Brandão CM de A, Pomerantzeff PMA, Jatene FB. Late outcome analysis of the Braile Biomédica® pericardial valve in the aortic position. *Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular*. 2014;

15. Zayat R, Arias-Pinilla J, Aljalloud A, Musetti G, Goetzenich A, Autschbach R, et al. Performance of the Labcor Dokimos Plus pericardial aortic prosthesis: a single-centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 Dec 26;ivw401.
16. Schlömicher M, Taghiyev Z, Al-Jabery Y, Lukas Haldenwang P, Markthaler L, Moustafine V, et al. Aortic Valve Replacement with the Labcor TLPB Supra™ Porcine Bioprosthesis: Intermediate Clinical and Echocardiographic Outcomes. *J Heart Valve Dis*. 2017 Jan;26(1):90–7.
17. Iskandarani D, Chaabo O, Gharzeddine W, Sfeir P, Obeid M, Ghazzal Z, et al. Structural valve deterioration of the Labcor Dokimos aortic prosthesis: a single-centre experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022 Jun 1;34(6):966–73.
18. Johnston DR, Soltesz EG, Vakil N, Rajeswaran J, Roselli EE, Sabik JF, et al. Long-Term Durability of Bioprosthetic Aortic Valves: Implications From 12,569 Implants. *Ann Thorac Surg*. 2015 Apr;99(4):1239–47.