

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

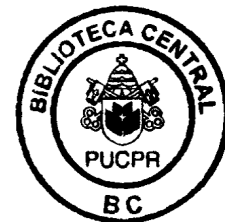


FÁBIO ROCHA FARIAS

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E ECOCARDIOGRÁFICA DE PRÓTESE BIOLÓGICA
EM POSIÇÃO AÓRTICA**

CURITIBA

2012



FÁBIO ROCHA FARIAS

**AVALIAÇÃO CLÍNICA E ECOCARDIOGRÁFICA DE PRÓTESE BIOLÓGICA
EM POSIÇÃO AÓRTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Diniz Affonso da Costa

CURITIBA

2012

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central

F224a Farias, Fábio Rocha
2012 Avaliação clínica e ecocardiográfica de prótese biológica em posição aórtica
/ Fábio Rocha Farias ; orientador, Francisco Diniz Affonso da Costa. – 2012.
38 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
Curitiba, 2012.

Bibliografia: f. 32-37

1. Cirurgia cardíaca. 2. Clínica médica - Avaliação. 3. Prótese das valvas
cardíacas. 4. Pericárdio. I. Costa, Francisco Diniz Affonso da.
II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação
em Ciências da Saúde. III. Título.

CDD 20. ed. – 617.412



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE DISSERTAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE MESTRADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.

Ao primeiro dia do mês de junho de 2012, realizou-se a sessão pública de defesa de dissertação "AVALIAÇÃO CLÍNICA E ECOCARDIOGRÁFICA DE PRÓTESE BIOLÓGICA EM POSIÇÃO AÓRTICA" apresentada por FÁBIO ROCHA FARIAS para obtenção do título de mestre; Área de Concentração: Medicina e áreas afins.

A Banca Examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof. Dr. Francisco Diniz Affonso da Costa PUCPR - Presidente	
Prof. Dr. Dalton Bertolim Precoma PUCPR	
Prof. Dr. Fernando Ribeiro de Moraes Neto UFPE	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof. Dr. Francisco Diniz Affonso da Costa

Conceito: APROVADO

Prof. Dr. Dalton Bertolim Precoma

Conceito: APROVADO

Prof. Dr. Fernando Ribeiro de Moraes Neto

Conceito: Aprovado

Conceito Final: APROVADO

Observações da Banca Examinadora:

Prof. Dr. Francisco Diniz Affonso da Costa
Presidente da Banca Examinadora

Prof. Dr. Roberto Pecoits Filho
Coordenador do PPGCS PUCPR

Dedico este trabalho:

À minha esposa, Maria Helena Varela Rocha Farias, e ao meu filho, Pedro Henrique M Rocha Farias, sempre companheiros, e que me desculpem pelos momentos de ausência.

Aos meus pais, pela educação, exemplo de luta e por mostrar o caminho para as grandes conquistas.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Francisco Diniz Affonso da Costa, pelo apoio incondicional e incentivo.

Ao grupo de pesquisa do Cardioprótese, sem os quais seria impossível realizar este trabalho.

Ao grupo de Cirurgia Cardíaca da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, pela ajuda durante esta jornada.

Ao Dr. Eduardo Mendel e ao Dr. Herminio Haggi pelo tempo dispensado e dedicação na realização dos exames de ecocardiograma.

À Dra. Daniele Fornazari pela ajuda na compilação dos dados e avaliação dos pacientes.

Agradeço à Prof^a. Márcia Olandoski pela realização da análise estatística.

Aos alunos da graduação em Medicina, Tadeu Fernandes, Taisa Ortiz e Yuri Medeiros pela ajuda no armazenamento dos dados.

RESUMO

Fundamentos: este estudo relata os resultados clínicos e ecocardiográficos iniciais com a prótese aórtica Cardioprótese Premium por até quatro anos de evolução. **Métodos:** entre outubro/2007 a julho/2011, 121 pacientes foram submetidos, consecutivamente ao implante da prótese Premium em posição aórtica. A média de idades foi de 68 ± 9 anos e sessenta e quatro eram masculinos. Operações concomitantes foram feitas em 32% dos casos. Os pacientes foram avaliados clinicamente e com exames ecocardiográficos seriados. O tempo de seguimento clínico foi de 21 meses (min=2, max=48), perfazendo 217 pacientes.ano para avaliação. **Resultados:** a mortalidade hospitalar foi de 8%, sendo significativamente maior nos pacientes com revascularização do miocárdio associada. A sobrevida tardia, aos três anos de evolução foi de 89 % (LC 95% - 81,9% - 93,3%). Funcionalmente, 80% dos pacientes se encontram em classe funcional I/II da NYHA. A incidência linearizada de complicações relacionadas à prótese foi baixa, sendo de 0,09% para fenômenos tromboembólicos, 0% para complicações hemorrágicas e 0,09% para endocardite infecciosa. Não houve nenhum caso de disfunção estrutural primária. A média da área efetiva de fluxo foi de $1,61 \pm 0,45 \text{ cm}^2$, a média dos gradientes médios de $13 \pm 5 \text{ mmHg}$ e a dos gradientes instantâneos máximos de $22 \pm 9 \text{ mmHg}$. A incidência de desproporção prótese-paciente de grau significativo ocorreu em apenas 11% dos casos. **Conclusões:** a prótese aórtica Premium apresentou resultados clínicos e ecocardiográficos bastante satisfatórios, compatíveis com as demais próteses biológicas de terceira geração comercialmente disponíveis.

ABSTRACT

Background: this study reports the initial clinical and echocardiographic results of the Premium aortic valve bioprosthesis up to four years of follow-up. **Methods:** Between October/2007 and July/2011, 121 consecutive patients were submitted to aortic valve replacement with the Premium bioprosthetic valve. Mean age was 68 ± 9 years and sixty-four patients were males. Concomitant operations were performed in 32% of the cases. Patients were periodically evaluated by clinical and echocardiographic examinations. Mean follow-up was 21 months (min=2,max=48), yielding 217 patients.years for analysis. **Results:** hospital mortality was 8%, being significantly increased in patients with concomitant coronary artery by-pass grafting. Late survival at three years was 89 % (CL 95% - 81,9% - 93,3%), and 80% of the patients are in NYHA functional class I/II. The rates of valve related complications was low, with a linearized incidence of 0,09%/year for thromboembolic complications, 0% for haemorrhagic events and 0,09% of bacterial endocarditis. There was no case of primary structural valve dysfunction. Mean effective orifice area was $1,61 \pm 0,45$ cm², mean gradient was 13 ± 5 mmHg and peak gradient 22 ± 9 mmHg. Significant patient-prosthesis mismatch was found in only 11% of the cases. **Conclusions:** the Premium bioprosthetic aortic valve demonstrated very satisfactory clinical and echocardiographic results up to four years, similar to other third generation bioprosthetic valves commercially available.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Prótese de pericárdio bovino cardioprótese Premium.....	19
Figura 2 -	Fotografia do Simulador de Pulsos da Marca Vivitro, instalado nas dependências da Cardioprótese – PUCPR.....	20
Figura 3 -	Fotografia do Testador de Fadigas da Marca Vivitro, instalado nas dependências da Cardioprótese – PUCPR. Visualizam-se 6 próteses sendo testadas simultaneamente.....	20
Figura 4 -	Desenho ilustrativo da montagem da Prótese de Pericárdio Bovino Cardioprótese Premium. A prótese é montada em anel internamente no anel de suporte de baixo perfil de Delrin®, o qual também é revestido por uma lâmina de pericardio bovino. O revestimento externo e a saia de sutura são feitos com tecido de Dacron®.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARV	Aortic valve replacement
CE	Carpentier-Edwards Perimount
CEM	Carpentier-Edwards Magna
Cm	centímetro
cm ²	centímetro quadrado
EOA	Effective orifice área
EOAI	Effective orifice area indexed
FE	fração de ejeção
g/dl	gramas por decilitro
LVOT	Left ventricle out tract
LC	limite de confiança
m ²	metro quadrado
Max	máximo
m/s	metro por segundo
mg	miligramas
mg/dl	miligramas por decilitro
min	minutos
Min	mínimo
Minn	Minessota
mm	milímetros
mm ³	milímetro cúbico
mmHg	milímetros de mercúrio
MMU	Medtronic Mosaic Ultra
N° ou n	número
NYHA	New York Heart Association
OR	odds ratio
PPM	patient-prosthesis mismatch
PUCPR	Pontifícia Universidade Católica do Paraná
SD	Standard Deviation
SJE	St Jude Epic
SS	Sorin Soprano

STS	Society of Thoracic Surgeons
US	United States
$\Delta p_{\max}$	gradiente máximo
Δp_{med}	gradiente médio
Δp_{mean}	mean gradient
$\Delta p_{\max}$	maximum gradient

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 OBJETIVO.....	12
2 LITERATURA.....	13
3 ARTIGO.....	22
3.1 ABSTRACT.....	22
3.2 INTRODUCTION.....	22
3.3 METHODS.....	22
3.3.1 Patients.....	22
3.4 PREMIUM VALVE.....	23
3.5 OPERATIONS.....	23
3.6 CLINICAL EVALUATION AND FOLLOW-UP.....	24
3.7 STATISCAL ANALYSIS.....	24
3.8 RESULTS.....	24
3.8.1 Mortality and Functional Results.....	24
3.8.2 Valve Related Events.....	24
3.8.3 Thromboembolic Complications and Valve Thrombosis.....	24
3.8.4 Hemorrhagic Complications.....	24
3.8.5 Bacterial Endocarditis.....	25
3.8.6 Structural and Non-structural Valve Dysfunction.....	25
3.8.7 Echocardiographic Analysis.....	25
3.8.8 Hematological Analysis.....	25
3.9 DISCUSSION.....	25
3.10 CONCLUSIONS.....	26
3.11 REFERENCES.....	26
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	30
6 CONCLUSÕES.....	31
REFERÊNCIAS.....	32
ANEXO 1 - PROTOCOLO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	38

1 INTRODUÇÃO

O número de substituições valvares aórticas tem aumentado progressivamente nos últimos anos^{1,2}. Isso decorre, em grande parte, do aumento de expectativa de vida da população, uma vez que a prevalência de estenose aórtica aumenta exponencialmente com a idade. Estima-se que 2% da população normal tenha valva aórtica bicúspide, que 4% dos idosos tenham estenose aórtica significativa, e que a população com idade superior a 65 anos venha a aumentar em 50% entre os anos de 2000 a 2030³. Outros fatores envolvidos incluem o melhor diagnóstico, o aumento nas indicações cirúrgicas e aceitação de pacientes de alto risco para a operação.

A escolha do substituto valvar aórtico mais apropriado depende de alguns fatores, incluindo idade, função ventricular, ritmo cardíaco, co-morbidades associadas, contra-indicações para a anticoagulação permanente, dentre outros⁴. Apesar dos resultados de estudos comparativos randomizados demonstrarem discreta superioridade com o uso de próteses mecânicas⁵, dados recentes da *Society of Thoracic Surgeons (STS)* e da *Society of Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland* demonstraram aumento significativo no uso de próteses biológicas em relação às próteses mecânicas nos últimos dez anos, representando quase 80% das próteses implantadas atualmente^{1,2}.

Apesar desta mudança não ser baseada em evidências sólidas, ela pode ser parcialmente explicada pelos melhores resultados tardios da última geração de próteses biológicas⁶. Em decorrência de *designs* mais apropriados e tratamentos anticalcificantes mais efetivos, a necessidade de reoperações por disfunção estrutural primária nos primeiros 20 anos de evolução das próteses biológicas atuais tem sido baixa, especialmente em pacientes acima de 65 anos de idade^{6,7}.

A prótese aórtica Cardioprótese Premium é uma nova prótese biológica de pericárdio bovino⁸, de fabricação nacional, que foi desenvolvida com o intuito de apresentar desempenho hemodinâmico e durabilidade superponíveis com outras próteses biológicas de terceira geração, tais como a Carpentier-Edwards Magna (CEM), Sorin Soprano (SS), Medtronic Mosaic Ultra (MMU) e a St.Jude Epic (SJE)⁹⁻¹¹. Os resultados de desempenho hemodinâmico e durabilidade “*in vitro*”

foram bastante satisfatórios, mostrando áreas efetivas de fluxo (AEF) adequadas, com baixos gradientes e volumes de refluxo bastante reduzidos, o que resultou em baixas perdas de energia através das próteses. Quando submetidas aos testes acelerados de fadiga, sua durabilidade foi superior a um bilhão de ciclos⁸. Além disso, os estudos pré-clínicos em animais mostraram eficiência do tratamento anticalcificante com ácido glutâmico tanto no modelo subcutâneo de ratos como no modelo circulatório de carneiros¹².

O objetivo deste trabalho foi o de verificar os resultados clínicos e ecocardiográficos de curto e médio prazo da prótese aórtica Premium nos primeiros 121 pacientes com seguimento de até quatro anos de evolução.

1.1 OBJETIVO

O objetivo desse trabalho é avaliar clínica e hemodinamicamente, a prótese de pericárdio bovino produzida em nosso meio, implantada na posição aórtica.

2 LITERATURA

As tentativas pioneiras de palição cirúrgica em pacientes com valvopatias aórticas foram feitas numa época em que as próteses valvares ainda não eram disponíveis. A primeira operação, com sucesso, no tratamento da estenose aórtica foi feita por Tuffier em 1913, por meio de comissurotomia digital fechada¹³. Subsequentemente, para facilitar a dilatação de valvas estenóticas, foram desenvolvidos valvótomos, os quais podiam ser introduzidos pela artéria subclávia ou pelo ápice do ventrículo esquerdo. Entretanto, a utilização destas técnicas esteve associada com elevada incidência de insuficiência valvar importante após o procedimento, assim como de outras complicações graves tais como a perfuração ventricular^{13,14}. Em nosso meio, a dilatação valvar aórtica por meio de valvótomos foi empregada por Marguti et al em 1953¹⁵.

Em seguida, a abordagem da valva aórtica sob visão direta pôde ser feita por Kay et al¹⁶, com auxílio de hipotermia profunda e parada circulatória total, e depois por Lillehei et al¹⁷ com o emprego de circulação extracorpórea.

A idéia de se criar próteses valvares artificiais para a substituição de valvas nativas patológicas foi um passo seguinte natural, porém, a possibilidade do seu implante ortotópico esbarrou na falta de tecnologia de circulação extracorpórea naquela época. Apesar destas limitações, Hufnagel et al obtiveram resultados paliativos considerados bastante satisfatórios com o implante de próteses valvares de bola em posição heterotópica na aorta torácica descendente de pacientes com insuficiência valvar aórtica grave^{14,18}.

A primeira substituição Val var em posição ortotopica foi feita por Harken& Star¹⁹, em 1960, empregando válvula de bola. Dois anos mais tarde, Ross et al²⁰ fizeram, com sucesso, o primeiro implante de um homoenxerto valvar aórtico fresco preservado em solução de antibióticos, em posição subcoronariana. Nos anos subsequentes, substancial experiência clínica com este procedimento foi obtida por Barrat-Boyes et al²¹ e Ross²², que reportaram casuísticas com 175 e 190 casos respectivamente, em 1965 e 1966. Nesta época, em nosso meio, Felipozzi²³ relatou experiência clínica com o uso de homoenxertos aórticos preservados em álcool.

Entretanto, as dificuldades de obtenção e preservação de enxertos homólogos logo se tornaram evidente, o que motivou a busca por novas alternativas. Em 1965, Binet et al ²⁴ propuseram o uso de heteroenxertos porcinos preservados em solução mercurial, e, logo em seguida O'Brein&Clarebrough ²⁵ utilizaram o formaldeído para a fixação de valvas aórticas porcinas.

Um marco importante, que possibilitou o emprego mais abrangente das biopróteses foi o trabalho de Carpentier et al ²⁵, que desenvolveram próteses porcinas fixadas em glutaraldeído e montadas em anel de suporte. A fixação de tecidos heterólogos pelo glutaraldeído se mostrou superior às alternativas previamente utilizadas, e a montagem das próteses em anel de suporte facilitou de forma significativa o implante cirúrgico das mesmas.

Em 1968, Ionescu et al ²⁷ empregando conceitos semelhantes aos descritos por Carpentier et al, desenvolveram as próteses de pericárdio bovino fixadas em glutaraldeído e montadas em anel de suporte metálico.

Paralelamente, diversos tipos de tecidos também foram testados. Exemplos foram o uso da fâscia lata autóloga por Senning ²⁸ em 1967, o que foi reproduzido entre nós por Moraes et al ²⁹. Da mesma forma, Puig et al ³⁰ desenvolveram as próteses de dura-máter preservadas em glicerol, que foram extensivamente usadas no Brasil na década de 70.

Entretanto, dentre todos os modelos testados, as próteses heterólogas fixadas em glutaraldeído foram as que tiveram os melhores resultados clínicos e, nas duas décadas seguintes, próteses porcinas e de pericárdio bovino passaram a ser comercializadas por importantes laboratórios norte-americanos e europeus.

Reconhecidamente, o Brasil se notabilizou internacionalmente no desenvolvimento de biopróteses valvares. A partir de 1977, Braile et al ³¹ desenvolveram a prótese de pericárdio bovino fixada em glutaraldeído, e esta prótese, com pequenas modificações técnicas continua sendo amplamente utilizada em nosso meio. Vrandecic et al ³², fizeram o desenvolvimento de próteses porcinas, as quais passaram a ser comercializadas internacionalmente com o nome de Biocor- St.Jude pelo laboratório norte-americano St.Jude.

Apesar dos resultados com as biopróteses valvares preservadas em glutaraldeído serem relativamente favoráveis, foram necessários muitos anos de avaliação clínica para que os problemas relacionados a sua durabilidade pudessem ser melhor compreendidos. Em 1984, Gabbay et al ³³ foram os

primeiros a referirem que as próteses de Ionescu-Shiley poderiam estar associadas a alto nível de disfunção tecidual primária por rotura das cúspides. A análise macroscópica de próteses explantadas por esse tipo de disfunção mostrou que as cúspides tinham aspecto praticamente normal, e a histologia acusava somente leve a moderada fragmentação das fibras colágenas, sugerindo uma causa mecânica como principal responsável. Da mesma forma, ficou evidente que em pacientes jovens a calcificação se fazia de forma muito precoce, o que causava a necessidade de reoperações neste subgrupo de pacientes³⁴.

A partir de então, diversas modificações na técnica de montagem, no design das próteses e com tratamentos químicos anticalcificantes foram sendo introduzidas para melhorar os resultados tardios. Disto, surgiram as chamadas segunda e terceira geração de biopróteses valvares.

Dentre a segunda geração de valvas de pericárdio bovino, surgiu a prótese de Carpentier Edwards Perimount (CEP), que apresentou como vantagens a baixa trombogenicidade, melhora do desempenho hemodinâmico e maior durabilidade quando comparadas com as próteses de primeira geração^{35,36}.

Pellerin et al³⁵ analisaram 124 pacientes que receberam essa prótese isoladamente na posição aórtica, entre 1980 e 1985, os quais foram acompanhados por um período médio de 10.07 ± 1.7 anos. O gradiente sistólico médio foi de 15 mmHg, com um paciente mostrando "leak" perivalvar, e dois pacientes com estenose valvar aórtica moderada. Pelletier et al³⁶ avaliaram 600 pacientes no Canadá, que receberam essa prótese principalmente em posição mitral. A sobrevida livre de eventos tromboembólicos em 10 anos foi de 91%, e 95% dos pacientes estavam livre de endocardite nesse mesmo período de acompanhamento. A mortalidade precoce foi de 7%; a taxa atuarial de sobrevida em 5 anos foi de $82\% \pm 2\%$. A taxa de pacientes livres de disfunção primária na posição aórtica em 5 anos foi de 100%.

Banbury et al³⁷ avaliaram essa prótese por 17 anos. O gradiente transvalvar médio variou de 0 a 93 mmHg (mediana de 18 mmHg), observando-se o seu crescimento durante a primeira década após a substituição e em seguida, estabilizando-se. A área do orifício efetivo estava maior em valvas de maior tamanho, variando entre 0.5 a 3.6 cm². Conclui-se, então, que seu uso era aceitável a longo prazo, baseando-se principalmente no gradiente transvalvar e no tamanho do orifício efetivo.

Subsequentemente, novas modificações, visando aprimorar ainda mais o desempenho hemodinâmico das próteses Perimount, foram introduzidas, de forma sequencial, as próteses Edwards_Magna e Edwards Magna Ease. Os aprimoramentos envolveram, fundamentalmente, modificações no anel de sustentação da prótese, o que permite seu implante em posição supra-anular, na tentativa de reduzir a incidência de “desproporção prótese-paciente”, especialmente em anéis aórticos pequenos. Dalmau et al³⁸ avaliaram a Carpentier-Edwards Perimount Magna em 40 pacientes na posição aórtica comparados com 40 pacientes que receberam a CEP nessa mesma posição, numa avaliação de 12 meses, mostrando que tanto a velocidade de pico como os gradientes transvalvar de pico e médio eram significativamente mais baixos daqueles encontrados na CEP. O gradiente transvalvar médio foi de 9.6 ± 3.3 mmHg na Magna e de 13.6 ± 5.1 mmHg na CEP, sendo estatisticamente significativo. O índice da área efetiva de fluxo foi estatisticamente diferente entre os dois grupos (CEP 0.98 ± 0.21 cm²/m²; Magna 1.20 ± 0.25 cm²/m²). Wyss et al³⁹ avaliaram o uso da Perimount Magna Ease na posição aórtica de 270 pacientes com idade média de 72 ± 9 anos. O acompanhamento ecocardiográfico foi completo em 52% dos pacientes. Não foi observado nenhum caso de “desproporção prótese-paciente”. O gradiente transvalvar médio foi de 11.8 ± 4.8 mmHg.

Outros modelos de próteses de pericárdio bovino existentes no mercado incluem a prótese Mitroflow e a Sorin Soprano. As próteses da Mitroflow já vêm sendo implantadas por mais de 20 anos, com resultados aparentemente satisfatórios. Entretanto, a observação dos resultados em pacientes com idade inferior a 65 anos demonstram que a disfunção estrutural ainda é problemática nesta faixa etária⁷. A Sorin Soprano é comercializada desde 2003, e somente estudos preliminares tinham sido publicados até 2006, quando Pavoni et al¹¹ avaliaram essa bioprótese em 77 pacientes, num tempo médio de acompanhamento de 13 ± 9 meses, com gradientes máximo e médio transvalvar de 18 ± 8 mmHg e 9 ± 4 mmHg, respectivamente. O índice da área do orifício efetivo foi de 0.9 ± 0.2 cm²/m². Necessitam-se, entretanto, de trabalhos envolvendo maior número de pacientes e por tempo mais prolongado.

No Brasil, as próteses mais frequentemente empregadas são a da Braile Biomédica, Biocor e Labcor. Em decorrência das dificuldades de seguimento

clínico rigoroso de longo prazo, os dados de resultados tardios são relativamente pouco descritos na literatura.

Braile et al⁴⁰ avaliaram a bioprótese IMC-Biomédica na posição aórtica de 192 pacientes com mortalidade hospitalar de 2,6% e sobrevida de 80% em 7 anos. As taxas de trombose/tromboembolismo e calcificações/roturas foram de 0,3 eventos por 100 pacientes-ano e 0,54 eventos por 100 pacientes-ano, respectivamente. Esse mesmo autor publicou em 2003 a avaliação da bioprótese BIOPRO de pericárdio bovino, com substituição valvar aórtica isolada em 287 pacientes. A taxa de sobrevida global em 12 anos foi de $91.7\% \pm 2.2\%$, estando 96,1% dos pacientes livres de intervenção por disfunção valvar nesse período⁴¹. No entanto, não existem dados hemodinâmicos na descrição dos resultados desse trabalho.

Pomerantzeff et al⁴² publicaram a experiência de 15 anos da prótese de pericárdio bovino Fisics-Incor implantada em 1073 pacientes na posição aórtica, com mortalidade precoce de 4,7%; as taxas linearizadas de calcificação, tromboembolismo, endocardite tardias foram de 0,7%, 0,3% e 0,4%, respectivamente. O período médio de acompanhamento de 90,4% dos pacientes que tiveram alta hospitalar foi de 6.3 ± 2.4 anos. Não existem informações sobre os resultados ecocardiográficos nem a porcentagem de pacientes que realizaram essa avaliação hemodinâmica.

A StJude Medical-Biocor porcina e de pericárdio bovino é bastante utilizada. Bacco et al⁴³ apresentou resultados a longo prazo, período médio de acompanhamento de 3.8 ± 2.0 pacientes-ano, da versão de pericárdio bovino nas posições aórtica e mitral com sobrevida livre de evento de $77,5\% \pm 3.7\%$ em 5 anos e de $40.2 \pm 9\%$ em 10 anos. A estimativa total de disfunção estrutural foi de 5% em 5 anos e de 20% em 10 anos. No entanto, não existe relato sobre a porcentagem de pacientes avaliados ecocardiograficamente, nem os resultados das medidas ecocardiográficas. Quando avaliada a versão porcina dessa bioprótese na posição mitral em 546 pacientes do Instituto do Coração em São Paulo, que foram acompanhados por um período médio de 4,35 anos, a mortalidade hospitalar foi de 9,5%, com sobrevida actuarial em 15 anos de $45 \pm 15,8\%$ ⁴⁴. Da mesma forma que o trabalho anterior, faltam informações sobre os dados hemodinâmicos ecocardiográficos.

Lucchese et al⁴⁵ publicou um estudo multicêntrico com 514 pacientes que receberam a bioprótese de pericárdio bovino Labcor nas posições mitral e aórtica, observando-se uma baixa incidência de complicações relacionadas a valva. Um estudo polonês que avaliou precocemente a prótese Labcor porcina na posição aórtica em 36 pacientes entre 2006 e 2008, observou mortalidade precoce de 8,3%, com velocidade transvalvar média no tamanho mais usado, a 23mm, de 2.71 ± 0.33 m/s; gradiente máximo de 30.95 ± 5.80 ; gradiente médio de 16.33 ± 4.36 mmHg. O índice de área do orifício efetivo variou de $0.76 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ na valva 19mm a $1.0 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ no tamanho 23mm. Conclui-se que apesar dos gradientes transvalvares relativamente altos nos tamanhos 19 e 21mm, a taxa de eventos precoce foi boa⁴⁶.

A prótese valvar Cardioprótese Premium (Registro Ministério da Saúde-Anvisa nº 10263870001) é uma prótese de pericárdio bovino fixado em glutaraldeído e montada internamente em anel de suporte flexível de Delrin® (Figura 1).

Numa primeira fase de avaliação da bioprótese Premium foram realizados estudos para minuciosa caracterização “in vitro” do desempenho hemodinâmico em aparelho de simulador de pulsos (Figura 2), seguidos de exaustivos testes de durabilidade feitos em testadores de fadiga (Figura 3). Os duplicadores ou simuladores de pulso são aparelhos que simulam as câmaras cardíacas e a circulação arterial periférica, com a possibilidade de variar a frequência cardíaca, volume de ejeção ventricular, débito cardíaco e resistência periférica. Dessa forma, permitem o teste de próteses valvares cardíacas sob diferentes condições de fluxo a que a mesma poderá ser submetida após o implante, tais como em repouso, ou o exercício físico ou condições de baixo débito cardíaco. Os Sistemas Testadores de Fadiga são equipamentos que permitem ciclar próteses cardíacas com frequência de até 2000 batimentos/min, sob condições pressóricas adequadas. Pelas normas atuais, pede-se a comprovação de que a durabilidade das próteses assim testadas seja superior a 200×10^6 ciclos na avaliação “in vitro”.⁴⁷

A prótese de pericárdio bovino Premium possui algumas características de design que são importantes para o adequado desempenho hemodinâmico e durabilidade. O anel flexível de Delrin é de baixo perfil, sendo totalmente revestido por pericárdio bovino, o que evita qualquer contato das cúspides valvares com o

anel de suporte ou com o tecido de Dacron de revestimento externo durante o seu mecanismo de abertura e fechamento (Figura 4). As cúspides valvares são construídas por dentro do anel de sustentação, eliminando o ponto de maior estresse mecânico encontrado em diversas próteses de pericárdio bovino de primeira geração⁴⁸. Com isso, consegue-se evitar a fadiga tecidual por abrasão, o que é considerado fundamental para a durabilidade das mesmas. Além disso, o tecido possui tratamento adicional com ácido glutâmico, que demonstrou, experimentalmente em ratos e em carneiros, excelente eficácia como método anticalcificante¹².

Os resultados dos ensaios hidrodinâmicos e testes de fadiga acelerada demonstraram que a prótese Premium tem resultados bastante favoráveis quando comparados com outros tipos de substitutos valvares de terceira geração comercialmente disponíveis⁸.



Figura 1 - Prótese de pericárdio bovino Cardioprótese Premium

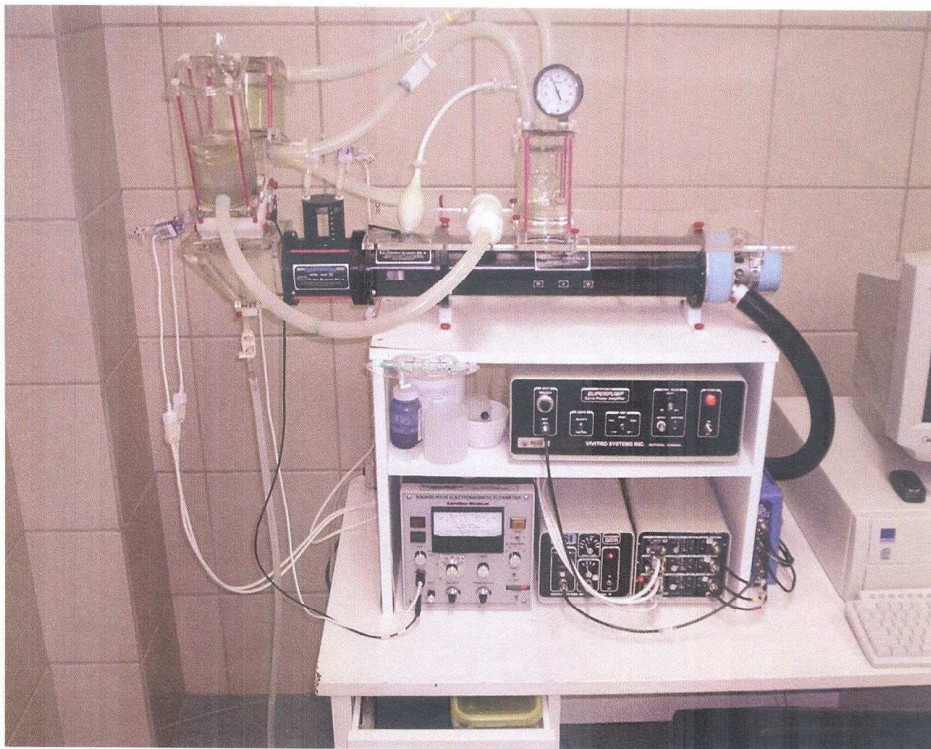


Figura 2 - Fotografia do Simulador de Pulsos da Marca Vivitro, instalado nas dependências da Cardioprótese – PUCPR

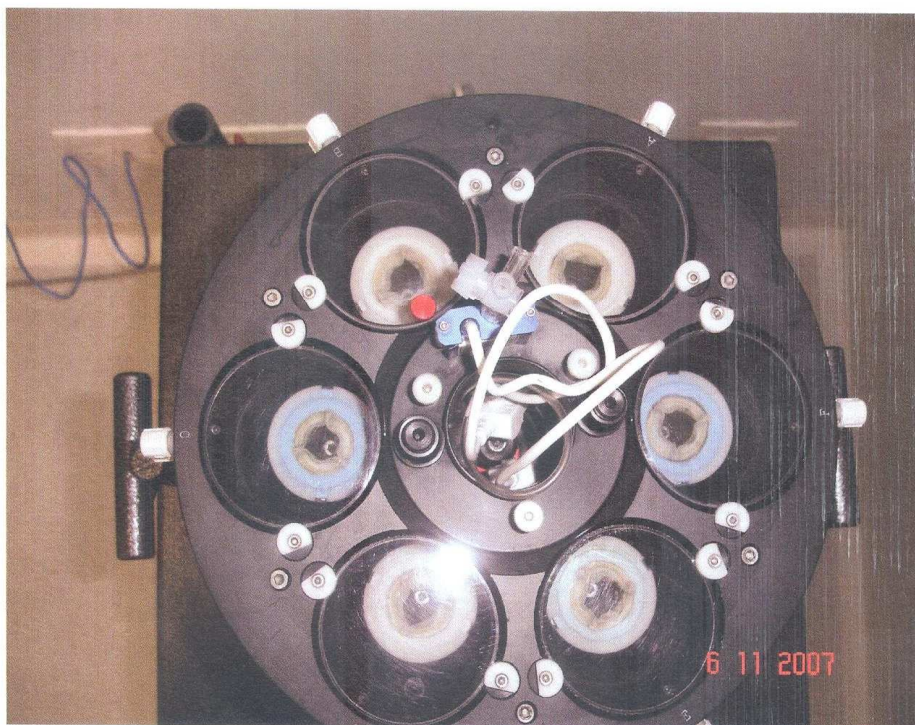


Figura 3 - Fotografia do Testador de Fadigas da Marca Vivitro, instalado nas dependências da Cardioprótese – PUCPR. Visualizam-se 6 próteses sendo testadas simultaneamente

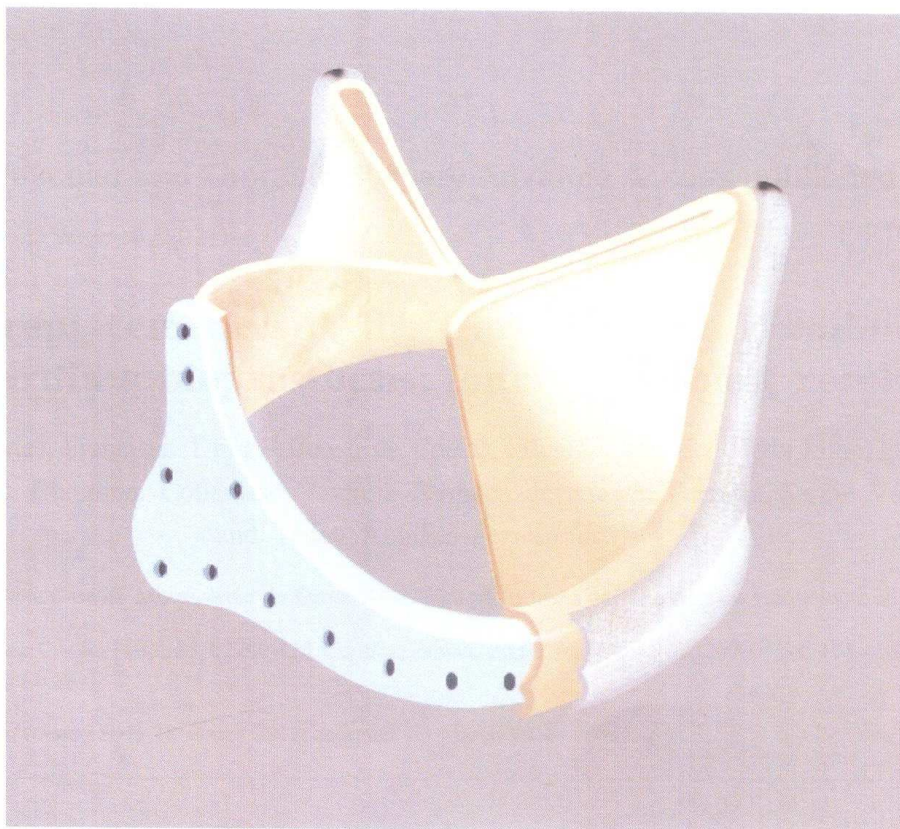


Figura 4 - Desenho ilustrativo da montagem da Prótese de Pericárdio Bovino Cardioprótese Premium. A prótese é montada em anel internamente no anel de suporte de baixo perfil de Delrin®, o qual também é revestido por uma lâmina de pericardio bovino. O revestimento externo e a saia de sutura são feitos com tecido de Dacron®

3 ARTIGO

Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery Advance Access published May 15, 2012

Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 0 (2012) 1–6
doi:10.1093/icvts/ivs166

ORIGINAL ARTICLE

Aortic valve replacement with the Cardioprotese Premium bovine pericardium bioprosthesis: four-year clinical results

Fábio Rocha Farias, Francisco Diniz Affonso da Costa*, Eduardo Mendel Balbi Filho, Daniele de Fátima Fornazari, Claudinei Collatusso, Andreia Dumsch de Aragon Ferreira, Sergio Veiga Lopes and Tadeu Augusto Fernandes

Division of Cardiovascular Surgery, Santa Casa de Misericórdia de Curitiba–PUCPR and Instituto de Neurologia e Cardiologia de Curitiba, Paraná, Brazil

* Corresponding author. Rua Henrique Coelho Neto, 55, 82200-120 Curitiba, Paraná, Brazil. Tel: +55-41-32320990; fax: +55-41-32320990; e-mail: fcosta13@mac.com (F.D.A. da Costa).

Received 17 January 2012; received in revised form 12 March 2012; accepted 23 March 2012

Abstract

OBJECTIVES: This study reports the initial clinical and echocardiographic results of the Premium bioprosthetic aortic valve up to 4 years of follow-up.

METHODS: Between October 2007 and July 2011, 121 consecutive patients were submitted for aortic valve replacement with the Premium bioprosthetic valve. The mean age was 68 ± 9 years and 64 patients were males. The patients were periodically evaluated by clinical and echocardiographic examinations. The mean follow-up was 21 months (min = 2, max = 48), yielding 217 patients/year for the analysis.

RESULTS: The hospital mortality was 8%. Late survival at 3 years was 89% (95% CI: 81.9–93.3%), and 80% of the patients were in NYHA functional class I/II. The rates of valve-related complications were low, with a linearized incidence of 0.9%/100 patients/year for thromboembolic complications, 0% for haemorrhagic events and 0.9%/100 patients/year of bacterial endocarditis. There was no case of primary structural valve dysfunction. The mean effective orifice area was $1.61 \pm 0.45 \text{ cm}^2$; mean gradient $13 \pm 5 \text{ mmHg}$ and peak gradient $22 \pm 9 \text{ mmHg}$. Significant patient–prosthesis mismatch was found in only 11% of the cases.

CONCLUSIONS: The Premium bioprosthetic aortic valve demonstrated very satisfactory clinical and echocardiographic results up to 4 years, similar to other commercially available, third-generation bioprosthetic valves.

Keywords: Aortic valve • Aortic valve replacement • Bioprosthesis • Heart valves

INTRODUCTION

Although results of randomized studies have suggested some advantages with the use of mechanical valves for aortic valve replacement (AVR), recent data have shown a significant increase in the use of bioprosthetic valves worldwide [1, 2].

This trend can be partially explained by the better long-term results obtained with the last generation of biological valves, with a low incidence of reoperations due to primary structural valve dysfunction in the first 20 years of follow-up, particularly in older patients [3, 4].

The Cardioprotese Premium valve is a new bovine pericardium valve, which has been developed to meet these standards. The *in vitro* hydrodynamic evaluation has demonstrated low gradients and large effective orifice areas (EOA), with small regurgitant volumes. When subjected to accelerated fatigue testing, their durability exceed 1 billion cycles [5]. In addition, preclinical studies have demonstrated the efficacy of glutamic acid in an anticalcification method [6].

The valve has been approved for clinical use in Brazil since 2007 and it is intended to get future CE mark approval. The purpose of

this study is to demonstrate the short- and medium-term clinical and echocardiographic results of the first 121 implants of the Premium valve for AVR, with a follow-up extending up to 4 years.

METHODS

Patients

Between October 2007 and July 2011, 121 patients were consecutively submitted for AVR with the Premium valve in two institutions, Santa Casa de Curitiba and the Instituto de Neurologia e Cardiologia de Curitiba, Brazil.

The mean age was 68 ± 9 years (42–89), 74 (61%) were males and the most frequent aetiology was senile calcific valve degeneration in 66 (54%) patients. The patients having concomitant mitral valve replacement were excluded from the study. Patient characteristics are shown in Table 1.

All patients signed their informed consent and the study was approved by the University Ethical Committee (number 0002285/08).

Table 1: Patient characteristics

Number	121
Age (mean $\pm$ SD)	68 $\pm$ 9
Sex	
Male	74 (61%)
Female	47 (38%)
Electrocardiogram	
Sinus	108 (88%)
Atrial fibrillation	13 (10%)
NYHA functional class	
Class I	13 (10%)
Class II	44 (36%)
Class III	52 (42%)
Class IV	12 (9%)
Aortic valve lesion	
Stenosis	81 (66%)
Insufficiency	20 (16%)
Mixed	20 (16%)
Aetiology	
Degenerative	66 (54%)
Myxomatous degeneration	1 (0.8%)
Prosthetic valve dysfunction	6 (5%)
Chronic aortic dissection	1 (0.8%)
Congenital aortic stenosis	1 (0.8%)
Prosthetic valve endocarditis	1 (0.8%)
Native valve endocarditis	1 (0.8%)
Rheumatic valve disease	9 (7%)
Bicuspid aortic valve	30 (24%)
Others	5 (4%)
Non-cardiac comorbidities	
Dyslipidaemia	44 (36%)
Diabetes mellitus	22 (18%)
Systemic hypertension	104 (85%)
Smoking	11 (7%)
Chronic obstructive pulmonary disease	23 (19%)
Renal failure	6 (5%)
Obesity	23 (19%)

Premium valve

The Premium valve is a glutaraldehyde-fixed pericardium valve that is mounted inside a flexible Delrin® stent (Fig. 1). The valve has some design characteristics that are important for favourable haemodynamic performance and durability. The Delrin stent has a low profile and is completely covered with a thin pericardium sheet, thus avoiding any direct contact of the valvular cusps with the supporting stent or external Dacron tissue during the opening and closing mechanism of the valve (Fig. 2). The valve cusps are completely inside the stent, which eliminates the greatest point of mechanical stress encountered in some first- and second-generation pericardium valves. Furthermore, pericardium post-treatment with glutamic acid has been demonstrated to be very resistant to calcification in preclinical studies [6].

Operations

The operations were performed through a median sternotomy ($n = 112$) and more recently, in some selected cases, with minimally invasive incisions in the second or third intercostal space ($n = 9$). Extracorporeal circulation was done with hypothermia at 32°C, and myocardial protection was accomplished with intermittent cold blood cardioplegia.



Figure 1: Macroscopic view of the Premium bovine pericardium bioprosthesis valve.



Figure 2: Schematic drawing of the Premium bovine pericardium valve. The pericardium is mounted inside a low profile flexible Delrin stent, which is covered with another thin sheet of pericardium. The external aspect of the valve as well as the sewing ring is made out of Dacron tissue.

The aorta was opened with a transverse incision, the native valve was resected and the annular calcium extensively debrided. After measuring the aortic annulus, the appropriate prosthesis that best fitted the aortic root was chosen. No efforts were made to oversize the bioprosthesis. The valves were implanted using pledgeted 2-0 non-everting sutures, placing it in a supra-annular position. Annular enlargement techniques were not employed in this series and concomitant procedures were performed according to the conventional techniques. The operative data are shown in Table 2.

Table 2: Operative data

Patients	121
Valve size (mm)	
19-mm	8 (6%)
21-mm	29 (23%)
23-mm	39 (32%)
25-mm	28 (23%)
27-mm	10 (8%)
29-mm	1 (0.8%)
Concomitant procedures	
Myocardial revascularization	28 (23%)
Septal myomectomy	1 (0.8%)
Ascending aortoplasty	3 (2%)
Mitral valve repair	3 (2%)
Tricuspid valve repair	2 (1%)
Ascending aorta replacement	5 (4%)
Cross-clamp (min, mean $\pm$ SD)	66 $\pm$ 19
Extracorporeal circulation (min, mean $\pm$ SD)	83 $\pm$ 32

Clinical evaluation and follow-up

Until mid-2010, patients were routinely anticoagulated with warfarin for the first 3 months. Thereafter, this protocol was modified and patients received 100 mg/day of aspirin with anticoagulation prescribed only in the presence of specific indications.

All patients were clinically evaluated and submitted to haematological and echocardiographic examinations before their hospital discharge, and oriented to return at 3, 6 and 12 months, and yearly thereafter.

A single physician performed the outpatient follow-up. Clinical evaluation and the occurrence of late postoperative events were performed according to well-established guidelines [7]. The haematological evaluation included values for globular volume and haemoglobin besides lactate dehydrogenase, haptoglobin and reticulocyte count.

Echocardiographic analysis was performed by a single examiner utilizing a Philips Envisor US 22. Bioprosthetic performance was determined with the mean and maximum instantaneous gradients across the valve, as well as by the degree of eventual valve regurgitation. We also calculated EOA and related them to the labelled valve size.

Clinical follow-up was possible in 101 patients (87%). The mean follow-up was 21 months (2–48), which corresponded to 217 patients/year for evaluation.

Statistical analysis

Results were expressed as mean and standard deviations for continuous variables and as percentages for categorical variables. Late postoperative events were expressed as percentages and linearized incidences were also calculated. Survival as well as complication event-free curves were calculated with the Kaplan–Meier method.

For the comparison between valve sizes and quantitative variables (EOA, EOAI, ΔP_{mean} and ΔP_{max}), we utilized the non-parametric Kruskal–Wallis test. The statistical analyses were performed using the program Statistica v 8.0.

Table 3: Complications and mortality

	n (%)
Complications	
Reoperation for bleeding	8 (6)
Low output syndrome	18 (14)
Atrial fibrillation	34 (28)
Intra-aortic balloon pump	3 (2)
Respiratory insufficiency	14 (11)
Renal failure	11 (9)
Dialysis	4 (3)
Gastrointestinal bleeding	3 (2)
Myocardial infarction	2 (1)
Early mortality	10 (8)
Respiratory insufficiency	1 (0.8)
Low output syndrome	2 (1.6)
Multiple organ failure	2 (1.6)
Sepsis	2 (1.6)
Gastrointestinal bleeding	1 (0.8)
Arrhythmia	1 (0.8)
Renal failure	1 (0.8)
Late mortality	3 (2%)
Valve related	
Endocarditis	1 (1)
Non-cardiac	
Pneumonia	1 (1)
Respiratory insufficiency	1 (1)

RESULTS

Mortality and functional results

Hospital mortality was 8% (10/121). Causes of early death are listed in Table 3.

Of 101 patients available for the late follow-up analysis, there have been three late deaths, one valve-related due to bacterial endocarditis in the prosthetic valve and two non-valve related deaths due to pneumonia and respiratory insufficiency, respectively. Actuarial survival was 89% (95% CI: 81.9–93.3%) at 3 years.

Postoperatively most patients showed good relief of symptoms, with 80% (79/98) in functional class I/II.

Valve-related events

Thromboembolic complications and valve thrombosis. There were two episodes of cerebral thromboembolism (2/101, 1.9%), which occurred at 2 days and at 2 months postoperatively, respectively. The first case was a stroke with sequelae of permanent dysarthria due to cerebellar infarct and the other was a transient neurological deficit with complete recovery. Both patients presented chronic atrial fibrillation. The linearized incidence of thromboembolic events was 0.9%/100 patients/year. By the Kaplan–Meier method, 98% (95% CI: 93–99.2%) were free from thromboembolic complications at 3 years of follow-up (Fig. 3A).

There were no documented cases of valve thrombosis in this series.

Haemorrhagic complications

During the 4 years of follow-up, there were no haemorrhagic complications (Fig. 3B).

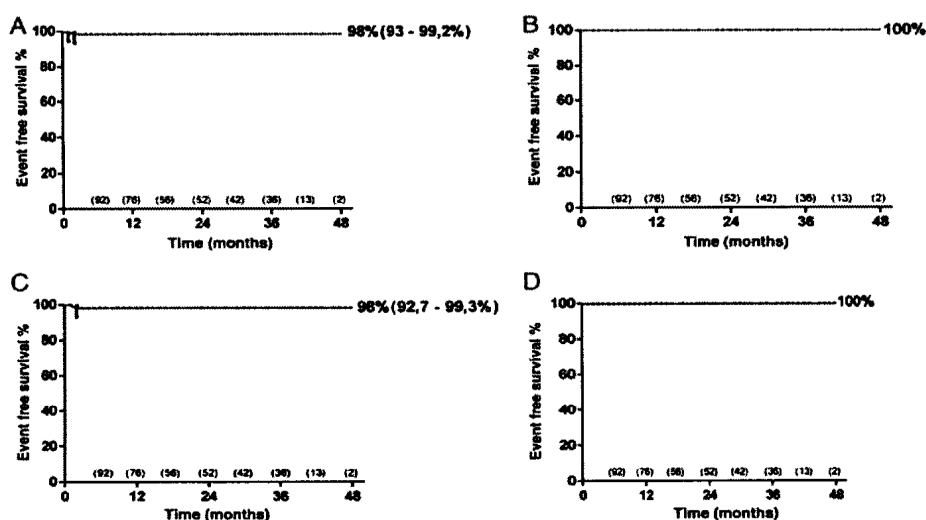


Figure 3: The Kaplan–Meier curves for the main valve related complications. (A) Freedom from thromboembolic complications. (B) Freedom from haemorrhagic complications. (C) Freedom from infective valve endocarditis. (D) Freedom from structural valve dysfunction.

Bacterial endocarditis

Two patients (2/101, 1.9%) developed bacterial endocarditis of the prosthetic valve that necessitated reoperations, both at 2 months of follow-up. One case was due to *Staphylococcus aureus* infection and in the second case, it was not possible to identify the responsible agent. Both patients were re-operated on and the prosthetic valves substituted for aortic homografts, but one did not survive. The linearized incidence of bacterial endocarditis was 0.9% per 100 patients/year and 98% (95% CI: 92.7–99.3%) were free from bacterial endocarditis at 3 years (Fig. 3C).

Structural and non-structural valve dysfunction

During the period of observation, there were no cases of both structural and non-structural valve dysfunction, and 100% of the patients are free from this complication at 3 years (Fig. 3D). There are two cases of mild paravalvular leaks, none necessitating re-intervention.

Echocardiographic analysis

Eighty-six patients had at least one echocardiogram during the follow-up; however, for this study we only included 51 patients in whom the echo studies were performed in our institution by the same observer, with consistent data for the analysis of the haemodynamic performance of the prosthetic valve.

The mean EOA for all valves analysed was 1.61 ± 0.45 cm², with $\Delta P_{\text{mean}} = 13 \pm 5$ mmHg and $\Delta P_{\text{max}} = 22 \pm 9$ mmHg. When $\text{EOAI} \leq 0.65$ cm²/m² was considered, the incidence of significant patient–prosthesis mismatch was 11%, mainly in small valve sizes. The details of the haemodynamic performance by valve size are listed in Table 4.

Haematological analysis

Haematological values were normal, with no evidence of haemolytic anaemia or platelet dysfunction in any patient. At 12 months of follow-up, the mean values for the globular volume were 41.6%, haemoglobin 13.9 g/dl, platelet count $176.960/\text{mm}^3$, reticulocytes 1.04% and haptoglobin 129 mg/dl.

DISCUSSION

The present study represents the first clinical report of the Premium valve for AVR, analysing 121 patients with a follow-up of 4 years. Although this period of observation is too limited to draw any inference on long-term durability, the absence of primary valve structural deterioration, the maintenance of stable EOAs and the normal haematological results demonstrate the quality of the bioprosthesis and that its clinical use is safe. It is well documented that primary structural valve failure is related to patient's age and tends to occur after 8–12 years. However, the reports of Banbury et al. [4] with the Carpentier-Edwards Perimount valve and of Jamieson et al. [8] with the St Jude Epic valve have shown occasional cases of primary structural valve dysfunction due to either calcification or rupture before 4 years of follow-up.

The risk of thromboembolic complications with bioprosthetic AVR is relatively low; however, the incidence can vary depending on the patient population characteristics as well as on the methodology employed to detect the events. David et al. [9] analysed patients with the Hancock II valve for up to 25 years and found a linearized incidence of 1.2% per 100 patients/year. Two other extensive series have demonstrated incidences of 0.3% per 100 patients/year with the Carpentier-Edwards Perimount [3] and of 0.98% with the St Jude Epic [8]. A large meta-analysis performed by Puvimanasinghe et al. [10], comparing bovine pericardium

Table 4: Echocardiographic data

Prosthesis	EOA (cm ²)	EOAI (cm ²)	ΔP_{med} (mmHg)	ΔP_{max} (mmHg)	PPM (%)
19-mm (n=4)	1.27±0.10	0.74±0.06	18±6	32±11	0
21-mm (n=13)	1.41±0.38	0.83±0.30	14±6	25±11	30.8
23-mm (n=16)	1.53±0.27	0.88±0.17	13±5	23±7	6.6
25-mm (n=9)	1.57±0.13	0.83±0.13	12±5	22±10	11.1
27-mm (n=8)	2.19±0.61	1.19±0.30	8±3	16±6	0
29-mm (n=1)	2.67	1.40	7	12	0
Global (51)	1.61±0.45	0.91±0.26	13±5	22±9	11.2

EOA: effective orifice area; EOAI: effective orifice area index; ΔP_{med} : mean gradient; ΔP_{max} : instantaneous maximum gradient; PPM: patient-prosthesis mismatch.

with porcine bioprosthetic valves, has demonstrated linearized rates of 1.35% and 1.76% per 100 patients/year, respectively. In this context, our incidence of 0.9% per 100 patients/year with the Premium valve appears to compare favourably with other third-generation valves.

The anticoagulation management after bioprosthetic AVR is controversial and varies according to institutional protocols. We had no haemorrhagic complications in our patients, which compares favourably with other series [10].

The Premium valve has specific features that include, among other characteristics, a low-profile stent and a supra-annular configuration. In theory, positioning the valve in a supra-annular position would allow prosthetic oversizing, making its internal orifice to be similar to the diameter of the native annulus and thus, avoiding patient-prosthesis mismatch [11, 12]. However, as pointed out by Botzenhardt et al. [13], prosthetic EOA is dependent on other factors such as the compliance of the cusps, orientation and angle between the prosthesis and the left ventricular outflow tract and the ascending aorta.

As emphasized by Gerosa et al. [14], prosthetic valve function evaluation is more complex and might include other parameters, such as regurgitant volumes, leaking volumes and calculation of energy losses, which are not readily available clinically. For that reason, detailed knowledge of these parameters for each type of prosthetic valve with in vitro studies in pulse duplicators is fundamental. In this context, the Premium valve has been extensively studied and its energy losses were quite low, due to adequate EOAs and low regurgitant and leaking volumes [5].

It is recognized that a direct comparison of results obtained with different bioprosthesis implanted in different institutions is very limited. Notwithstanding these limitations, we could demonstrate that the Premium valves exhibited adequate EOAs and low gradients, which were comparable with other current commercially available bioprosthetic valves. Considered as a group, our mean EOA of 1.61 cm² for the Premium valve was similar to those reported by Borger et al. [15] with the Magna valve (1.40 cm²) or the Hancock II valve (1.29 cm²). In the same manner, Wagner et al. [12] studied four different bioprostheses (Magna, Perimount, Mosaic and Sorin Soprano) and obtained EOAs ranging from 1.31 cm² to 1.64 cm². The mean gradient of 12 mmHg and the peak gradient of 22 mmHg observed in the Premium valve are also similar to those reported by others [11, 15]. The incidence of patient-prosthesis mismatch with pericardium and porcine valves has been reported to vary between 0 and 70% [12]. Our incidence of significant patient-prosthesis mismatch of 11% is also similar to that reported by Dalmau et al. [11] with the Magna valve.

CONCLUSIONS

The clinical and echocardiographic results obtained with the Premium aortic bioprosthesis demonstrated that it was associated with good functional recovery and a low incidence of adverse late valve-related events. The haemodynamic performance is comparable with other third-generation bioprosthetic valves and there has been no case of primary structural valve dysfunction up to 4 years of follow-up.

Conflict of interest: F.D.A.C. owns shares in the company that produces the Premium valve.

REFERENCES

- [1] Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, O'Brien C, Rahimtoola SH. 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;36:1152-8.
- [2] Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JA, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:82-90.
- [3] McClure RS, Narayanasamy N, Wiegerinck E, Lipsitz S, Maloney A, Byrne JG et al. Late outcomes for aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: up to 17-year follow-up in 1,000 patients. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1410-6.
- [4] Banbury MK, Cosgrove DM 3rd, White JA, Blackstone EH, Frater RW, Okies JE. Age and valve size effect on the long-term durability of the Carpentier-Edwards aortic pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2001;72:753-7.
- [5] Laurindo C. Avaliação da durabilidade em fadiga e do desempenho hidrodinâmico de uma nova prótese valvar cardíaca. Master Degree Thesis. PUCPR, 2008.
- [6] Ferreira ADdA, Costa FDAd, Santos EAA, Sardeto EA, Gomes CHG, Collatusso C et al. Ácido L-glutâmico na prevenção da calcificação de pericárdio bovino fixado em glutaraldeído: estudo em ratos. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2007;22:303-9.
- [7] Edmunds LH Jr, Clark RE, Cohn LH, Grunkemeier GL, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. The American Association for Thoracic Surgery, Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity. *Ann Thorac Surg* 1996;62:932-5.
- [8] Jamieson WR, Lewis CT, Sakwa MP, Cooley DA, Kshetry VR, Jones KW et al. St Jude Medical Epic porcine bioprosthesis: results of the regulatory evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:1449-54 e2.
- [9] David TE, Armstrong S, Maganti M. Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: the gold standard of bioprosthetic valves durability? *Ann Thorac Surg* 2010;90:775-81.
- [10] Puvimanasinghe JP, Takkenberg JJ, Eijkemans MJ, van Herwerden LA, Jamieson WR, Grunkemeier GL et al. Comparison of Carpentier-Edwards.

- pericardial and supraannular bioprostheses in aortic valve replacement. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2006;29:374–9.
- [11] Dalmau MJ, Mariagonzalez-Santos J, Lopez-Rodriguez J, Bueno M, Arribas A. The Carpentier-Edwards Perimount Magna aortic xenograft: a new design with an improved hemodynamic performance. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2006;5:263–7.
- [12] Wagner IM, Eichinger WB, Bleiziffer S, Botzenhardt F, Gebauer I, Guenzinger R et al. Influence of completely supra-annular placement of bioprostheses on exercise hemodynamics in patients with a small aortic annulus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:1234–41.
- [13] Botzenhardt IM, Bauernschmitt R et al. Hemodynamic comparison of bioprostheses for complete supra-annular position in patients with small aortic annulus. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:2054–60.
- [14] Gerosa G, Tarzia V, Rizzoli G, Bottio T. Small aortic annulus: the hydro- dynamic performances of 5 commercially available tissue valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1058–64.
- [15] Borger MA, Nette AF, Maganti M, Feindel CM. Carpentier-Edwards Perimount Magna valve versus Medtronic Hancock II: a matched hemo- dynamic comparison. *Ann Thorac Surg* 2007;83:2054–8.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Próteses de pericárdio bovino de primeira geração apresentaram, precocemente, elevada incidência de disfunção estrutural primária em decorrência de problemas relacionados ao seu *design* assim como aos métodos de fixação tecidual⁴⁹. A fixação do pericárdio bovino em regime de alta pressão com perda da ondulação natural das fibras colágenas, a ausência de tratamentos químicos específicos para prevenir a calcificação e o fato do pericárdio ser montado por fora do anel da prótese, fizeram com que estas próteses apresentassem não somente estenose por calcificação precoce, assim como insuficiência por roturas decorrentes da fadiga e abrasão tecidual^{50,51}.

Subsequentemente, alguns fabricantes introduziram modificações no *design* das próteses e na metodologia de fixação química do tecido heterólogo, que resultaram em significativa melhora na durabilidade das próteses de segunda e terceira geração^{6,7,41,52}. A prótese de pericárdio bovino Cardioprótese Premium é uma nova prótese nacional, que incorpora modificações técnicas que visam a obtenção de um substituto valvar com adequado desempenho hemodinâmico, durável e com baixa tendência para a calcificação. Esta prótese é montada em anel de baixo perfil e com flexibilidade otimizada para a redução de stress no tecido valvar, sendo o pericárdio suturado por dentro do anel de sustentação, de forma a eliminar a abrasão tecidual durante o seu mecanismo de abertura e fechamento. Os testes “in vitro” demonstraram que esta prótese apresenta adequadas áreas efetivas de fluxo, mínima quantidade de refluxo, e, correspondemente, baixas perdas de energia⁸. Além disso, o pericárdio bovino fixado em glutaraldeído, é subsequentemente tratado com ácido glutâmico para prevenir ou retardar a eventual calcificação¹².

O risco de trombose valvar após o implante de biopróteses é mais elevado nos primeiros meses de evolução pós-operatória, e sua real incidência pode estar subestimada pela dificuldade diagnóstica. De acordo com os trabalhos de Brown et al⁵³ e Jander et al⁵⁴, a ocorrência de trombose valvar ocorreu sempre após o uso de próteses porcinas. Nossos resultados confirmam estas observações, não tendo sido diagnosticado nenhum caso de trombose valvar com a prótese de pericárdio bovino Premium.

Nesta série, não tivemos nenhuma complicação hemorrágica no período analisado, o que se compara favoravelmente em relação a outras séries publicadas^{55,56}. A explicação para esta ausência de complicações pode ser decorrente nossa conduta conservadora para o uso de anticoagulantes. São reconhecidas as limitações e dificuldades de anticoagulação oral em países em desenvolvimento, especialmente em pacientes de baixa condição sócio-econômica e cultural. Na fase inicial de nossa experiência, os pacientes eram orientados a fazer uso de cumarínicos nos primeiros 3 meses de evolução, entretanto, pela dificuldade de manejo e controle clínico e laboratorial, optamos pelo uso apenas de aspirina, reservando-se a anticoagulação plena apenas para pacientes com indicações precisas, tais como a fibrilação atrial ou disfunção ventricular associada.

Houve dois casos de endocardite bacteriana, ambos ocorrendo precocemente, aos dois meses de evolução, sendo provavelmente relacionados com contaminação durante o ato operatório. Nesta série, a maioria dos pacientes foi operada em hospital universitário de ensino público, onde infelizmente as condições técnicas nem sempre são as ideais, e, o maior risco de contaminação intra-operatória é sugerido na literatura específica⁵⁷.

5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O número relativamente pequeno de pacientes e o tempo de seguimento ainda limitado fazem com que estudo represente apenas os resultados iniciais com o emprego da prótese Premium. Por ser estudo envolvendo apenas duas instituições, seus resultados necessitam ser confirmados em estudos multicêntricos envolvendo maior número de pacientes e com maiores tempos de seguimento.

O acompanhamento clínico só foi possível em 87% dos pacientes. Apesar da maioria dos pacientes terem realizado ecocardiogramas pós-operatórios, apenas em 51% os dados ecocardiográficos foram completos, o que limitou a interpretação do desempenho hemodinâmico das próteses.

6 CONCLUSÕES

Os resultados clínicos e ecocardiográficos com a prótese aórtica Premium demonstraram que seu emprego esteve associado com boa recuperação funcional dos pacientes e com baixa incidência de complicações relacionadas à prótese.

Não pudemos detectar até 4 anos de evolução, nenhum caso de disfunção estrutural primária.

REFERÊNCIAS

1. Brown JM, O'Brien SM, Wu C, Sikora JAH, Griffith BP, Gammie JS. Isolated aortic valve replacement in North America comprising 108,687 patients in 10 years: changes in risks, valve types, and outcomes in the Society of Thoracic Surgeons National Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 137(1): 82-90.
2. Dunning J, Gao H, Chambers J, Moat N, Murphy G, Pagano D, et al., Aortic valve surgery: Marked increases in volume and significant decreases in mechanical valve use-an analysis of 41,227 patients over 5 years from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 142(4): 776-82 e3.
3. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation.* 2005; 111(24): p. 3316-26.
4. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr , Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(13): e1-142.
5. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. 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(4): 1152-8.
6. McClure RS, Narayanasamy N, Wiegerinck E, Lipsitz S, Maloney A, Byrne JG et al. Late outcomes for aortic valve replacement with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis: up to 17-year follow-up in 1,000 patients. *Ann Thorac Surg.* 2010; 89(5):1410-6.
7. Yankah CA, Pasic M, Musci M, Stein J, Detschades C, Siniawski H, et al., Aortic valve replacement with the Mitroflow pericardial bioprosthesis: durability results up to 21 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 136(3): 688-96.
8. Laurindo C. Avaliação da durabilidade em fadiga e do desempenho hidrodinâmico de uma nova prótese valvar cardíaca. 2008, PUCPR.

9. Jamieson WR, Lewin CTP, Sakwa MP, Cooley DA, Kshetry VR, Jones KW, et al. St Jude Medical Epic porcine bioprosthesis: results of the regulatory evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141(6): 1449-54 e2.
10. Borger MA, Nette AF, Maganti M, Feindel CM. Carpentier-Edwards Perimount Magna valve versus Medtronic Hancock II: a matched hemodynamic comparison. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83(6): 2054-8.
11. Pavoni D, Badano LP, Musumeci SF, Frassani R, Gianfagna P, Mazzaro E, et al. Results of aortic valve replacement with a new supra-annular pericardial stented bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82(6): 2133-8.
12. Ferreira ADA, Costa FDA, Santos EAA, Sardeto EA, Gomes CHG, Colatusso C, et al. Ácido L-glutâmico na prevenção da calcificação de pericárdio bovino fixado em glutaraldeído: estudo em ratos. *Rev Bras Cir Cardiol.* 2007; 22: 303-9.
13. Brock R. Surgical Treatment of Aortic Stenosis. *British Medical Journal.* 1957; 4;1019-28.
14. Cohn LH. *Cardiac Surgery in the Adult.* 3rd ed. New York. McGraw-Hill. 2008; 3-28.
15. Braile DM, Godoy MF. História da cirurgia cardíaca. *Arq Bras Cardiol.* 1996;66(1):329-37.
- 16 Kay JH, Anderson RM, Tolentino P. Aortic stenosis.surgical treatment under direct vision, using the heart-lung machine. *Calif Med.* 1960;92(4):260-2.
17. Lillehei CW, Dewall RA, Gott VL, Varco RL. The direct vision correction of calcific aortic stenosis by means of a pump-oxygenator and retrograde coronary sinus perfusion. *Dis Chest.* 1956;30(2):123-32.
18. Rose JC, Hufnagel CA, Freis ED, Harvey WP, Partenope EA. The hemodynamic alterations produced by a plastic valvular prosthesis for severe aortic insufficiency in man. *J Clin Invest.* 1954;33(6):891-900.
19. Murtra M. The adventure of cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(2):167-80.

20. Ross DN. Homograft replacement of the aortic valve. Lancet. 1962; 2(7254):487.
21. Barratt-Boyes BG, Lowe JB, Cole DS, Kelly DT. Homograft valve replacement for aortic valve disease. Thorax. 1965;20(6):495-504.
22. Ross DN. Aortic-valve replacement. Lancet. 1966;2(7461):461-3.
23. Zerbini EJ. Lesões adquiridas da valva aórtica. In: _____. Tratamento Cirúrgico das Lesões das Valvas Mitral, Aórtica e Tricúspide. São Paulo: Carlo Erba, p7-36, 1968.
24. Binet JP, Duran CG, Carpentier A, Langlois J. Heterologous aortic valve transplantation. Lancet. 1965;2(7425):1275.
25. O'Brien MF, Clarebrough JK, McDonald IG, Hale GS, Bray HS, Cade JF. Heterograft aortic valve replacement: initial follow-up studies. Thorax. 1967;22(5):387-96.
26. Casabona R, De Paulis R, Zattera GF, di Summa M, Bottone W, Stacchino C, et al. Stentless porcine and pericardial valve in aortic position. Ann Thorac Surg. 1992; 54(4):681-4.
27. Ionescu M, Pakrashi BC, Mary DAS, Bartek IT, Wooler GH. Replacement of heart valves with frame-mounted tissue grafts. Thorax. 1974;29:56-67.
28. Senning A. Fascia lata replacement of aortic valves. J Thorac Cardiovasc Surg. 1967;54(4):465-70.
29. Moraes CR, Arruda MB, Lagreca JR, Escobar M, Cavalcanti IL, Victor EG, et al. Válvulas cardíacas de fascia lata, dura-máter e pericárdio (resultados em 55 casos operados). Rev Col Bras Cir. 1976;60-2.
30. Puig LB, Verginelli G, Pileggi F, Belloti G, Kawabe L, Frack CC, et al. Homologous dura mater cardiac valve. J Thorac Cardiovasc Surg. 1972;64(1):154-60.
31. Butterfield M, Fisher J, Davies GA, Spyt TJ. Comparative study of the hydrodynamic function of the CarboMedics valve. Ann Thorac Surg. 1991; 52(5):815-20.

32. Vrandecic MO, Gontijo Filho B, Silva JAP, Fantini FA, Barbosa JT, São José MC, et al. Estudo multicêntrico dos resultados das trocas com o uso da bioprótese Biocor no Estado de Minas Gerais. *Rev Bras Cir Cardiol.* 1988;3(3):159-68.
33. Gabbay S, Bortolotti U, Wasserman F, Factor S, Strom J, Frater RWM. Fatigue-induced failure of the Ionescu-Shiley pericardial xenograft in the mitral position. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984; 87(6):836-44.
34. Schoen FJ, Fernandez J, Gonzalez-Lavin L, Cernaianu A. Causes of failure and pathologic findings in surgically removed Ionescu-Shiley standard bovine pericardial heart valve bioprotheses: emphasis on progressive structural deterioration. *Circulation.* 1987;76(3):618-27.
35. Pellerin M, Mihaileanu S, Couetil JP, Relland JY, Deloche A, Fabiani JN, et al. Carpentier-Edwards Pericardial Bioprosthesis in Aortic Position: Long-Term Follow-up 1980 to 1994. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:S292-6.
36. Pelletier LC, Carrier M, Leclerc Y, Dyrda I. The Carpentier-Edwards Pericardial Bioprosthesis: Clinical Experience With 600 Patients. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:S297-302.
37. Banbury MK, Cosgrove DM, Thomas JD, Blackstone EH, Rajeswaran J, Okies E, Frater RM. Hemodynamic Stability During 17 Years of the Carpentier-Edwards Aortic Pericardial Bioprosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1460-5.
38. Dalmau MJ, González-Santos JM, López-Rodríguez J, Bueno M, Arribas A. The Carpentier-Edwards Perimount Magna aortic xenograft: a new design with an improved hemodynamic performance. *Interactive. Cardiol Thoracic Surg.* 2006;5:263-7.
39. Wyss TR, Bigler M, Stalder M, Englberger L, Aymard T, Kadner A, et al., Absence of prosthesis-patient mismatch with the new generation of Edwards stented aortic bioprosthesis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010. 10(6): p. 884-7; discussion 887-8.
40. Braile DM, Ardito RV, Zaiantchick M, Santos JLV, Campos NLKL, Jacob JLB, et al. Estudo comparativo entre válvulas biológicas e válvulas mecânicas nas posições mitral e aórtica até 14 anos. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1988. 3(3):141-58.

41. Braile DM, Leal JC, Godoy MF, Braile MCV, Paula Neto A. Aortic valve replacement using bovine pericardial bioprostheses:12 years of experience. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2003;18(3):217-20.
42. Pomenrantzeff PMA, Brandão CMA, Cauduro P, Puig LB, Grinberg M, Tarasoutchi F, et al. Fisics-Incor Bovine Pericardial Bioprostheses:15 year Results. *The Heart Surgery Forum.* 1998;1(2):130-5.
43. Bacco FW, Sant'Anna JRM, Sant'Anna RT, Prates PR, Kalil RAK, Nesralla IA. St Jude Medical-Biocor bovine pericardial bioprosthesis:long-term survival. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2005;20(4):423-31.
44. Pomerantzeff PMA, Brandão CMA, Albuquerque JMAC, Stolf NAG, Grinberg M, Oliveira SA. Long-Term Follow Up of the Biocor® Porcine Bioprosthesis in the Mitral Position. *J Heart Valve Dis.* 2006;15:763-7.
45. Lucchese FA, Santana IR, Nesralla I, Salles CA, Figueiroa CS, Lobo NC, et al. Estudo multicêntrico da bioprótese porcina Labcor. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1988;3(3):169-74.
46. Walczak A, Kosmider A, Ostrowski S, Bitner M, Bartczak K, Jander S, et al. Early results of aortic valve replacement with Labcor biological prostheses. *Clin Exp Med Lett.* 2008;49(4):223-7.
47. National Standard. Cardiovascular Implants-Cardiac Valve Prostheses. ANSI/AAMI/ISO 5840:2005. Association for Advancement of Medical Instrumentation.
48. Gabbay S, Bortolotti U, Wasserman F, Factor SM. Haemodynamics and durability of mitral bioprostheses-an in vitro study. *Eur Heart J.* 1984;5(supple D):65-71.
49. Perry GJ, Helmcke F, Nanda NC, Byard C, Soto B, et al. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping. *J Am Coll Cardiol.* 1987; 9(4): 952-9.
50. Trowbridge EA, Lawford PV, Crofts CE, Roberts KM. Pericardial heterografts: why do these valves fail? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988; 95(4): 577-85.
51. Gabbay S, Bortolotti U, Wasserman F, Tindel N, Factor SM, Frater RW. Long-term follow-up of the Ionescu-Shiley mitral pericardial xenograft. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984. 88(5 Pt 1): 758-63.

52. David TE, Armstrong S, Maganti M. Hancock II bioprosthesis for aortic valve replacement: the gold standard of bioprosthetic valves durability? *Ann Thorac Surg.* 2010. 90(3):775-81.
53. Brown ML, Park SJ, Sundt TM, Schaff HV. Early thrombosis risk in patients with biologic valves in the aortic position. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011.
54. Jander N, Kienzle RP, Kayser G, Neumann FJ, Gohlke-Baerwolf C, Minners J. Usefulness of Phenprocoumon for the Treatment of Obstructing Thrombus in Bioprostheses in the Aortic Valve Position. *Am J Cardiol.* 2012;15;109(2):257-62.
55. Puvimanasinghe JP, Takkenberg JJ, Eijkemans MJ, Van Her Werden LA, Jamieson WR, Grunkemeier GL, et al. Comparison of Carpentier-Edwards pericardial and supraannular bioprostheses in aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006; 29(3): 374-9.
56. Arinaga K, Fukunaga S, Tomoeda H, Hori H, Ueda T, Mori R, et al. Twelve-year experience with the Carpentier-Edwards pericardial aortic valve at a single Japanese center. *J Artif Organs.* 2011; 14(3): 209-14.
57. Nogueira PSF, Moura ERF, Costa MMF, Monteiro WMS, Brondi L. Infecção hospitalar em um hospital universitário. *Rev. enferm. UERJ*, Rio de Janeiro, 2009 jan/mar; 17(1):96-101.

ANEXO 1 - PROTOCOLO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
Núcleo de Bioética
Comitê de Ética em Pesquisa
Ciência com Consciência

PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

Parecer Nº **0002285/08**

Protocolo CEP Nº **2559**

Título do projeto **Avaliação clínica e ecocardiográfica da prótese cardioprótese premium em posição aórtica**

Grupo **III**

Protocolo CONEP **0342.0.084.000-08**

Pesquisador responsável **Fábio Rocha Farias**

Versão **3**

Instituição

Objetivos

O objetivo deste estudo é fazer uma avaliação clínica e ecocardiográfica da Prótese Aórtica Premium em pacientes operados nos Serviços de Cirurgia Cardíaca da Alinaça Saúde Santa Casa - PUCPR e do Instituto de Neurologia e Cardiologia de Curitiba.

Comentários

Protocolo que visa a avaliar pacientes que foram submetidos a transplante de válvula de pericárdio bovino para averiguar sua efetividade em curto e médio prazo.

Termo de consentimento livre e esclarecido

Adequado a Res. 196/96

Conclusões

Tendo em vista que sanaram as pendências apontadas, incluindo a autorização da Unidade onde será realizado o estudo, dataram o cronograma e retiraram o termo "premium" do título, o projeto torna-se éticamente viável para execução.

Devido ao exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR, de acordo com as exigências das Resoluções Nacionais 196/96 e demais relacionadas a pesquisas envolvendo seres humanos, em reunião realizada no dia: **12/11/2008**, manifesta-se por considerar o projeto **Aprovado**.

Situação Aprovado

Lembramos aos senhores pesquisadores que, no cumprimento da Resolução 196/96, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deverá receber relatórios anuais sobre o andamento do estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do estudo.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP-PUCPR de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificado e as suas justificativas.

Se a pesquisa, ou parte dela for realizada em outras instituições, cabe ao pesquisador não iniciá-la antes de receber a autorização formal para a sua realização. O documento que autoriza o início da pesquisa deve ser carimbado e assinado pelo responsável da instituição e deve ser mantido em poder do pesquisador responsável, podendo ser requerido por este CEP em qualquer tempo.

Curitiba, 12 de Novembro de 2008.

Prof. Dr. Sergio Surugi de Siqueira
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
PUCPR

