

Hemólise intravascular nas válvulas cardíacas artificiais: estudo da bioprótese de dura mater

Constitui requisito essencial para o substituto valvar ideal ser razoavelmente atraumático aos elementos sangüíneos.

Neste trabalho, são apresentados os resultados da avaliação do grau de hemólise determinado pelas válvulas de dura mater no seu funcionamento normal e é feita também revisão sobre os mecanismos de trauma hemático, diagnóstico e resultados com outros tipos de próteses.

Foram estudados 36 pacientes, divididos em 3 grupos: controle - 9 indivíduos submetidos à revascularização miocárdica, aórtico - 12 pacientes com válvula de dura-máter em posição aórtica, e mitral - 15 pacientes com válvula na posição mitral. A avaliação foi feita após 6 meses da cirurgia e foram excluídos os pacientes cuja situação clínica poderia interferir como método utilizado.

Esse consistiu na determinação laboratorial dos níveis de DHL, HBDH, bilirrubinas, haptoglobinas (Hp), ferro sérico, hematócrito, hemoglobina e reticulócitos.

Os resultados demonstraram como método mais sensível à HBDH ($p < 0,05$). Bons indicadores foram também a DHL e Hp.

Concluiu-se que as válvulas de dura mater podem causar trauma hemático durante seu funcionamento normal em cerca da metade dos casos. Não foi encontrada diferença entre os grupos aórtico e mitral. A hemólise é sempre subclínica, apenas detectável por avaliação laboratorial específica. Nesse aspecto, a válvula de dura mater se aproxima dos requisitos ideais.

As lesões de valvas cardíacas, principalmente de etiologia reumática, constituem hoje importante problema clínico, tanto pela severidade, como pela sua ocorrência. Como exemplo disso, temos que em apenas uma instituição do Rio Grande do Sul ¹ foram hospitalizados em 1979, 691 pacientes com doença reumática crônica do coração, representando 15% dos internamentos e foram diagnosticados 80 casos novos no ambulatório ou 7% dos atendimentos naquele ano. No mesmo hospital, nos últimos 10 anos, dentre 3047 cirurgias cardíacas realizadas, 34% ou 1046 foram para correção de defeitos valvares ².

Muitas vezes é possível fazer a recuperação por técnicas de valvoplastia. Quando, porém, a fibrose e calcificação são intensas, a anatomia valvar pode estar de tal forma alterada que a substituição é o único recurso efetivo.

Essa necessidade fez surgir, desde 1951, as primeiras válvulas artificiais ³, inicialmente implantadas na porção descendente da aorta. Com o desenvolvimento da circulação extracorpórea, as próteses puderam ser utilizadas

em posição mais anatômica, o que ocorreu só na década de sessenta ³⁻⁵. Nessa época, Harken ⁴ já enunciava os seguintes requisitos para a válvula ideal: 1) feito com material inerte e compatível com os tecidos do receptor; 2) razoavelmente atraumática aos elementos sangüíneos; 3) não trombogênica; 4) durável; 5) causar mínima obstrução, quando aberta; 6) abrir e fechar rapidamente em resposta às variações de pressão; 7) relativamente competente quando fechada; 8) fixação permanente, em posição fisiológica, viável e segura; 9) não perturbar o paciente no funcionamento normal, produzindo ruído e 10) não mudar os hábitos do paciente.

Hoje, deve-se acrescentar que sua obtenção deve ser fácil, em diversos tamanhos e com armazenamento, sem prejuízos, possível por meses no mínimo. Mais ainda, em vista do estágio atual de desenvolvimento desse campo, a introdução de novos dispositivos artificiais no uso clínico só se justifica após estarem sua eficiência e durabilidade comprovadas.

Progressos importantes são continuamente realizados no setor de substituições valvares, principalmente quanto ao desenho e à escolha de novos materiais. Há disponibilidade hoje de válvulas artificiais que se aproximam do ideal desejado.

O trauma aos elementos sangüíneos tem sido objeto de relatos na literatura nos últimos 20 anos quase todos descrevendo graus diferentes do mesmo, causado por modelos diversos de próteses valvulares. Sabe-se que, embora não possa ser abolido, ele pode e deve ser mantido dentro de limites toleráveis pelo organismo. Para enfrentar esse problema, é necessário um minucioso conhecimento do modo pelo qual o sangue é traumatizado durante a passagem por dispositivos artificiais. Somente assim se poderão desenvolver sistemas mais aperfeiçoados. A partir de meados dos anos 60, esse assunto passou a atrair a atenção de pesquisadores nos campos da engenharia e da medicina e houve intensificação na formulação de teorias e estudos experimentais do trauma sangüíneo induzido por fluxo e contato com superfícies estranhas.

A válvula de dura mater é considerada bioprótese, uma vez que utiliza folhetos obtidos de membrana homóloga preservada em glicerina e esterilizada em solução antibiótica pouco antes do implante. A dura mater assim tratada torna-se um tecido morto, sem antigenicidade e conserva sua flexibilidade e resistência. É montada em suporte rígido metálico, revestido de tecido sintético, à semelhança de valva semilunar. Foi introduzida no uso clínico em 1971⁶. Desde então, foi largamente empregada em centros nacionais e estrangeiros, com desempenho aceitável.⁷⁻¹⁰

Seus resultados quanto à mortalidade, complicações técnicas, tromboembolismo, infecção e características hemodinâmicas são bem conhecidos^{9,11e12}, porém dados objetivos sobre hemólise intravascular não foram ainda publicados.

O objetivo deste estudo é: 1) analisar o comportamento da válvula de dura-máter quanto ao trauma causado aos elementos sangüíneos, através da avaliação do grau de hemólise presente nos pacientes e 2.) compará-la com outros modelos de uso corrente relatados na literatura.

Casuística e método

Foram analisados 36 pacientes atendidos nos ambulatórios de controle pós-operatório do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul, entre julho de 1977 e dezembro de 1978. Entre esses, 9 operados por cardiopatia isquêmica constituíram o grupo controle. Foi escolhido esse tipo de paciente por ser o que mais se assemelhava aos valvulares quanto à técnica cirúrgica, período de acompanhamento e outros elementos que poderiam constituir variáveis importantes para este estudo. Nesse grupo havia 7 pacientes do sexo masculino e 2 do feminino, faixa etária, de 44 a 67 anos (média 53,6 anos). O tempo de acompanhamento pós-operatório foi de 6 a 63 meses (média 22,6 meses) e as cirurgias realizadas foram 1, 2 ou 3 pontes de safena aorto-coronarianas, respectivamente, em 4, 3 e 2 pacientes.

Os 27 pacientes com prótese foram divididos em 2 grupos, conforme a posição, aórtica ou mitral, da mesma. No grupo aórtico havia 12 casos, 5 do sexo masculino e 7 do feminino faixa etária de 18 a 54 anos (média 29,8 anos) tempo pós implante de 6 a 18 meses (média 11,0 meses). Os tamanhos das próteses implantadas foram: 3 de 18 mm, 6 de 20 mm e 3 de 22 mm. O grupo mitral era composto de 15 pacientes, 10 do sexo feminino e 5 do masculino, na faixa de 15 a 57 anos (média 32,8 anos). O tempo de acompanhamento pós-implante foi de 6 a 36 meses (média 16,1 meses) e os tamanhos das próteses foram: 5 de 22 mm, 6 de 24 mm e 4 de 26 mm.

Para afastar causas de erro no método utilizado, foram excluídos os pacientes que apresentassem uma ou mais das seguintes características: duas ou mais próteses implantadas; lesão severa em outra valva; disfunção da prótese; trombose de prótese ou à distância; regurgitação paravalvar; menos de 6 meses de operatório; infarto do miocárdio recente ou antigo; aneurisma ventricular; diagnóstico suspeito de hematoma profundo; hepatopatia recente; insuficiência cardíaca severa; fibrilação atrial; mediastinite e infecção pulmonar.

Para avaliação de hemólise, presença anemia e carência de ferro, foram realizadas seguintes determinações laboratoriais: desidrogenase láctica (DHL)¹³; desidrogenase α -hidroxi-butírica (HBDH)¹⁴; bilirrubina total (BT)¹⁵; haptoglobina (Hp)¹⁶; ferro sérico (Fe)¹⁷; reticulócitos (R)¹⁸; hematócrito (Ht)¹⁹; hemoglobina (Hb)¹⁹.

Na análise clínica individual seguiram-se critérios de severidade de hemólise conforme descrito a seguir, modificados de Crexells²⁰, Eyster²¹ e de Roux²²: 1) grau leve (L) - < 600 U/1; HBDH < 140 U/1; BT 1,0 3,0 mg/dl; Hp ausente e R < 5,0%; 2) grau e (S) - DHL > 600 U/1; HBDH > 140 > 3,0 mg/dl; Hp ausente e R > 5,0%.

Em casos nos quais 2 a 4 provas estavam alteradas em relação à faixa normal, à hemólise foi considerada presente (P), embora a nível insuficiente para ser classificada em grau leve, portanto, subclínica.

Foi considerada a presença de anemia nos dados de hematócrito e hemoglobina, que de ambos estavam em nível inferior ao normal. Os pacientes com ferro sérico abaixo 75 μ g/dl foram considerados como carentes e ferro.

Para esses 3 itens (anemias, presença hemólise e carência de ferro), foram calculados os percentuais de casos de cada grupo e que se apresentaram. A comparação entre grupos foi realizada pelo teste Z, estabelecido o nível de significância de 5%.

Para as amostras de cada grupo foram calculadas as médias, os desvios-padrão e os erros-padrão das outras variáveis.

A análise estatística foi realizada pelo teste t de Student-Fischer para amostras não emparelhadas. Foram comparadas as médias dos grupos entre si e com o controle, estabelecido o crítico α em 5%.

As referências bibliográficas foram relacionadas de acordo com as recomendações da Associação Brasileira

de Normas Técnicas^{23,24}.

Tabela I - Análise comparativa dos resultados obtidos nos três grupos.

| | Controle | Aórtico | Mitral |
|--------------------------|----------------|-----------------|----------------|
| (U/l) | 286,44 ± 20,23 | 345,42 ± 27,24 | 330,13 ± 14,93 |
| (U/l) | 87,22 ± 6,40 | 120,00 ± 10,17* | 115,33 ± 6,58* |
| (mg/dl) | 0,83 ± 0,11 | 0,75 ± 0,07 | 0,63 ± 0,03 |
| (mg/dl) | 226,11 ± 43,99 | 139,91 ± 32,62 | 128,92 ± 19,07 |
| (µg/dl) | 85,63 ± 12,54 | 99,67 ± 12,29 | 93,93 ± 7,69 |
| (%) | 45,44 ± 1,49 | 44,33 ± 1,14 | 44,13 ± 0,82 |
| (g/dl) | 15,23 ± 0,52 | 15,11 ± 0,40 | 14,52 ± 0,31 |
| (%) | 0,81 ± 0,11 | 0,81 ± 0,08 | 0,91 ± 0,09 |
| Hemólise (% de casos) | 33,3 | 50,0 | 53,3 |
| Anemia (% de casos) | 11,1 | 8,3 | 0,0 |
| Carência Fe (% de casos) | 50,0 | 25,0 | 21,4 |

Os valores representados são a média, ± erro-padrão. São assinalados com asterisco aqueles que apresentam diferença significativa em relação ao controle ($p < 0,05$). Os valores não assinalados não mostram diferença em relação aos demais, grupos. Abreviações ver o texto.

Resultados

As médias dos dados individuais de cada amostra ± erro-padrão estão representadas na tabela I, assim como a análise comparativa entre os grupos. Os últimos 3 itens da mesma referem-se ao percentual de pacientes considerados com hemólise, anemia e carência de ferro.

No estudo comparativo entre as dosagens laboratoriais de cada grupo em relação aos demais, foi encontrada diferença significativa apenas para a HBDH ($p < 0,05$) tanto no aórtico, como no mitral, em relação ao controle.

Em nenhuma das demais dosagens foi encontrada diferença em relação ao grupo controle. O mesmo ocorreu para todas as amostras na comparação dos grupos aórtico e mitral entre si (tab. I).

As amostras de DHL e Hp, tanto no grupo aórtico como no mitral, tenderam à anormalidade, sendo os valores de t calculados bem próximos do nível de significância, porém não o atingindo.

Os resultados expressos de forma gráfica estão apresentados nas figuras 1, 2 e 3, respectivamente para os grupos controle, aórtico e mitral.

Não encontramos pacientes com grau leve ou severo de hemólise. Essa, quando presente, foi sempre subclínica, manifestando-se de 33,3% dos casos do grupo controle, 50,0% dos aórticos e 53,3% dos mitrais. Anemia, pelos critérios adotados, foi considerada presente em 1 caso do grupo controle (11,1%) e 1 do aórtico (8,3%), apenas.

Da mesma forma, encontrou-se carência de ferro em 50,0% do controle, 25,0% do aórtico e 21,4% do mitral.

Na comparação dos percentuais de hemólise, anemia e carência de ferro não foi encontrada diferença significativa em qualquer das vezes, quer em relação ao controle, quer dos grupos entre si (tab. I).

Discussão

Mecanismos de hemólise - Os processos traumáticos aos elementos sanguíneos poderiam ser classificados como basicamente químicos ou mecânicos, para fins de estudo²⁵. Sabe-se, entretanto, que muitos desses processos atuam de forma acoplada nas condições reais de fluxo. A colisão de uma hemácia com superfície sólida - processos mecânicos - além de causar dano físico à célula, pode ativar reações químicas entre a membrana celular e o material da

superfície. Por outro lado, essa colisão pode desencadear reações entre proteínas plasmáticas; e a superfície, como absorção e desnaturação. Essas podem, ainda, ativar reações entre elementos figurados, plaquetas por exemplo, levando à trombose.

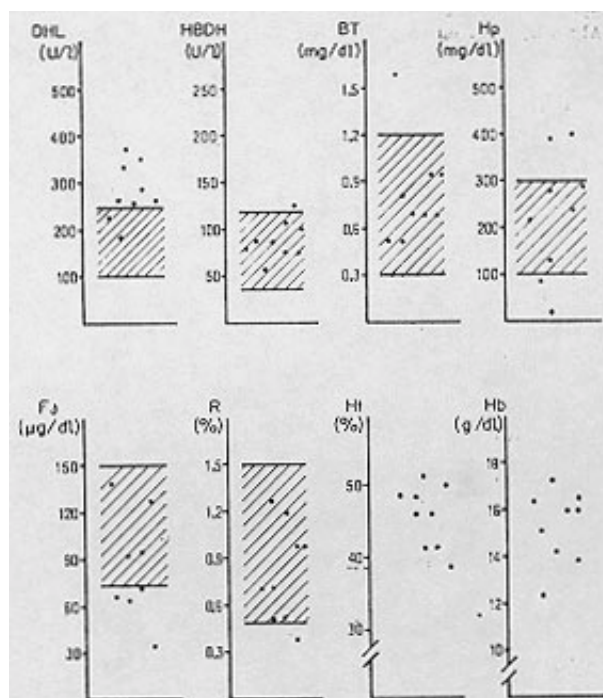


Fig. 1 - Representação gráfica dos achados individuais do grupo de controle. Cada ponto representa um paciente. O traçado hachurado corresponde à taxa de valores normais. Abreviações conforme o texto. Fe não foi dosado em um caso.

A despeito da aceitação dessas associações de processos, os estudos do traumatismo hemático têm procurado isolar, in vitro, os vários elementos e verificar como eles reagem separadamente nas várias situações. Estudam-se, por exemplo, hemácias na ausência de todos os demais elementos do sangue, podendo-se após, adicionar cada proteína isoladamente. Pode-se estudar apenas o comportamento das proteínas em certa situação. A maioria dos estudos atém-se às hemácias isoladamente. Apenas recentemente têm sido estudadas plaquetas e leucócitos.

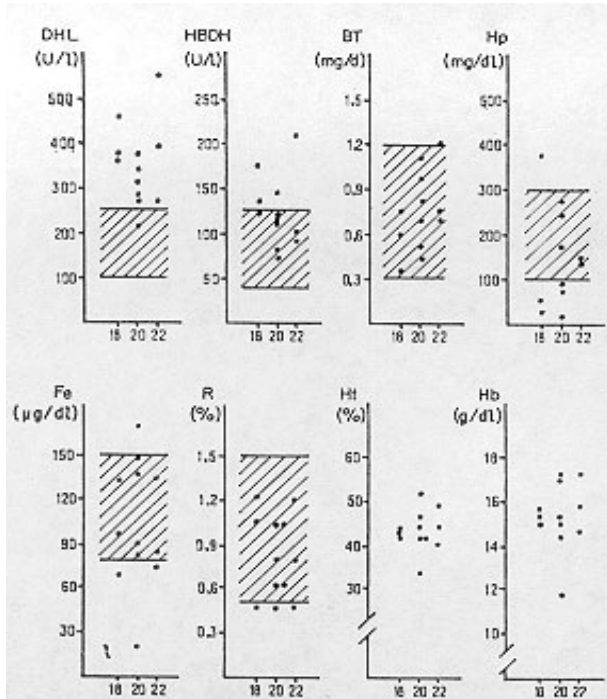


Fig. 2 – Representação gráfica dos achados individuais do grupo aórtico, da mesma forma que na figura 1. Os números correspondem ao diâmetro da valva em milímetros. Abreviações conforme o texto. Hp não foi dosado em 1 caso.

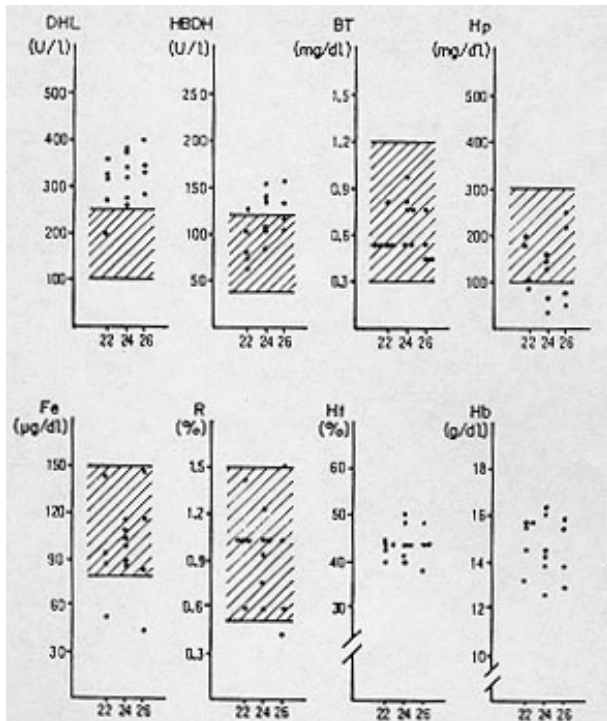


Fig. 3 – Representação gráfica dos achados individuais do grupo mitral, de forma semelhante à figura 2. Abreviações conforme o texto. Hp não foi dosado em 2 casos e Fe em 1.

O sangue circulante pode estar submetido a 2 tipos de fluxo: tubular e orifical. No fluxo tubular (fig. 4), o perfil é laminar ou turbulento. Em ambos, a velocidade da camada mais externa do fluido em contato com a superfície do vaso é igual a zero. Portanto, não há interação mecânica entre

os dois elementos. O gradiente de velocidade entre as camadas mais internas ou externas do líquido, entretanto, gera atrito entre elas. No fluxo turbulento existe grandes diferenças de velocidade nas camadas mais externas. No laminar, a variação é mais gradual. O atrito será proporcional ao gradiente de velocidade entre as camadas. Outro fator que influi nesse atrito é a viscosidade do líquido. No fluxo turbulento acrescenta-se o aumento de viscosidade determinado pelo movimento caótico (“eddy viscosity”).

No fluxo orifical (fig. 5), um jato entra em contato com uma porção de fluido relativamente quiescente, gerando camadas de atrito ao seu redor. Ainda nesta situação não há participação de superfície sólida no processo.

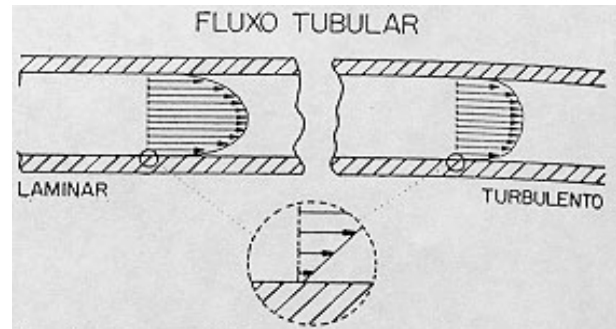


Fig. 4 – Representação dos fluxos tubulares, quanto à distribuição da velocidade das camadas do líquido. O fluido em contato com a parede não desliza sobre a mesma, pois a velocidade dessa camada é zero. O maior atrito ocorre entre essa camada líquida e a adjacente, pelo gradiente de velocidade entre as mesmas. Esse gradiente no fluxo turbulento é maior entre as camadas periféricas. No laminar, a variação é mais gradual (25).

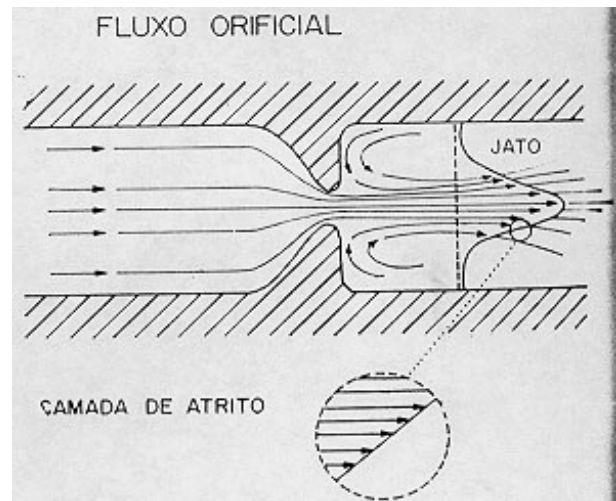


Fig. 5 - Camadas de atrito geradas por um jato incidindo sobre a porção de fluido em estado quiescente (25).

As características básicas dos atritos de fluxos descritos aplicam-se tanto a líquidos puros como às suspensões complexas, como o sangue. Certamente as células em suspensão afetarão certas características macroscópicas do fluxo, mas o processo de atrito permanece. Uma célula submetida a tais situações sofre uma distribuição de tensões sobre a sua membrana, exercida pelo líquido circundante. Conseqüentemente, ocorre deformação celular que pode levar à lise da membrana. Mesmo que isso não ocorra podem haver alterações irreversíveis na membrana celular que comprometerão sua função.

O grau de tensão a que cada célula individualmente estará sujeita depende da sua posição e orientação no momento em que as situações ocorrem, bem como da proximidade de outras células ou de superfícies sólidas. Nas condições reais, o dano causado pelo atrito do líquido não pode ser distinguido daquele produzido pelo contato de células com superfícies. Esse fato deve ser considerado sempre que se estuda hemólise, tanto “in vitro” como “in vivo”.

Existem numerosos modelos experimentais ora o estudo “in vitro” da hemólise causada pelas várias situações de fluxo e/ou de contato célula-superfície.

Caberia mencionar aqui a concordância no entendimento de serem 2 os determinantes primários da hemólise: a tensão ou atrito e o tempo de exposição. Se o tempo for muito curto, as células podem sustentar grandes tensões sem dano. Por outro lado, pequenas tensões mantidas ou repetidas por tempos longos, podem levar à hemólise. Há um nível mínimo de tensão, abaixo do qual a célula pode ficar exposta por tempo indefinido sem haver lesão. Esse limiar estaria em torno de 1500 a 2500 dina/cm² ^{26,27}, tanto em fluxo laminar como no turbulento. Acima de 40.000 dina/cm², haveria lise em intervalo de tempo muito curto ²⁸. No caso específico das válvulas artificiais, deve ser considerado o tempo estimado para uma célula ultrapassar o anel valvular. Esse é de 1 a 10 ms. Para essa faixa de tempo de exposição, o limiar de lise dos eritrócitos e das plaquetas seria da ordem de 200 a 400 dina/cm² ²⁹.

Na circulação normal, a máxima tensão a que os eritrócitos estão submetidos é mais de 10 vezes inferior ao limiar de lise estimado “in vitro”. Poder-se-ia concluir então que a ocorrência de hemólise intravascular em pacientes com próteses valvulares; ou lesões severas de valvas cardíacas seria conseqüência primariamente das interações entre células e superfícies promovidas pelos fluxos marcadamente anormais, antes que dos fluxos por si só. No que concerne às próteses, entretanto, há algumas evidências de que as células, podem ficar submetidas a tensões em camadas de fluxo determinadas pelas estruturas dos componentes que, se mantidas por longo tempo, podem levar à lise ²⁵. Existem outros fatores na situação clínica que podem contribuir para mais intensa hemólise “in vivo”.

Deve ser reconhecida, por fim, a existência de trauma que embora insuficiente para causar lise, pode provocar danos à membrana celular com perda parcial de seus componentes ou com escape para o plasma de elementos intracelulares. Estudos “in vitro” demonstram o aumento de hemoglobina e desidrogenase láctica plasmática, perdidas por hemácias danificadas. Também há diminuição do sódio e potássio intracelulares e aumento, no soro, de ácidos graxos; livres, triglicerídios e lipídios totais perdidos pela membrana celular. Tensões no nível de 100 a 500 dina/cm² são capazes de provocar alterações de membrana, modificando a permeabilidade. Isto está demonstrado em relação ao sódio, mas é provável que ocorra também para o potássio, ATP e 2-3 DPG ou mesmo para a hemoglobina. O mecanismo que permitiria a passagem de moléculas maiores seria a formação de poros ou orifícios maiores

temporários, ou ainda adelgaçamentos severos, locais e transitórios da membrana celular ^{25,30}.

Hemólise nas válvulas artificiais - Os estudos sobre incidência e grau de hemólise produzido pelas válvulas artificiais têm sido realizados “in vitro” e “in vivo”. Estudos “in vitro” buscam avaliar a intensidade do trauma necessário para causar lise entrocitária, medindo-o em unidades de pressão, analisando o desempenho de cada válvula em particular e comparando-as entre si. Relatos de estudos “in vivo”, especialmente no organismo humano, descrevem o grau de hemólise detectável clínica e laboratorialmente, bem como a tolerância dos indivíduos ao fenômeno, também procurando estabelecer comparações entre os modelos.

Para reproduzir as condições do organismo vivo, os estudos “in vitro” são realizados em circuitos simulados, onde se procuram imitar as funções do ventrículo, do átrio e da aorta por meio de membranas elásticas. As curvas de volume, pressão e fluxo próximas às fisiológicas são geradas por meio de bombas de pistão hidráulico controladas eletronicamente. A resistência periférica é produzida por um modelo elétrico análogo ao sistema circulatório, de maneira ajustável ^{29,31-34}. Um estudo restrito à medida da pressão do anel valvular em 3 modelos (Starr-Edwards, Bjbrk-Shiley e Lillehei - Kaster) mostrou que a válvula de bola produz trauma maior às células que as de disco, estando, entretanto, nas condições de repouso, ainda a 30-60% do limiar para hemólise. Nas válvulas de disco o valor ficou em 10% do limiar. Isso se poderia atribuir à movimentação da bola durante o ciclo cardíaco, pois no início da sístole quando a bola começa sua excursão, o orifício útil da válvula é bem menor que nas de disco e conseqüentemente, o atrito gerado é maior. Assim, as medidas realizadas suportam a idéia das válvulas de disco basculante possuírem melhores características hidrodinâmicas que as de bola ²⁹. Ainda o mesmo estudo mostrou que no anel da válvula de Björk-Shiley o trauma é maior quando fechada, pois permanece uma pequena fenda por onde o sangue regurgita (fig. 6), submetido a um grande gradiente de pressão. Nessa fenda é que ocorreria maior hemólise, bem como haveria formação de trombos pela ativação plaquetária resultante.

Outros autores ³³ haviam encontrado resultados discordantes: na comparação de hemólise em próteses de Bjbrk-Shiley e Lillehei-Kaster, observaram que nas primeiras a destruição de hemácias era maior e atribuíram esse achado a que o disco delas não se sobrepõe ao anel como nas de Lillehei-Kaster (fig. 6). Essa teoria havia sido confirmada por estudo posterior dos mesmos autores ³¹ com válvulas de bola. Suas conclusões diziam que o mecanismo de sobreposição nas bordas do oclisor causa um grau maior de hemólise que o de não-sobreposição, presumidamente devido a amassamento mecânico dos eritrócitos.

Na comparação “in vitro” do comportamento hemolítico de válvulas biológicas, de bola (Smeloff-Cutter) e de disco (Björk-Shiley) ³², encontrou-se que as primeiras causam muito menor lise. Isso pode ser explicado pelas melhores características hidrodinâmicas dessas válvulas. Os efeitos de contato sangue-superfície

parecem, pois, desempenhar papel menor nesse aspecto. Se os fenômenos de contato fossem mais importantes, o desempenho das válvulas biológicas seria pior, pois a possibilidade de contato com as células é bem maior, pela sua maior superfície e pelo maior tempo de estase de partículas atrás de cada folheto. A figura 7 procura representar as características de fluxo determinadas por alguns substitutos valvulares.

Sumarizando, podemos concluir que os estudos “in vitro” concordam em que as válvulas de tecido biológico provocam menor trauma hemático que as de disco basculante e essas, menor que as de bola. Isso seria consequência das características hidrodinâmicas dos modelos. Se o mecanismo de fechamento do oclisor com sobreposição das bordas ou com fresta diminuta, influi de

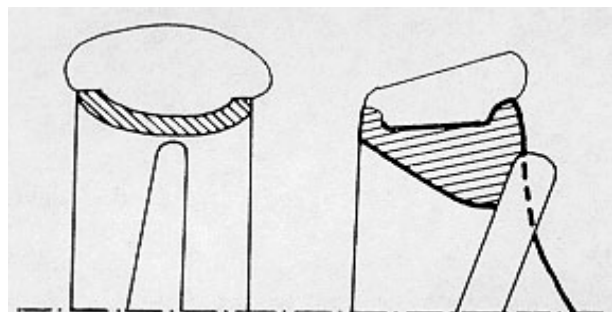


Fig. 6 – Desenho em corte transversal representado a forma de fechamento dos discos das próteses de Lillehei-Kaster (superior) e de Björk-Shiley (inferior). Note-se que o disco da primeira se sobrepõe ao anel externo, enquanto o da última guarda pequena distância do anel, permitindo dessa forma alguma passagem de sangue quando fechada.

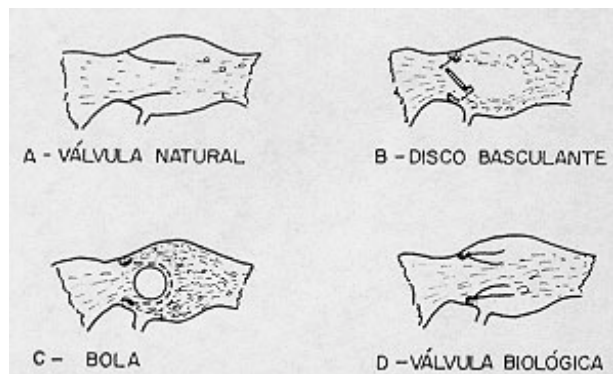


Fig. 7 – Representação esquemática das alterações no fluxo sanguíneo ao atravessar valvas artificiais. A) fluxo natural; B) prótese de disco basculante, com seus dois orifícios de tamanho diferentes; C) prótese de bola, cujo o fluxo é lateral e D) válvula de material biológico com 3 folhetos, com fluxo semelhante ao de uma válvula semilunar natural.

uma ou de outra forma na intensidade do trauma é discutível. Por outro lado, a extensão da superfície da prótese em contato com o sangue tem importância secundária, pelo menos nas válvulas biológicas.

Na clínica, são observados síndromes de hemólise intravascular em 5 situações principais²⁸: nas lesões de valvas cardíacas (especialmente estenose aórtica), nas próteses valvares artificiais, nos enxertos intracardíacos de tecido sintético, na circulação extracorpórea e em certas condições onde há deposição difusa de fibrina intravascular.

Nas lesões de valva cardíaca significativas, muitos pacientes podem apresentar hemólise³⁵, mas a anemia é

muito leve e geralmente subclínica. Os enxertos intracardíacos usados na correção de defeitos septais, principalmente pacientes com persistência total do canal ventricular (defeitos dos coxins endocárdico) podem ficar expostos à incidência de jato dirigidos de sangue, causando níveis elevados hemólise que tornam necessária a reintervenção cirúrgica²⁸. Na circulação extracorpórea, destruição de hemácias não chega a ser e clinicamente significativa nas condições normais poucas horas de uso, mas aumenta progressivamente com a duração das perfusões, sendo crítica quando se deseja um suporte circulatório prolongado.

A incidência desse fenômeno em pacientes portadores de prótese artificiais é variável, especialmente quanto ao grau de destruição eritrocitária, conforme o modelo da válvula plantada.

Como veremos adiante, modelos mais antigos, especialmente os recobertos com tecido, apresentaram níveis severos de hemólise maior frequência. Os modelos metálicos recentes e os de tecido biológico costumam acompanhar de níveis leves ou ausentes. Fatores que contribuem para aumentar a hemólise são: regurgitação paravalvar, alterações na forma e tamanho de componentes (ex: “ball variance”), estenose do orifício ou trato de da prótese, exercício, lipedímia²⁸ e fibrilação atrial²². Se o aumento dos triglicerídeos e dos ácidos graxos livres, no soro de pacientes com prótese, é primário ou secundário ao implante da não está estabelecido, mas sabe-se que níveis elevados de lipídios aumentam marcadamente a fragilidade mecânica dos eritrócitos²⁸. Alguns autores relacionam a posição aórtica como associada a maior hemólise que a mitral^{35,36}, porém essa diferença não tem sido notada por todos^{20,22,37}.

É interessante ainda notar a presença hemólise clinicamente significativa em alguns pacientes sem defeitos hemodinâmicos, regurgitação paravalvar ou outras causas predisponentes. Isso sugere que o grau de hemólise observado “in vivo” é muitas vezes maior que a medida “in vitro” para o mesmo modelo de prótese.

Parte desse incremento adicional pode ser devido à lipemia periódica pós-alimentar, a aumentos de fluxo relacionados ao exercício e a processos destrutivos eritrocitários lentos ou extravasculares, que não se manifestam como hemólise imediata ou aguda²⁸.

Nos implantes de válvulas artificiais, porém, situações clínicas crônicas, é importante considerar a tolerância sistêmica à hemólise travascular persistente. Estudos experimentais em cães não anestesiados³⁸, observaram que liberação de hemoglobina à razão de 0,1 mg/Kg peso/min ou 0,1 mg/100 l de sangue bombeado não produziu aumento da hemoglobina plasmática ou do nitrogênio uréico, houve pequena nenhuma perda urinária de hemoglobina animais permaneceram vivos por semanas, sucumbindo após, por infecção. No organismo humano, a tolerância é igual ou maior. A modula óssea pode produzir eritrócitos em velocidade 7 vezes maior que o normal em face à anemia hemolítica^{39,40}. Em consequência, tanto a capacidade regenerativa dos eritrócitos se torna um fator importante de limitação quan-

do o grau de lise continuada aproxima-se ou excede 0,7 mg hemoglobina/100 litros de sangue bombeado. Abaixo desse nível, os mecanismos compensatórios naturais permitem uma tolerância adequada.

Diagnóstico - Estudos clínicos no diagnóstico de hemólise intravascular devem ser dirigidos para 4 aspectos⁴¹: 1) demonstração de presença de anemia, pela simples determinação de hematócrito ou hemoglobina; 2) determinação da presença e severidade da hemólise, através de várias determinações; 3) avaliação de estalos crenciais secundários, à perda de ferro ou a hematopoiese acelerada, pela determinação do ferro sérico e/ou ácido fólico; 4) consideração da possibilidade de fatores contribuintes ao aumento da hemólise, particularmente disfunção da prótese. No nosso estudo foram selecionados pacientes sem disfunção demonstrável por critérios clínicos, visando a excluir esta situação.

A válvula de dura mater - Nos resultados do estudo clínico da hemólise intravascular em pacientes portadores de válvula de dura mater, observamos que a mesma causa um grau mínimo de trauma eritrocitário. Esse é suficientemente importante para ser detectado por estudo laboratorial em cerca de metade dos pacientes, porém não difere significativamente do esperado em população operada por outros motivos, onde se observou que a terça parte preenche os mesmos critérios de presença de hemólise. Anemia discreta foi notada em 2 casos, um no grupo aórtico e um do controle, porém em nenhum deles havia hemólise. Essa anemia talvez tivesse outra causa determinante.

Na comparação estatística, das amostras dos grupos aórtico e mitral com o controle, foi atingido o nível de significância apenas para a desidrogenase a hidroxibutírica (HBDH). Esse fato revela por um lado a alta sensibilidade dessa enzima na detecção de pequenos graus de hemólise, o que aliás, já havia sido observado por outros²². Por outro lado, evidencia que o trauma causado pela prótese estudada é muito pequeno. A DHL e a hepatoglobina revelaram tendência à anormalidade, porém, não houve diferença significativa, o que talvez pudesse ocorrer numa amostragem maior. Pode-se inferir daí serem esses 2 índices também sensíveis e úteis no diagnóstico de hemólise intravascular.

Entre os grupos mitral e aórtico, não foi encontrada qualquer diferença significativa, fato que talvez corrobore os achados de outros autores que sugerem não haver diferença entre o grau de trauma provocado pela prótese quando na posição mitral e aórtica^{20,22,37}.

Os resultados das dosagens de ferro sérico não evidenciaram estados carências maiores nos portadores de válvulas em relação ao controle. Pelo contrário, nesse grupo o percentual de pacientes com níveis baixos de ferro foi ainda maior que nos grupos de válvulas, embora não tenha havido significação estatística nesta comparação. Este achado, muito interessante, talvez reflita a situação da população em geral e sugere que esse índice não deva ser utilizado isoladamente no diagnóstico ou pesquisa de estados hemolíticos.

Portanto, os achados clínico-laboratoriais relativos à

válvula de dura mater indicam que há um pequeno trauma causado às hemácias, de menor significação e diferindo pouco dos pacientes operados por outras patologias. O índice mais sensível é a desidrogenase α -hidroxibutírica. A DHL e as haptoglobinas viriam logo a seguir. Não há diferença no comportamento da válvula quanto à posição, mitral ou aórtica, do implante.

Outras válvulas artificiais - Outros modelos de substitutos valvares disponíveis para uso clínico têm sido objeto de avaliações quanto à hemólise intravascular. Além dos estudos "in vitro" já citados anteriormente^{29,31-34}, há vários relatos clínicos, dos quais destacamos apenas alguns, especialmente sobre as válvulas mais utilizadas ou mais recentes.

Entre as próteses mecânicas o modelo Starr-Edwards revela uma tendência hemolítica maior (só superada pelas de disco não basculante), hoje em uso muito restrito²². Os modelos de hastes descobertas e bola de silicone causam hemólise leve a severa em 37,3% dos casos na posição mitral e 42,5% na aórtica²⁰. Já os modelos de hastes recobertas e bolas metálicas causam hemólise em número muito mais elevado de casos: 91,7% na mitral e 92,5% na aórtica²⁰, 100% dos mitrais estudados⁴², ou ainda 74, % na média de várias posições³⁶. Anemia foi encontrada em 5 a 17% dos pacientes^{20,36}. Outros autores, entretanto, relatam resultados diversos, como hemólise diagnosticada em apenas 15% dos aórticos e 10% dos mitrais, sem diferença entre os modelos de bola metálica e de silicone³⁵.

As próteses de disco basculante mais utilizadas são os modelos de Björk-Shiley e de Lillehei-Kaster. Avaliação hematológica da primeira na posição aórtica⁴³ não revelou anemia nem carência de ferro nos pacientes sem regurgitação paraprotética. Foram, no entanto, evidenciados níveis significativamente alterados de haptoglobinas e desidrogenase láctica, levando à conclusão que há um grau pequeno de hemólise no funcionamento normal dessa prótese. Esse grau não estava relacionado ao tamanho da prótese nem ao seu gradiente em repouso, mas aumentou após breve exercício máximo. A mesma prótese estudada na posição mitral³⁷ mostrou resultados muito semelhantes. O modelo de Lillehei-Kaster, na posição mitral, difere do de Björk-Shiley muito ligeiramente, pela dosagem de níveis séricos de DHL mais elevados. Nos demais aspectos os 2 modelos se assemelharam³⁷.

O modelo Hall-Kaster de disco basculante recentemente desenvolvido 44 apresenta, 3 meses após o implante, significativa elevação dos níveis de DHL e redução das haptoglobinas. A hemoglobina está normal ou subnormal e as bilirrubinas estão em níveis normais. Esses dados indicam haver leve a moderada hemólise intravascular com esse modelo em posição aórtica⁴⁵.

Outro modelo de uso recente e ainda bastante limitado é a prótese St. Jude. Estudos experimentais em terneiros⁴⁶, nos quais se realizaram exames pré e pós-operatórios de hematócrito, DHL e haptoglobinas, mostraram que ela não contribui para o desenvolvimento de hemólise, nas posições tricúspide e mitral. Resultados do uso clínico, entretanto, ainda não foram publicados.

Entre as válvulas biológicas, as de mais largo uso são as heterólogas (válvulas aórticas de porco) preservadas em glutaraldeído. Sua avaliação clínica em posição atrioventricular ⁴⁷ não evidenciou tendência hemolítica entre 6 e 62 meses após o implante. Recentemente, um caso de anemia hemolítica no pós-operatório imediato de paciente com enxerto na posição mitral foi documentado. O estudo hemodinâmico excluiu a possibilidade de regurgitação paravalvar ou disfunção. A hemólise foi atribuída a traumatismo pelo revestimento de tecido de dacron do enxerto, pois se resolveu espontaneamente, 4 meses após o implante, provavelmente devido à endotelização do dacron ⁴⁸. Noutro caso relatado ⁴⁹, em fase mais tardia pós-operatória, atribuiu-se a anemia hemolítica a defeitos estruturais que aumentavam o gradiente transvalvar.

Vários estudos comparativos entre válvulas de bola, disco não-basculante e enxertos aórticos homólogos são encontrados na literatura ^{21,22,50-52}. As de disco não-basculante são as que maior hemólise apresentam. Em situação intermediária, situam-se as de bola. Entretanto, seus resultados pioram quando recobertas, como vimos anteriormente. As de disco basculante mostram taxas modestas de hemólise, sendo seu o melhor desempenho entre as próteses mecânicas. Os enxertos aórticos homólogos apresentam nítida vantagem sobre qualquer das próteses, pois as dosagens efetuadas são invariavelmente normais, não demonstrando tendência hemolítica.

Conclusões

1) Os eritrócitos sofrem traumatismos mecânico-químicos ao atravessarem as válvulas cardíacas artificiais, que podem atingir níveis hemolíticos. Isso é determinado mais pelos fluxos anormais causadores de tensão na membrana celular do que pelo contato célula-superfície. 2) Estudos experimentais "in vitro" e "in vivo", bem como os resultados clínicos, concordam em que as válvulas de tecido biológico provocam menor trauma que as de disco basculante e essas, menor que as de bola.

3) Geralmente, o grau de hemólise causa do pelas próteses no funcionamento normal é bem tolerada pelo organismo humano e permanece em nível subclínico.

4) O índice mais sensível para o diagnóstico de hemólise intravascular por válvula artificial é a dosagem da desidrogenase α -hidroxibutírica, vindo a seguir desidrogenase láctica e haptoglobina.

5) A válvula de dura mater causa mínima hemólise detectável por estudo laboratorial, mas insuficiente para constituir problema clínico.

6) Nesse aspecto, a válvula de dura mater aproxima-se do ideal desejado para um substituto valvar.

7) Os resultados neste estudo podem servir de parâmetro para o diagnóstico clínico de disfunção valvular a partir da determinação da severidade de hemólise intravascular.

Agradecimentos

Aos Profs. Rubem Rodrigues e Eduardo Faraco, aos Drs. Victor E. Bertoletti, Raul F. A. Lara, Flávio A. Pereira, Cláudio P. Oliveira, Elizabete C. Mattos, Edgar M. Wagner, Edeimar Pereira e João Ricardo Sant'Anna e às Sras Mara Regina Feeburg e Deijanira Almeida. Os pacientes estudados foram operados pelos Drs. Ivo A. Nesralla, Paulo R. Prates e Fernando A. Lucchese.

Summary

An essential requisite for an ideal heart valve substitute is to be reasonably atraumatic to the blood elements. In order to evaluate trauma to the blood cells caused by dura mater valves, we studied 36 patients comprising the groups, as follows: control group - nine patients submitted to myocardial revascularization; aortic group - twelve patients with isolated aortic valve replacement; mitral group fifteen patients with isolated mitral valve placement. The studies were done after sixth postoperative month and those cases in whom a clinical situation could interfere with, the method were excluded. This consisted of laboratorial determinations of serum lactic dehydrogenase (DHL) and α -hydroxybutyric dehydrogenase (HBDH) activities, total bilirubin, haptoglobin (Hp), serum iron, hematocrit, hemoglobin and reticulocyte count.

The results demonstrated that the most useful method for evaluation of intravascular hemolysis was the HBDH ($p < 0.05$). Good indicator, also were DHL and Hp.

It was concluded that dura mater heart valve prosthesis can cause some red cell trauma when functioning normally, in about one half of the cases. No difference was found on the degree of trauma to the erythrocytes in regard to the aortic or mitral position of the valve. This trauma is always very mild and subclinical, only detectable by specific laboratory determinations. As far as trauma of blood cells is concerned, the valve studied closely approximates the ideal heart valve substitute.

Referências

1. Serviço de Arquivo Médico e Estatística. Relatório Anual 1979. Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia, Porto Alegre, 1979. p. 25.
2. Dados do Arquivo do Setor de Cirurgia Cardiovascular do Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/ Fundação Universitária de Cardiologia, de 1969 a 1979.
3. Hufnagel, C. A. - Vessels and valves. In Davila, J. C. (ed) - Second Henry Ford Hospital International Symposium on Cardiac Surgery. Appleton-Century-Crofts, New York, 1977. p. 43.
4. Harken, D. E. et al. - Aortic valve replacement with a caged ball valve. *Am. J. Cardiol.* 9: 292, 1962.
5. Starr, A. et al. - Aortic replacement with semi-rigid ballvalve prosthesis. *Circulation*, 27: 779, 1963.
6. Puig, L. B. et al. - Homologous dura mater cardiac valve: preliminary study of 30 cases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 64: 154, 1972.
7. Abdulmassih, C., Neto e col. - Reoperações em prótese de dura mater. *Arq. Bras. Cardiol.* 30 (Supl. 2): 178, 1977.
8. Favaro, R. - Discussão de ROE, B. B. (panel chairman). Long term results of cardiac valve replacement. In Davila, J. C. (ed.) Second Henry Ford Hospital International Symposium on Cardiac Surgery. Appleton-Century-Crofts, New York, 1977. p. 521.

9. Puig, L. B. e col. - Experiência em 776 pacientes portadores de valva de dura mater. *Arq. Bras. Cardiol.* 29: 501, 1976.
10. Puig, L. B. e col. - Seis anos de experiência com valva de dura mater. *Arq. Bras. Cardiol.* 30 (supl. 2): 173, 1977.
11. Gregori, F., Jr. e col. - Avaliação hemodinâmica tardia da valva de dura mater em posição mitral. *Arq. Bras. Cardiol.* 31: 13, 1978.
12. Puig, L. B. e col. - Avaliação hemodinâmica da valva de dura mater mitral e tricúspide. *Arq. Bras. Cardiol.* 29: 297, 1976.
13. Wroblewski, F.; Ladue, J. S. - Lactic dehydrogenase activity in blood. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 90: 210, 1965.
14. Rosalki, S. B.; Wilkinson, J. - Reduction of ketobutyrate by human serum. *Nature*, 188: 1110, 1960.
15. Malloy, H. T.; Evelyn, K. A. - The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. *J. Biol. Chem.* 119: 481, 1937.
16. Kluthe, R. et al. - Quantitative estimation of human serum haptoglobins by an immunological method. *Nature*, 205: 93, 1965.
17. Schade, A. L. et al. - Bound iron and unsaturated ironbinding capacity of serum: rapid and reliable quantitative determination. *Proc. Sec. Exp. Biol. Med.* 87: 443, 1954.
18. Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Manual de Técnicas e Recomendações-Hematologia, São Paulo, 1975. p. 61.
19. Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. Manual de Técnicas e Recomendações - Hematologia, São Paulo, 1975. p. 31.
20. Crexells, C. et al. - Factors influencing hemolysis in valve prosthesis. *Am. Heart J.* 84: 161, 1972.
21. Eyster, E. et al. - Chronic intravascular hemolysis after aortic valve replacement. Long-term study comparing different types of ball-valve prosthesis. *Circulation*, 44: 657, 1971.
22. Roux, M. et al. - Bilans d'hémolyse chez 308 porteurs de prothèse valvulaire - Intérêt pratique et causes d'erreurs. *Arch. Mal. oCeur.* 69: 223, 1976.
23. Associação Brasileira de Normas Técnicas. Referências Bibliográficas. Norma NB-66. Rio de Janeiro, 1978. 17 p.
24. Moraes, I. N. - Elaboração da pesquisa científica. Ed. Publicações Médicas, Rio de Janeiro, 1978. p. 137.
25. Sutura, S. P. - Flow induced trauma to blood cells. *Circ. Res.* 41: 2, 1977.
26. Leverett, L. B. et al. - Red blood cell damage by shear stress. *Biophys J.* 12: 257, 1972.
27. Sutura, S. P.; Mehrjardi, M. H. - Deformation and fragmentation of human red blood cells in turbulent shear flow. *Biophys J.* 15: 1, 1975.
28. Bernstein, E. F. - Certain aspects of blood interfacial phenomena-red blood cells. *Fed. Free.* 30: 1510, 1971.
29. Tillman, W. et al. - Wall shear at artificial heart valves: a comparative in vitro study of a ball - and two disk valves. Trabalho apresentado no ISAO II, New York, 1979.
30. Frumin, A. M. - Hemolytic anemia with aortic valve prosthesis. In Jepso, J. H.; Frankl, W. S. (ed) Hematological complications in cardiac practice. W. B. Saunders, London, 1976. p. 95.
31. Fortune, R. L.; Henze, A. - Haemolysis in ball valves with overlapping and non-overlapping closing mechanisms. An experimental study. *Scand J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 9: 1, 1975.
32. Hausinger, G. et al. - In-vitro measurements of hemolysis and thrombosis. A comparative study of a ball-, a disc-, and leaflet aortic valve. *Proc. ESAO*, 1979. p. 243.
33. Henze, A.; Fortune, R. L. - Regurgitation and haemolysis in artificial heart valves - An experimental study of overlapping and non-overlapping closing mechanisms and of paraprosthetic leakage. *Scand J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 8: 167, 1974.
34. Tillmann, W. - In-vitro wall shear stress measurement at artificial heart valves: a comparative study. First International Conference on Mechanics in Medicine and Biology. p. LX 344 - IX 348.
35. Walsh, J. R. et al. - Intravascular hemolysis in patients with prosthetic valves and valvular heart disease. *Circulation*, 39-40 (Supl. I): 1135, 1969.
36. Slater, S. D.; Fell, G. S. - Intravascular hemolysis and urinary iron losses after replacement of heart valves by a prosthesis. *Clin. Sci.* 42: 545, 1972.
37. Nitter-Hauge, S. - Hemolytic after mitral valve replacement with the Bjork-Shiley and the Lillehei-Kaster disc valve prosthesis. *Br. Heart J.* 38: 977, 1976.
38. Bernstein, E. F. et al. - Prolonged mechanical circulatory support: Analysis of certain physical and physiologic considerations. *Surgery*, 57: 103, 1965.
39. Bernstein, E. F. - Effect of parenteral iron therapy on the tolerance to continued blood loss. *Surg. Gynecol. Obst.* 124: 778, 1967.
40. Coleman, D. H. et al. - Rate of blood regeneration after blood loss. *Arch Intern. Med.* 92: 341, 1953.
41. Kloster, F. E. - Diagnosis and management of complications of prosthetic heart valves. *Am. J. Cardiol.* 35: 872, 1975.
42. Wanderman, K. L. et al. - Hemolysis in Starr-Edwards clothcovered mitral valve prostheses. *Am. Heart J.* 90: 405, 1975.
43. Bjork, V. O. et al. - Haematological evaluation of the Bjork-Shiley tilting disc valve prosthesis in isolated aortic valvular disease. *Scand. J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 8: 12, 1974.
44. Hall, K. V. et al. - An improved pivotal disc-type prosthetic heart valve. *J. Oslo City Hospital*, 29: (1): 3, 1979.
45. Nitter-Hauge, S. et al. - Primacy clinical experience with the Hall-Kaster valve in the aortic position - Results at 3 months including hemodynamic studies. *Circulation*, 60: 155, 1979.
46. Emery, R. W. et al. - A new cardiac prosthesis: The St. Jude Medical cardiac valve - In vitro results. *Circulation*, 60: 148, 1979.
47. Rhodes, O. R.; McIntosh, C. L. - Evaluation of hemolysis following replacement of atrioventricular valves with porcine xenograft (Hancock) valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 73: 312, 1977.
48. Myers, T. J. et al. - Hemolytic anemia associated with heterograft replacement of the mitral valve. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 76: 214, 1978.
49. Migilligan, D. J. et al. - Hemolytic anemia with porcine xenograft aortic and mitral valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 79: 628, 1980.
50. Ahmed, R. et al. - Chronic hemolysis following mitral valve replacement. A comparative study of the Bjork-Shiley, composite-seat Starr-Edwards and frame-mounted aortic homograft valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 71: 212, 1976.
51. Donnelly, R. J. et al. - Chronic hemolysis following mitral valve replacement. A comparison of the framemounted aortic homograft and the composite-seat Starr-Edwards prosthesis. *Circulation*, 48: 823, 1973.
52. Slater, S. D. et al. - Haemolysis with Björk-Shiley and Starr-Edwards prosthetic heart valves: a comparative study. *Thorax*, 29: 624, 1974.