

Cirurgia Cardíaca: Válvula Mecânica ou Válvula Biológica

OILI, Lincoln Dametto ¹
COELHO, Fernanda de Souza²
TORRES, Bruna Moreno Brum ³
COTRIM, Hans Bossan⁴
DIAS, Vinicius Evangelista⁵

RESUMO: O objetivo deste trabalho é comparar o melhor tipo de prótese valvular cardíaca usada para reparar as patologias valvulares, que são doenças cardíacas que pertencem ao grupo composto pelos maiores problemas de saúde pública à nível mundial, aumentando assim o coeficiente de mortalidade. O coração é um órgão muscular que envia sangue para todo nosso corpo e as válvulas cardíacas são a chave para o bom funcionamento dele impedindo que o sangue retorne. Às vezes a utilização de procedimentos terapêuticos não invasivos que proporcionará a restauração funcional das válvulas cardíacas, sendo assim os cardiologistas e engenheiros se uniram para encontrar a melhor solução para confecção de válvulas melhores e mais inovadoras diminuindo os danos colaterais para proporcionar melhor qualidade de vida. As válvulas podem ser mecânicas ou biológicas, elas apresentam vantagens e desvantagens, seja por sua constituição como a mecânica, que requer o uso de anticoagulantes, ou por sua durabilidade como a biológica, que aumenta a incidência de reoperação.

Palavras-chave: válvula biológica; cirurgia cardíaca; válvula mecânica.

ABSTRACT: The objective of this study is to compare the best type of heart valve prosthesis used to repair valve diseases, which are heart diseases belonging to the group composed of the largest public health problems worldwide, thus increasing the mortality rate. The heart is a muscular organ that sends blood to our whole body and the heart valves are the key to its proper functioning by preventing blood from returning. Sometimes the use of non-invasive therapeutic procedures that will provide functional restoration of heart valves, so cardiologists and engineers have come together to find the best solution for making better and more innovative valves by reducing collateral damage to provide better quality of life. The valves can be mechanical or biological; they have advantages and disadvantages, either by their constitution or by mechanics, which requires the use of anticoagulants, or their durability as biological, which increases the incidence of reoperation.

Key words: biological valve; cardiac surgery; mechanical valve.

¹ Graduando do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) – Unidade de Bom Jesus de Itabapoana, RJ. E-mail: lincoln_oili@hotmail.com

² Graduando do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) – Unidade de Bom Jesus de Itabapoana, RJ. E-mail: fernandacoelho.89@gmail.com

³ Graduanda do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) – Unidade de Bom Jesus de Itabapoana, RJ. E-mail: brunabrumf@yahoo.com.br

⁴ Graduanda do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) – Unidade de Bom Jesus de Itabapoana, RJ. E-mail: hansbossan@gmail.com

⁵ Professor orientador: Doutorando em Medicina em Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte - MG na área de Coloproctologia (Câncer colorretal e fistulas anastomóticas). Mestrado em medicina em Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (Câncer colorretal e colostomia). Residência em cirurgia geral (Hospital São José da Avai Itaperuna RJ). Graduação em Medicina (Universidade Iguazu/Campus V- Itaperuna). Experiência Profissional em Terapia Intensiva, Hospital São José do Avai. Médico do trabalho em Secretaria de Saúde de Natividade - RJ. Professor do curso de medicina em Clínica Cirúrgica I, na Faculdade Metropolitana São Carlos (Bom Jesus Do Itabapoana - RJ). Professor do curso de Medicina na Universidade Iguazu, Campus V, (Itaperuna, RJ) nas matérias de Parasitologia Médica, Semiologia médica e Seminário Integrador. Pesquisador do Grupo de Pesquisa Bioética e Dignidade Humana. E-mail: viniciusdiasevangelista@gmail.com

INTRODUÇÃO

O coração é um órgão muscular que consegue enviar sangue para todo o nosso corpo, através de contrações musculares induzidas e controladas por impulsos eletroquímicos criados pelas chamadas células pacemaker. Elas são as responsáveis por assegurar que as contrações rítmicas do coração sejam sincronizadas. Sendo assim, as válvulas cardíacas são a chave para o bom funcionamento do coração, enquanto bomba muscular. As válvulas cardíacas são quatro: a aórtica, pulmonar, mitral e tricúspide, duas de cada lado do coração, assegurando que a contração muscular produz fluxo eficiente e unidirecional (DASI et.al, 2009).

Num estudo de base populacional realizado por Nkomo et al, a prevalência da doença valvular na população norte-americana foi estimada em 2,5%. Estes autores concluíram que a patologia valvular, pela sua frequência e risco de mortalidade associado, se mantém como um importante problema de Saúde Pública (RIBEIRO, 2013).

À luz da fisiologia cardíaca, o sangue flui através do coração em uma duração fixa das veias para os átrios, dos átrios para os ventrículos e dos ventrículos para as artérias (SHERWOOD, 2010).

As doenças do sistema cardiovascular são cada vez mais um problema significativo à saúde humana, com todos os novos maus hábitos, incluindo má alimentação e estresses psicológicos, sendo os principais causadores deste problema. Com tudo isso, aparece uma solução através de uma oportunidade de mercado, onde clínicos e investigadores encontraram uma série de pontos de interesse para o desenvolvimento de novos tipos de válvulas cardíacas que possam de alguma forma inovar e surpreender a indústria e ao mesmo tempo a prática da medicina (VESELY, 2005).

As válvulas cardíacas frequentemente usadas (mecânica e biológica) mostram algumas desvantagens. As primeiras são constituídas essencialmente por carbono e componentes metálicos e poliméricos, fazendo assim com que o usuário precise de tratamento com anticoagulante de forma contínua. As válvulas biológicas têm origem de tecidos animais (bovino e suíno), favorecendo as complicações e aumentando o risco de reoperação. Explica-se, deste modo, a confecção de válvulas cardíacas bioartificiais, com recursos tanto a componentes biológicos autólogos quanto a recursos da engenharia de tecidos (FILOVÁ et al, 2009).

2. VÁLVULAS CARDÍACAS

As doenças das válvulas cardíacas pertencem ao grupo composto pelos maiores problemas de saúde pública a nível mundial, aumentando assim o coeficiente de mortalidade, não sendo uma causa maior em idoso, quando se fala de países subdesenvolvidos, principalmente as crianças e os jovens são afetados por esta patologia. Ao contrário em países desenvolvidos, os distúrbios nas válvulas são diagnosticados em pessoas idosas, por isso sendo reconhecida como uma patologia degenerativa (MOL et al, 2009).

As válvulas biológicas dispensam o uso de anticoagulantes, mas sua durabilidade é limitada, em consequência da degeneração. Pode-se esperar que as biopróteses porcinas durem 15 anos na posição aórtica e até 10 anos na posição mitral; também por isto é recomendada para pacientes idosos e para os que não podem receber anticoagulantes. Há vantagens e desvantagens na utilização de próteses biológicas ou mecânicas e ambas devem estar disponibilizadas ao paciente (BAZAN, 2011).

Estas doenças interferem no bom funcionamento das válvulas ao restringir o movimento dos seus folhetos (leaflets) ou por danificarem a sua estrutura de apoio. Aumenta assim a probabilidade de acontecer falha no funcionamento fisiológico das válvulas, seja por estenose ou por regurgitação. Na estenose ocorre calcificação dos folhetos com consequente estreitamento da válvula, resultando numa maior resistência ao fluxo de sangue; já na regurgitação ocorre o fluxo inverso do sangue (DASI et al, 2009).

Nas intervenções cirúrgicas da válvula aórtica (válvula que separa a aorta do ventrículo esquerdo) a abordagem preferido, nos dias atuais, recai essencialmente na troca desta válvula. Já nas válvulas mitral e tricúspide (separação entre a aurícula esquerda e o ventrículo esquerdo, e entre a aurícula direita e o ventrículo direito, respetivamente), se for um indivíduo doente adulto, escolhe-se pela conservação das válvulas nativas. No tocante às válvulas tricúspide e pulmonar, os casos diagnosticados em adultos são menos comuns, exceto raras exceções. Apesar das diferentes abordagens no que toca à cirurgia destas quatro válvulas, há casos clínicos em que culminou em substituição da nativa por uma prótese (FILOVÁ et.al, 2009).

O tratamento cirúrgico quando necessário pode ser realizado através de preservação da válvula, em casos onde existe um menor comprometimento do aparelho valvar, fazendo-se somente o reparo chamado de plastia (MANGIONE, 2017).

Existem dois tipos de válvulas protéticas usadas para substituição: a biológica e a mecânica. A biológica é feita com tecidos de válvulas cardíacas suínas ou com tecido cardíaco bovino, entretanto pode desencadear reações do sistema imunológico e até mesmo rejeição, além de apresentar um desgaste ao longo do tempo, necessitando de troca da válvula. Já mecânica pode provocar coagulação, e, para evitar, há a necessidade do uso de medicamentos anticoagulantes. Apesar das próteses terem sofrido evoluções e transformações com intuito de obter um melhor funcionamento, tanto as atuais próteses biológicas quanto as mecânicas não estão isentas de apresentarem problemas em suas estruturas (ALMEIDA, 2014).

O Brasil é um dos grandes produtores de válvulas cardíacas do mundo e até 2002 movimentava nesse mercado mais de US\$ 10 milhões ao ano, tendo como principais fabricantes a Braile Biomédica S/A, a St. Jude Medical Brasil e o LabCor. Cerca de 8 mil a 10 mil doentes cardíacos recebem anualmente tanto próteses de válvulas biológicas, quanto mecânicas no País (BAZAN, 2011).

No Brasil, os aspectos econômicos marcam profundamente a escolha do tipo de válvula: 80% das próteses implantadas são biológicas. Isto, porque o SUS (Sistema Único de Saúde) paga por cada válvula biológica aproximadamente R\$ 950,00, enquanto que as mecânicas de duplo folheto custam ao Estado em torno de R\$ 3.690,00 (valores vigentes em 4 de fevereiro de 2010). Além disso, os portadores de válvulas mecânicas necessitam

continuamente medicação anticoagulante, que custa ao paciente cerca de R\$ 250,00 a R\$ 450,00 ao ano, sem contar as despesas médicas de seguimento (BAZAN, 2011).

2.1 VÁLVULA MECÂNICA

Nos dias atuais possuímos três opções de válvulas mecânicas, que são as válvulas caged-ball, válvulas tilting-disk e válvulas bileaflet. A primeira válvula substituída foi em 1952 por Hufnagel, válvula caged-ball. O mecanismo foi baseado na contração do coração, e quando a pressão do sangue dentro do coração excedeu a pressão exterior, a bola entrou para a “jaula” e permitiu o fluxo sanguíneo. Após a contração do coração, a pressão interna deste diminuiu, possibilitando o movimento da bola para trás contra a base da válvula, formando uma vedação (Filová et.al, 2009). A válvula caged-ball, de Hufnagel, tornou-se obsoleta após a introdução da invenção de Starr-Edwards, em 1962, que consiste numa bola de silicone enclausurada numa “jaula” metálica, bola esta que vai tapar o orifício da válvula impedindo o refluxo de sangue (FILOVÁ et.al, 2009; DASI et.al, 2009).

Foram fabricadas novas válvulas artificiais, focando-se na troca dos materiais e/ou das técnicas de construção. Desta forma, apareceram em seguida as válvulas tilting-disk, nos anos de 1969-1970, a partir de Bjork-Shiley e Lillehei-Kaster. Estas válvulas são formadas por um disco e um mecanismo de suporte, tendo o disco forma de anel e na sua constituição carbono pirolítico, coberto de politetrafluoroetileno (ePTFE). Através dos mecanismos de suporte, o disco fecha tapando o orifício da válvula e inclinam de modo a permitir a passagem do sangue, imitando o funcionamento da válvula natural (DASI et.al, 2009; FILOVÁ et.al, 2009; SEWELL-LOFTIN et.al, 2011).

As próteses valvares com origem mecânica são fundamentalmente formadas por carbono pirolítico combinado com componentes metálicos e poliméricos. Estes dispositivos apresentam fatores que representam risco ao paciente, elevando a possibilidade de inflamação com posterior trombose (SEWELL-LOFTIN et.al, 2011), devido a uma elevada tensão tangencial (MOL et.al, 2009), endocardite que ocorre em maior proporção na superfície do material estranho (FILOVÁ et.al, 2009) e a contínua necessidade de fazer terapia anticoagulante, que promoverá complicações hemorrágicas (MOL et.al, 2009). Mesmo assim, a nível de tempo de duração, é viável a longo prazo

para os indivíduos submetidos a este tipo de prótese valvar, em torno de 20 anos (SEWELL-LOFTIN et al, 2011).

Nos portadores de próteses valvulares cardíacas ocorre um fenômeno chamado de micro embolização, que não se resume à cirurgia para a sua colocação, mas estende-se ao tempo desta prótese. A incidência de micro embolização com o passar do tempo nestes doentes tem sido pesquisada através da detecção de sinais transitórios de alta intensidade (STAI) com Eco-Doppler Transcaneano. Estima-se que a prevalência de STAI se encontre entre os 50 e os 100%, nos portadores de válvulas mecânicas. Nestes a incidência de STAI é superior (85%) em relação aos portadores de válvulas biológicas (10%). A presença de STAI ocorre mesmo em doentes com válvulas mecânicas com funcionamento normal e sem a presença de outras fontes embólicas (SOUSA, 2008).

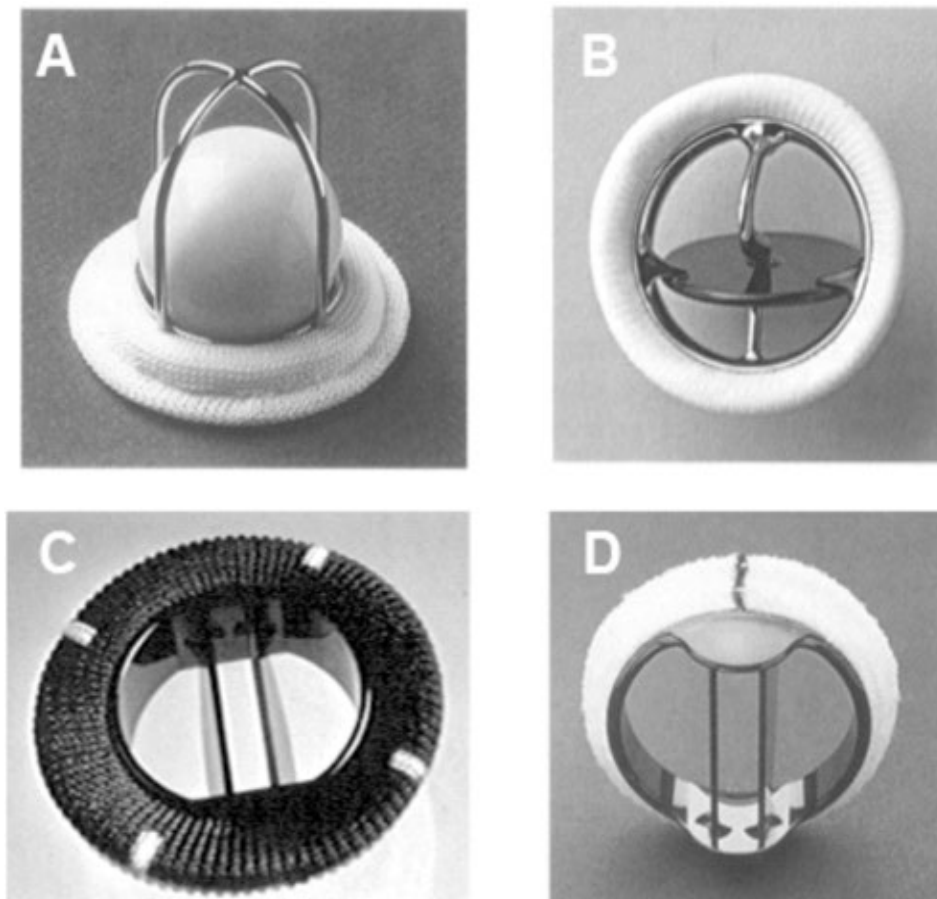


Figura 1: Válvula mecânica
 Fonte: Google imagens, 2018.

2.2 VÁLVULA BIOLÓGICA

Para contornar os problemas oriundos das válvulas mecânicas, como a terapia medicamentosa de anticoagulantes por toda a vida, e a possibilidade de hemorragias, apareceu uma nova alternativa: o uso de válvulas cardíacas de origem biológica (ALVES, 2013).

A necessidade de inovadoras opções terapêuticas para pacientes com doença valvar que apresentam elevado risco cirúrgico culminou à elaboração de uma intervenção menos invasiva: a substituição percutânea da valva cardíaca. Desde que Cribier et al. realizaram o primeiro implante humano, mais de 5 mil pacientes já foram tratados com uma das duas próteses biológicas percutâneas disponíveis, a prótese EdwardsSapiens (Edwards Lifesciences, Irvine, Estados Unidos) e a prótese aórtica CoreValve Revalving™ (CoreValve, Irvine, Estados Unidos) (GARCIA, 2009).

O sistema CoreValve, em sua terceira geração, consiste de três folhetos de pericárdio porcino, montados e suturados em um stent auto expansível de nitinol com 5 cm de comprimento. A parte inferior do stent tem grande força radial para afastar lateralmente os folhetos calcificados da valva aórtica nativa, impedir a retração elástica, diminuir a regurgitação perivalvar e implantar da forma certa a prótese na porta de saída do ventrículo esquerdo. A parte média é onde se encontram suturados os folhetos, tendo menor diâmetro para evitar o comprometimento dos óstios coronarianos. Já a parte superior se expande para fixação na aorta ascendente e alinhamento da endoprótese, e a malha do stent é suficientemente aberta para permitir o acesso de cateteres aos óstios coronarianos, depois de implantada a bioprótese (PERIN et al, 2009).

O sistema CoreValve encontra-se, atualmente, disponível nos tamanhos de 26 e 29 mm, para emprego em pacientes com anel valvar de 20 a 23 mm e de 24 a 27 mm, respectivamente. A prótese menor tem a válvula de 22 mm de diâmetro e a maior tem a válvula de 24 mm. É, hoje em dia, o único dispositivo aprovado pela ANVISA para substituição valvar aórtica percutânea (PERIN, 2009).

Os estudos divulgados são unânimes em demonstrar o adequado funcionamento das biopróteses aórticas implantadas por cateteres, observa-se queda importante ou resolução completa do gradiente de pressão transvalvar aórtico. A melhora hemodinâmica

precoce reflete-se rapidamente na melhora dos sintomas de insuficiência cardíaca. Em médio prazo, ocorre melhora na função e redução da hipertrofia do ventrículo esquerdo. De 50% a 70% dos casos apresentam regurgitação perivalvar discreta ou moderada após o término da intervenção, que tende a reduzir no prosseguimento. Regurgitação perivalvar elevada ocorre em torno de 5% dos casos e pode ser manuseada com novas dilatações da prótese com balões ou até o adicional de um implante protético. Não há informações sobre a degeneração estrutural desta prótese até 02 anos (TARASOUTCHI, 2011).

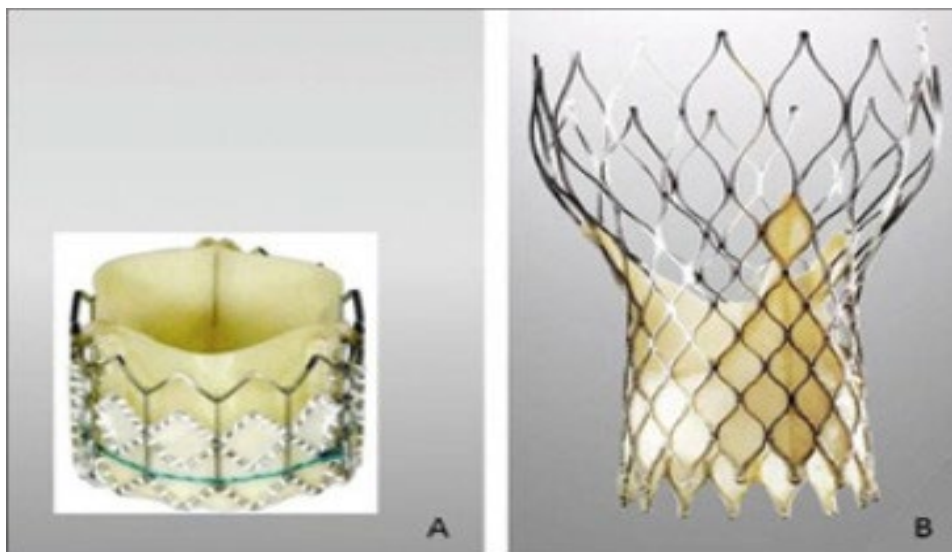


Figura 2: Sistema Core Valve com os folhetos de pericárdio porcino
Fonte: Google imagens, 2018.

De um modo geral, as próteses de origem animal (suíno e bovino) são manipuladas com baixas concentrações de glutaraldeído para minimizar a antigenicidade e estabilizar o tecido contra a degradação proteolítica que pode ocorrer aquando da implantação. Estas mesmas próteses sofrem descelularização passando por várias técnicas e são também tratadas com vários outros agentes químicos para reduzir a possibilidade de calcificar durante o implante e promover uma duração maior. Mesmo assim, poderão ocorrer falhas mecânicas e até mesmo calcificação, tornando-se o uso de válvulas biológicas preferencialmente recomendado para doentes com idades superiores a 65 anos, visto que as pessoas que recebem este tipo de próteses necessitam frequentemente de reoperação ao fim de 10-15 anos (SEWELL-LFTIN et.al, 2011; VESELY,2005).

Tanto os xenoenxertos (suíno e bovino) como os aloenxertos (enxertos de doadores humanos) podem levar à produção de tecido rico em fibrose, liderando a disfunção das válvulas com incidências de 2-4% de doentes/ano, aumentando assim os valores de trombozes por doente. Estas válvulas protésicas submetem os pacientes à necessidade de nova cirurgia em torno de após a implantação.

O avançar das idades do aloenxerto dador e do doente receptor tem sido associado às falhas do aloenxerto implantado e com a respectiva reoperação, por causa da degeneração rápida que ocorre nesta válvula, porque esta toma um trajeto lógico de degeneração, tal como a válvula nativa.

O fato desta degeneração depender da idade, deve-se a fatores como: resposta imunológica ou revestimento progressivo do aloenxerto pelo tecido fibrótico do doente (FILOVÁ et.al, 2009).



Figura 3: Válvula biológica
Fonte: Google imagens, 2018.

Avanços recentes na engenharia de tecidos, que consiste na produção de um órgão que imite um natural, têm produzido resultados satisfatórios em relação às válvulas cardíacas oriundas dessa engenharia. Os produtos desta engenharia englobam não apenas válvulas cardíacas, mas também cartilagem, osso, nervos, músculos, fígado, entre outros tipos de tecido (DOHMEN et.al, 2009; HUTMACHER, 2001; KIM et.al, 2011).

Estas técnicas requerem geralmente o uso de scaffolds porosas, que servem de base tridimensional para a fixação inicial das células e subsequente formação de tecido *in vitro* e *in vivo*. Assim, a reconstrução ou substituição de órgãos a partir da engenharia de tecidos precisa de três componentes: as células colhidas do órgão dador, scaffold como

suporte celular e as biomoléculas (DOHMEN et.al, 2009; HUTMACHER, 2001; KIM et.al, 2011).

As propriedades das scaffolds determinam o desenvolvimento dos tecidos ou órgãos lesados, pois é a scaffold-3D que está em contato direto com as células humanas e que fornece as características necessárias para a proliferação e diferenciação celular (LI et.al, 2001).

Devido à possibilidade de os xenoenxertos derivados de bovino e suíno desenvolverem calcificação, têm vindo a desenhar-se novas scaffolds de forma a promover melhorias neste sentido (ALVES, 2013).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O método de abordagem utilizado trata-se de um estudo transversal, qualitativo e descritivo, sendo este na modalidade de revisão de literatura baseando-se nos artigos publicados até a presente data, utilizando como ferramentas de busca as páginas de dados dos sites Pubmed, Scielo, Medline e Lilacs.

Para uma comparação de qual a melhor válvula artificial, mecânica ou biológica, usada na cirurgia cardíaca para reparar problemas nas válvulas cardíacas naturais.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de todas as vantagens pertinentes a estes tipos de próteses, ocorrem ainda muitas limitações, sendo a principal desvantagem de ambas as válvulas (mecânicas e biológicas) a não-viabilidade. Em outras palavras, a incapacidade de crescimento e remodelação depois da implantação e, ainda, o fato de iniciarem a degeneração sem interrupção logo após sua colocação (SEWELL-LOFTIN et.al, 2011).

Sendo assim, uma nova interpelação tem vindo a ser desenvolvida com a intenção de encontrar as válvulas protésicas mais adequadas. A engenharia de tecido representa, desta forma, um caminho em evolução com capacidade para ultrapassar as limitações existentes, através da criação de uma válvula autóloga que previna a resposta imunológica e promova o crescimento, remodelação e reparação in vivo (MOL et.al, 2009).

A válvula mecânica tem um custo maior do que a biológica, uma vez que não é produzida no Brasil. Por isso considera-se que a decisão sobre qual válvula utilizar deve ser tomada caso a caso, considerando-se as condições clínicas e hemodinâmicas de cada paciente, o estado de sua doença, a expectativa de vida, sua condição geral de saúde, o estilo de vida e a possibilidade de utilização de medicamento (ALMEIDA, 2016).

O fundamental comprometimento funcional das diferentes próteses depende do tipo e modelo de cada uma, pode ser imediato ou progressivo, e implica novo procedimento cirúrgico, muitas vezes de emergência. O desfecho é dependente do diagnóstico preciso da disfunção, do estado clínico do paciente e suas comorbidades, e da experiência do cirurgião em reoperações.

Essas complicações podem ser decorrentes de disfunção estrutural, como calcificação ou ruptura de uma prótese biológica, ou não estrutural, como trombose de uma prótese mecânica com imobilização dos elementos móveis (TARASOUTCHI, 2011).

REFERÊNCIAS

ALVES, A.R.C, **Engenheira de tecidos: Válvulas cardíacas**. In: Rev Assoc Med Bras, v. 58, n. 06, p.639-643, 2012.

ALMEIDA, S. L, **Válvula mecânica ou biológica: qual a mais adequada?** In: Blog Cir Card, 2016.

BAZAN, O. et al., **Concepção de bancada e montagem de experimento para análise in vitro de próteses cardíacas mitrais**. In: Rev Bras Cir Cardiovasc, v.26 n.2 São José do Rio Preto, 2011.

DASI, L. et.al , **Fluid mechanics of artificial heart valves**. In: “ Clinical experimental pharmacology & physiology” v.36 n.2 p. 225-237, 2009.

DOHMEN, O. et.al, **Tissue-Engineered Heart Valve Scaffolds**. In: Annals of Thoracic Cardiovascular Surgery v. 15 n.6 p 362-367 2009.

FILOVÁ, E. et.al, **Tissue-Engineered Heart valves**. In: Physiological reserach v.58 n. 2 p. 141-158, 2009.

GARCIA, H. J. M et al, **Experiência inicial em Málaga (Espanha) com prótese aórtica CoreValve para tratamento de estenose aórtica sintomática grave**. In: Rev. Bras. Cardiol. Invasiva v.17 n. 2, 2009.

Revista DOMO	Itaperuna, RJ	Volume 03	Páginas: 1-12	Ano: 2023
--------------	---------------	-----------	---------------	-----------

HUTMACHER, D. W. et al, **Scaffold design and fabrication technologies for engineering tissues – state of the art and future perspectives.** In: Journal of Biomaterials Science, v. 12 n. 1 p. 107-124, 2001.

KIM, S. M. et al, **Alterações hemodinâmicas durante a revascularização do miocárdio sem utilização de circulação extracorpórea.** In: Rev. Bras. Anesthesiol. v.61 n.4, 2011.

LI, Y. et.al, **Effects of Three-dimensional Scaffolds on Cell Organization and Tissue Development.** In: Biotechnology and Bioprocess Engineering v.6 n. 5 p. 311-325, 2001.

MANGIONE, J. A., **Substituição da válvula mitral e aórtica.** In: Jornal de Cardiologia, publicado em 2017.

MOL, A. et.al, **Tissue engineered of heart valves: advances and current challenges.** In: Expert Review of Medical Devices v. 6 n. 3 p. 259-275, 2009.

PERIN, M.A. et al, **Substituição valvar aórtica percutânea para tratamento de estenose aórtica.** In: Arqui Bras Cardiol v. 99, n. 3, 2009.

RIBEIRO, A.H. S. **Prótese valvar mitral: 20 anos de seguimento de uma amostra de pacientes operados no hospital de clínicas de porto Alegre,** 2013.

SEWELL-FOFTIN, M. et al, **EMT-inducing biomaterials for heart valves engineering: taking cues from development biology.** In: Journal of Cardiovascular Translation Research v. 4 n. 5 p.658-671, 2001.

SHERWOOD, L. **Fisiologia Humana: das Células aos Sistemas.** Tradução da 7ª Edição. Cengage Learning. 2010.

SOUSA, V. T. et al, **Disfunção neurocognitiva após cirurgia valvular.** In: Acta Med Port. v. 21, n. 5, p. 475-482, 2008.

VESELY, I. **Heart valve tissue engineering.** In: Circulation Research v. 97 n 8, 2005.

TARASOUTCHI F. et al. **I Diretriz Interamericana de Valvopatias.** In: Arq Bras Cardiol v. 97n. 5 supl. 1 p.1-67, 2011.