

Emprego e avaliação em médio prazo da cúspide de homoenxerto decelularizado na correção da tetralogia de Fallot

The use and midium-term evaluation of decellularized allograft cusp in the surgical treatment of the Tetralogy of Fallot

Leonardo Andrade MULINARI¹, Fábio Binhara NAVARRO², Gustavo Klug PIMENTEL², Silvia Midori MIYAZAKI³, Cristiane Nogueira BINOTTO⁴, Eliana Costa PELISSARI³, Nelson Itiro MIYAGUE⁵, Francisco Diniz Affonso da COSTA⁶

RBCCV 44205-974

Resumo

Objetivo: Descrever a técnica de preparo e a evolução ecocardiográfica das cúspides de homoenxerto decelularizado utilizadas em pacientes com tetralogia de Fallot.

Métodos: No período de março de 2005 a agosto de 2007, 15 pacientes foram submetidos ao implante deste tipo de enxerto e foram acompanhados clinicamente e com ecocardiograma para avaliar o resultado morfofuncional dos enxertos.

Resultados: O acompanhamento médio foi de 12,7 meses (1-25 meses). A análise ecocardiográfica em médio prazo revelou: insuficiência pulmonar leve em nove (60%) pacientes, moderada em três (20%) e importante em três (20%); a função sistólica do ventrículo direito esteve preservada em 13 (86,7%) pacientes e com disfunção leve em dois (13,3%); 11 (73,4%) pacientes não apresentaram

gradientes na via de saída do ventrículo direito (VD), e em quatro (26,6%) pacientes evidenciou-se a presença de estenose leve; a mobilidade da cúspide foi normal em todos os pacientes; não houve espessamento maior de 1,5mm nas cúspides analisadas; não se detectou nenhuma calcificação nas cúspides. Catorze (93,3%) pacientes apresentaram *Z score* entre -1 e 0,7 e um (6,7%) paciente apresentou anel pulmonar com *Z score* de + 2,5.

Conclusão: O retalho de homoenxerto decelularizado parece ser uma boa opção para a ampliação da via de saída do VD nos pacientes submetidos à correção total da tetralogia de Fallot em médio prazo.

Descritores: Tetralogia de Fallot/cirurgia. Cardiopatias congênitas. Resultado de tratamento. Criança. Seguimentos. Transplante homólogo.

1. Professor Adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Paraná; Cirurgião Cardiovascular do Hospital Pequeno Príncipe.
2. Cirurgião Cardiovascular do Hospital Pequeno Príncipe.
3. Especialista em Cardiologia Pediátrica; Cardiologista Pediátrico do Hospital Pequeno Príncipe)
4. Doutor em Cardiologia Pediátrica; Cardiologista Pediátrico do Hospital Pequeno Príncipe.
5. Professor Titular da Pontifícia Universidade Católica do Paraná; Cardiologista Pediátrico do Hospital Pequeno Príncipe.
6. Professor Titular da Pontifícia Universidade Católica do Paraná; Cirurgião Cardiovascular do Hospital Pequeno Príncipe.

Trabalho realizado no Hospital Pequeno Príncipe Associação Hospitalar de Proteção à Infância, Curitiba, PR, Brasil.

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Leonardo Andrade Mulinari - Av. Marechal Floriano Peixoto 306, sala 141 Curitiba, PR – Brasil - CEP 80010-130 Tel/Fax: (41) 3018-9911.

E-mail: dr.mulinari@terra.com.br

Artigo recebido em 5 de novembro de 2007

Artigo aprovado em 22 de maio de 2008

Abstract

Objective: To describe the technique of implantation and to show the echocardiographic follow-up of the decellularized cusps allografts used in patients with Tetralogy of Fallot.

Methods: Fifteen patients underwent this implantation between March 2005 and August 2007 and they were clinically followed-up. An echocardiogram was performed to evaluate the morphofunctional result of the allografts.

Results: The mean follow-up was 12.7 months (1-25 months). The echocardiography results showed that pulmonary insufficiency was mild in nine (60%) patients, moderate in three (20%) patients, and severe in three (20%) patients. The results also showed that the systolic right ventricle function was normal in 13 (86.7%) and that there

was mild dysfunction in two (13.3%). Eleven (73.4%) patients did not present any gradient in the right ventricular outflow tract and four (26.6%) presented mild stenosis. The mobility of the cusps were normal in all cases and there was no thickness larger than 1,5mm. There was no calcification; 14 patients (93,3%) presented Z score between -1 and 0,7 and one patient presented dilated pulmonary annulus with a Z score of + 2.5.

Conclusion: In midium-term follow-up, the decellularized allograft seemed to be a good option for right ventricle outflow tract enlargement in patients underwent Tetralogy of Fallot.

Descriptors: Tetralogy of Fallot/surgery. Heart defects, congenital. Treatment outcome. Child. Follow-up studies. Transplantation, homologous.

INTRODUÇÃO

A tetralogia de Fallot (TF) representa aproximadamente 10% das cardiopatias congênitas, sendo a cardiopatia congênita cianótica mais comum [1]. Apesar de muitas vezes os pacientes chegarem para o tratamento cirúrgico tardiamente, a idade ideal para o tratamento é nos primeiros seis meses de vida, preferencialmente com a cirurgia para correção total [2-4].

Os princípios da correção cirúrgica intracardíaca pouco mudaram desde seu primeiro relato por Lillehei et al. [5], em 1955. A abordagem da estenose da via de saída do ventrículo direito (VSVD) pode ser feita de várias maneiras, dependendo do tipo morfológico do infundíbulo e da valva pulmonar. O alívio deve ser obtido, preferencialmente, com a ressecção da musculatura do infundíbulo do ventrículo direito e, quando necessário, comissurotomia pulmonar, correção átrio-pulmonar [6]. Para tal, devem ser respeitados os valores mínimos aceitáveis de dois desvios padrões abaixo do normal do anel pulmonar (Z score = -2) e a relação máxima da pressão do ventrículo direito com a pressão do ventrículo esquerdo (VD/VE 0,75) [7].

No entanto, para o alívio da estenose na VSVD, em aproximadamente 50% das correções, será necessária a ampliação com algum tipo de material sintético ou biológico, valvulado ou avalvulado. Esse tipo de material é o que denominamos de “remendo transanular”.

Vários tipos de remendos transanulares são utilizados no tratamento cirúrgico da TF. Dentre eles, destacamos os de pericárdio bovino com ou sem uma monocúspide, os de tecido sintéticos com monocúspides de politetrafluoretileno expandido (PTFE) e os de homoenxerto criopreservados [8]. Todos estes possuem limitações óbvias na busca de um remendo transanular ideal, tais como: falta de crescimento, aparecimento de calcificação e degeneração que comprometem a durabilidade [9].

Os resultados clínicos obtidos com a utilização do homoenxerto decelularizado na VSVD em forma de conduto valvulado na cirurgia de Ross mostraram-se excelentes [10]. Baseados nessa experiência com o uso de homoenxertos decelularizados, que apresentou as vantagens destes sobre os homoenxertos criopreservados, pois não se degeneraram com tanta rapidez e ainda permanecem com sua funcionalidade por longo tempo, passamos a utilizar este tecido quando foi necessária a ampliação da VSVD nos pacientes de portadores de TF.

O objetivo deste trabalho é descrever a técnica de preparo do retalho transanular com cúspide de homoenxerto decelularizado e também mostrar a evolução ecocardiográfica destes enxertos na ampliação da VSVD na TF.

MÉTODOS

No período de março de 2005 a agosto de 2007, foram operados 51 pacientes portadores de TF. Em cinco pacientes, a cirurgia realizada foi paliativa com *shunt* sistêmico pulmonar. Das 46 crianças remanescentes, 18 foram operadas apenas com acesso átrio/pulmonar, em 10, o retalho transanular constituiu-se de uma monocúspide de pericárdio bovino, em duas, foi utilizada monocúspide de homoenxerto criopreservado, em uma, foi utilizado um heteroenxerto l-hydro e, em 15 doentes, foi feita a ampliação com o uso de um retalho valvulado de homoenxerto decelularizado. Este tipo de enxerto nos foi disponibilizado a partir de março de 2005.

O objeto deste estudo foi acompanhar estes 15 pacientes portadores de TF que necessitaram ampliação da VSVD, sendo que para esta ampliação foi utilizado como tecido o homoenxerto decelularizado.

Este trabalho foi desenvolvido no Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil, e foi aprovado pelo Comitê de Ética dessa Instituição (CEPSH - HPP 24/2007).

O processo utilizado neste estudo para preservação e decelularização dos enxertos foi o denominado “PUC”, por ter sido desenvolvido no Banco de Valvas Cardíacas Humanas da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, entidade ligada à Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR).

Os homoenxertos foram colhidos de cadáveres que preenchessem os quesitos de doadores de órgãos. Os corações foram transportados até as dependências do Laboratório de Engenharia e Transplante Celular PUCPR, onde foram dissecadas as valvas cardíacas sob fluxo laminar, sendo nessa etapa aferidos os diâmetros com vela de Hegar. Em seguida, foram imersas em meio nutricional Roswell Park Memorial Institute (RPMI), contendo antibióticos cefoxitina 240µg/ml, lincomicina 120µg/ml, polimixina B 100µg/ml e vancomicina 50µg/ml por 24 horas, segundo protocolo vigente no Banco de Valvas Cardíacas Humanas da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba. Finalizada essa etapa, as valvas foram decelularizadas com sódio dodecil sulfato (SDS), processo que dura 10 dias, e mantidas, até o implante, em meio nutricional (RPMI) com antibióticos a 4°C. Ao final do processo, realizou-se análise histológica de controle, para comprovar a completa decelularização [11].

Destes 15 pacientes, dois já haviam sido operados previamente para correção total de TF e foram reoperados para corrigir reestenose na VSVD.

A idade desse grupo de pacientes variou de dois meses a 11 anos, sendo a média das idades para os pacientes submetidos à primeira cirurgia de 15,2 meses e a dos pacientes submetidos a reoperações de oito anos.

Após a instalação da circulação extracorpórea em hipotermia moderada (32°C) e a proteção miocárdica com cardioplegia sangüínea 4:1 multidose a 4°C (Braile Biomédica®), o átrio direito foi aberto, sendo realizada a exploração da cavidade ventricular direita, através da valva tricúspide, decidindo-se, então, se o procedimento seria realizado apenas com acesso átrio/pulmonar, ou seja, sem ventriculotomia. Caso contrário, o anel pulmonar foi ampliado o mínimo necessário para aliviar a VSVD. O anel foi mensurado com medidores graduados e comparado à tabela que relaciona o tamanho do anel pulmonar com a superfície corpórea.

Como o tamanho da cúspide aórtica ou pulmonar no adulto varia apenas poucos milímetros e somente uma cúspide seria utilizada, escolhemos qualquer enxerto entre 17mm e 23mm de diâmetro. Ao contrário dos enxertos criopreservados, que requerem cerca de 30 minutos para seu preparo, os decelularizados vêm embalados, prontos para uso. A embalagem foi aberta, o enxerto inspecionado e selecionada a cúspide maior, recortando-se o enxerto de forma que esta cúspide ficasse com segmento de parede aórtica ou pulmonar distalmente à cúspide, de tal maneira que a projeção da borda da cúspide ficasse no mesmo nível das bordas da valva pulmonar ao final do implante (Figuras 1 a 3).



Fig. 1 - Homoenxerto aórtico decelularizado

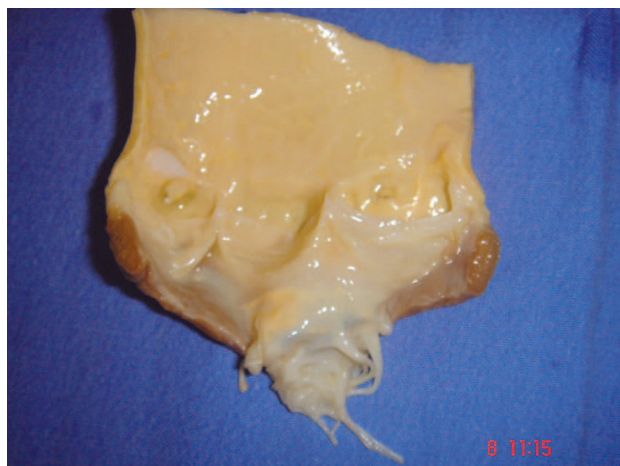


Fig. 2 - Homoenxerto seccionado no seu eixo longitudinal. Detalhe para a preservação do folheto anterior da valva mitral

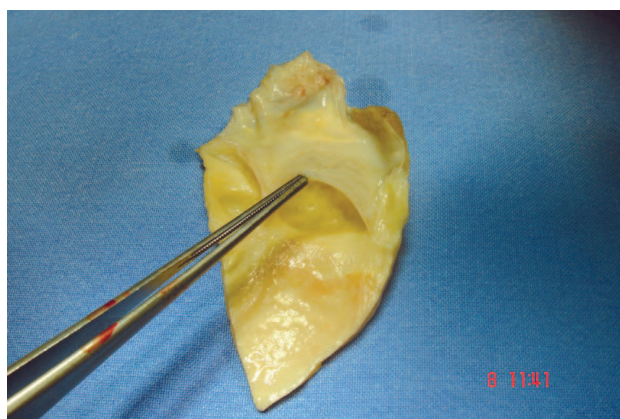


Fig. 3 - Monocúspide de homoenxerto aórtico com o folheto anterior da valva mitral

A preferência foi dada para homoenxertos pulmonares, se a ventriculotomia fosse realmente mínima (Figura 4), e para os aórticos, naqueles casos de infundíbulos hipoplásicos, pois a contigüidade aórtica-mitral permite que o folheto anterior da valva mitral do homoenxerto seja utilizado para a complementação do fechamento da ventriculotomia “abaixo” da monocúspide (Figura 5). Nos casos em que o homoenxerto utilizado era pulmonar e a extensão do enxerto mostrou-se necessária para o fechamento da ventriculotomia, utilizou-se um segmento de pericárdio bovino com esta finalidade (Figura 6).

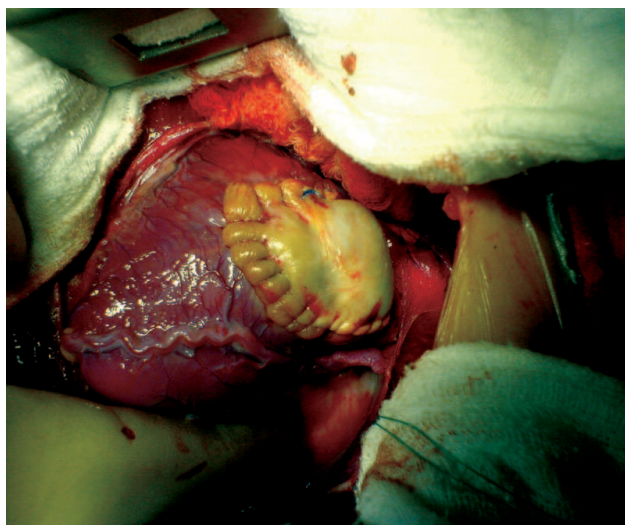


Fig. 4 - Implante de monocúspide de homoenxerto pulmonar

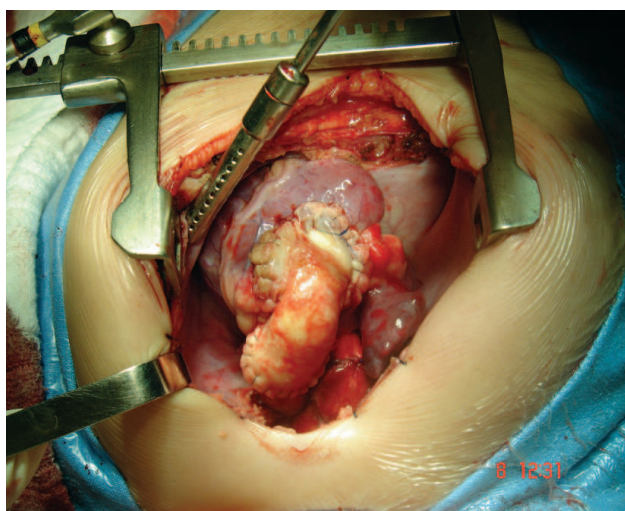


Fig. 5 - Implante de monocúspide de homoenxerto aórtico com extensão do folheto anterior da valva mitral

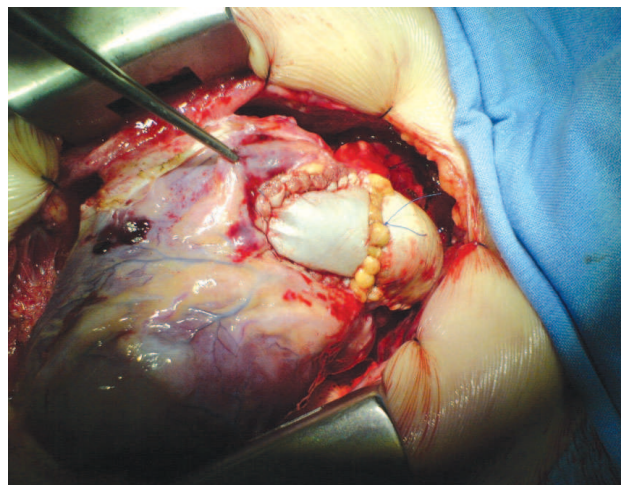


Fig. 6 - Implante de monocúspide de homoenxerto pulmonar com extensão de pericárdio bovino

O fechamento da comunicação interventricular (CIV) foi realizado através da valva tricúspide, com retalho de pericárdio bovino ou de PTFE. A seguir, o retalho transanular de homoenxerto decelularizado foi implantado, tendo-se o cuidado de deixar a borda da cúspide no mesmo plano das cúspides do paciente. Em um paciente, o enxerto foi bicúspide e nos demais, monocúspide. Ao final do procedimento, a relação da pressão VD/VE foi verificada em todos os pacientes.

Para a avaliação desses enxertos, os pacientes foram acompanhados desde o pós-operatório imediato e após a alta hospitalar, com avaliação clínica e ecocardiográfica. O ecocardiograma seguiu um padrão comparativo entre o realizado antes da alta hospitalar e os realizados nos retornos ambulatoriais, sempre buscando avaliar:

a) Insuficiência pulmonar: a insuficiência pulmonar foi avaliada pelo *color* Doppler na posição paraesternal eixo curto com visibilização da maior área possível do ventrículo direito e valva pulmonar. A insuficiência pulmonar foi considerada leve, quando o refluxo ocorreu em via de saída de ventrículo direito justavalvar; moderada, quando a área de refluxo atingiu 20% a 40% do ventrículo direito; e importante, quando a área de refluxo foi maior ou igual a 40% da área total do ventrículo direito, e ainda com reforço holodiastólico em ramos pulmonares;

b) Função do VD: foi avaliada pela fração de ejeção pelo método de Simpson, sendo considerada normal acima de 48%;

c) Gradiente na VSVD: expresso em gradiente pico. Estenose leve foi definida como gradiente pico entre 0 e 20mmHg, estenose moderada foi definida como gradiente pico maior 20 e 40mmHg e grave quando o gradiente foi maior do que 40mmHg;

d) Mobilidade da cúspide do homoenxerto: classificada em normal ou diminuída;

e) Espessamento do folheto: sendo considerado ausente com espessura menor do que 1,5mm, moderado com a espessura entre 1,5 e 3mm, e importante com espessura maior que 3mm;

f) Presença de calcificação: classificada como presente ou ausente;

g) Tamanho do “anel” pulmonar (*Z score*): denominamos aqui anel pulmonar a região logo abaixo à coaptação das cúspides do paciente com a do homoenxerto. Para o cálculo do *Z score*, utilizou-se a tabela de normogramas de acordo com a superfície corporal.

Neste estudo, os resultados limitam-se à análise do último ecocardiograma realizado nos pacientes.

RESULTADOS

Os 15 pacientes sobreviveram e foram acompanhados com retornos ambulatoriais, quando foram avaliados com exame clínico e ecocardiograma. A evolução média foi de 12,7 meses, variando de 1 a 25 meses.

Os pacientes se apresentam clinicamente bem, em classe funcional da *New York Heart Association* I ou II.

A análise ecocardiográfica do último retorno revelou:

a) Insuficiência pulmonar: nove (60%) pacientes apresentavam insuficiência pulmonar leve, três (20%), moderada e três (20%), importante;

b) Função do VD: 13 (86,7%) pacientes apresentavam a função sistólica do VD preservada e dois (13,3%), disfunção sistólica leve (FE pelo Simpson de 31 e 39%);

c) Gradiente na VSVD: 11 (73,4%) pacientes não apresentaram gradientes na VSVD e em quatro (26,6%) foi observada a presença de estenose pulmonar leve;

d) Mobilidade da cúspide do homoenxerto: foi normal em todos os pacientes;

e) Espessamento do folheto: não houve espessamento maior do que 1,5 mm nas cúspides analisadas;

f) Presença de calcificação: não se detectou nenhuma calcificação nas cúspides decelularizadas;

g) Tamanho do “anel” pulmonar (*Z score*): 14 (93,3%) pacientes apresentaram *Z score* entre -1 e 0,7 e apenas um (6,7%) apresentou anel pulmonar, com *Z score* de + 2,5.

DISCUSSÃO

Nossa conduta nos pacientes com TF com boa anatomia é sempre a correção total primária, em qualquer idade e tanto nas cirurgias eletivas como nos casos de emergência.

No aspecto cirúrgico da correção da TF atualmente o principal questionamento é: como se deve ampliar a VSVD? Como ampliar engloba vários aspectos, ou seja, quanto se

deve ampliar o anel pulmonar, que tecido deve ser usado nesta ampliação e como deixar a valva pulmonar competente em curto e longo prazo.

Este trabalho pretende mostrar uma alternativa para a ampliação da VSVD, com a utilização de um tecido homólogo, decelularizado e com cúspide. Com isso, buscamos a tentativa teórica de um enxerto com potencial de durabilidade muito maior do que os atualmente disponíveis.

Dois aspectos principais devem ser ressaltados quando a ampliação se fizer necessária: primeiro, que a evolução funcional tardia dos pacientes operados de TF é tanto melhor quanto menor for a presença de insuficiência pulmonar; segundo, que ausência de arritmias parece ser um fator importante na sobrevida tardia [12-14]. Portanto, quando for necessária a ampliação da VSVD, deve-se ter como meta realizar uma ventriculotomia mínima, pois menos cicatrização em tecido ventricular parece estar relacionada à menor incidência de arritmias, bem como usar algum tipo de mecanismo valvular para minimizar a presença de insuficiência pulmonar [15-17].

A ventriculotomia mínima é um passo fácil de ser alcançado durante o procedimento cirúrgico, no entanto, a competência da valva pulmonar permanece um desafio para os cirurgiões cardiovasculares. Ora, como os pacientes são operados ainda no primeiro ano de vida, a utilização de um mecanismo valvular tem que preencher os problemas da durabilidade, que são: o crescimento e a ausência de degeneração [18,19].

Recentemente, um novo tipo de processamento de tecidos biológicos vem despertando grande interesse. Este processo é denominado decelularização e consiste em diversos tratamentos químicos capazes de decelularizar as cúspides valvares e as paredes arteriais dos condutos. Para a decelularização, tem sido proposto o uso de tripsina, dodecilsulfato de sódio, octilphenoxietoxietanol, ácido deoxicólico, soluções hipo e hipertônicas, enzimas como a RNase e DNase, etanol e o glicerol. Independentemente da metodologia empregada, o objetivo é a obtenção de um tecido acelular, entretanto, sem danificar os componentes da matriz extracelular, como o colágeno e as fibras elásticas, além de manter a proporção das macromoléculas intacta. Dessa forma, procura-se obter uma matriz imunologicamente inerte, com propriedades biomecânicas preservadas, não-citotóxica e que seja totalmente biocompatível [20,21].

Os homoenxertos decelularizados já estão em uso clínico, em especial para substituição da VSVD em forma de conduto para a cirurgia de Ross, com bom resultado funcional. Estes estudos vêm demonstrando que os enxertos decelularizados podem estar relacionados a uma menor resposta imunológica, quando comparados aos enxertos criopreservados [22-25].

Apesar de existirem vários processos de decelularização, neste estudo todos os enxertos foram decelularizados com a técnica descrita como "PUC", totalmente elaborada pelo Banco de Valvas Cardíacas Humanas da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba.

Entendemos que esta tecnologia de preparo de tecidos, a decelularização, pode trazer benefícios para os pacientes portadores de TF. Ressaltamos que a disponibilidade destes enxertos é limitada, pois eles dependem de doações de órgãos.

A análise de qualquer substituto valvar deve ser feita em curto, médio e longo prazo. Neste estudo, por se tratar de pacientes com TF, a análise imediata fica prejudicada no que diz respeito à insuficiência, pois o ventrículo direito é muito hipertrófico e pouco complacente, não sendo possível proceder a uma avaliação precisa da insuficiência pulmonar. O ecocardiograma utiliza os mesmos métodos de avaliação da insuficiência aórtica para avaliar a insuficiência pulmonar; no entanto, todos estes métodos possuem limitações para a avaliação da valva pulmonar [26]. Outro aspecto a ser destacado é o fato de que, comparando pacientes com o mesmo grau de insuficiência pulmonar, aqueles que possuem o infundíbulo íntegro têm melhor evolução de longo prazo [27].

Como a proposta deste estudo é a de melhorar a evolução em médio e longo prazo dos pacientes submetidos à correção cirúrgica, limitamo-nos a analisar o último ecocardiograma que os pacientes realizaram.

A evolução imediata dos pacientes operados de TF, atualmente, é muito boa, no entanto, devemos nos preocupar com a evolução de longo prazo. Neste estudo, pudemos demonstrar com o acompanhamento ecocardiográfico que a ampliação da VSVD nos pacientes que receberam o homoenxerto decelularizado foi boa, tanto de forma imediata como até o médio prazo.

A ausência de qualquer calcificação e a presença de mobilidade e espessura normais das cúspides são os principais fatores que nos encorajam a utilizar estes substitutos com grande preferência sobre os de pericárdio bovino, por exemplo, que sabidamente se calcificam rapidamente após o implante [28].

Este tipo de retalho transanular foi eficaz, tanto para evitar a reestenose quanto para a eficiência da valva pulmonar. No entanto, este tipo de enxerto possui a limitação da disponibilidade. Finalmente, cabe registrar que, para uma avaliação da reestenose ou da insuficiência pulmonar tardia, necessitamos de um seguimento de mais longo prazo destes pacientes.

CONCLUSÃO

O retalho de homoenxerto decelularizado com cuspide parece ser uma boa opção para a ampliação da via de saída

do ventrículo direito nos pacientes submetidos a correção total da TF, em um período médio de 12,7 meses e máximo de 25 meses.

REFERÊNCIAS

1. Hoffman JI. Incidence of congenital heart disease: I. Postnatal incidence. *Pediatr Cardiol*. 1995;16(3):103-13.
2. Zannini L, Borini I. State of the art of cardiac surgery in patients with congenital heart disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2007;8(1):3-6.
3. Moraes Neto F, Gomes CA, Lapa C, Hazin S, Tenório E, Mattos S, et al. Tratamento cirúrgico da tetralogia de Fallot no primeiro ano de vida. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2000;15(2):143-53.
4. Sadiq A, Shyamkrishnan KG, Theodore S, Gopalakrishnan S, Tharakan JM, Karunakaran J. Long-term functional assessment after correction of tetralogy of Fallot in adulthood. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(5):1790-5.
5. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Varco RL. The direct-vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross circulation; results in thirty-two patients with ventricular septal defects, tetralogy of Fallot, and atrioventricularis communis defects. *Surgery*. 1955;38(1):11-29.
6. Pacifico AD, Kirklin JK, Colvin EV, McConnell ME, Kirklin JW. Transatrial-transpulmonary repair of tetralogy of Fallot. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;2(1):76-82.
7. Kirklin JK, Kirklin JW, Pacifico AD. Transannular outflow tract patching for tetralogy: indications and results. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1990;2(1):61-9.
8. Brown JW, Ruzmetov M, Vijay P, Rodefeld MD, Turrentine MW. Right ventricular outflow tract reconstruction with a polytetrafluoroethylene monocusp valve: a twelve-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(5):1336-43.
9. Bechtel JF, Gellissen J, Erasmi AW, Petersen M, Hiob A, Stierle U, et al. Mid-term findings on echocardiography and computed tomography after RVOT-reconstruction: comparison of decellularized (SynerGraft) and conventional allografts. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27(3):410-5.

10. Costa FD, Pereira EW, Barboza LE, Haggi Filho H, Collatusso C, Gomes CH, et al. Ten-year experience with the Ross operation. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(5):583-91.
11. Homoenxertos Valvares Decelularizados. Ensaio Experimentais e Clínicos. Banco de Valvas Cardíacas Humanas da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba. Curitiba: Pontifícia Universidade Católica do Paraná; 2007.
12. Kalil RAK, Prates PR, Sant'Anna JRM, Prates PRL, Vedolin L, Teixeira Filho GF, et al. Ausência de ventriculotomia previne arritmias ventriculares pós correção da tetralogia de Fallot? *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1997;12(1):30-3.
13. Folino AF, Daliento L. Arrhythmias after tetralogy of Fallot repair. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2005;5(4):312-24.
14. Uebing A, Fischer G, Bethge M, Scheewe J, Schmiel F, Stieh J, et al. Influence of the pulmonary annulus diameter on pulmonary regurgitation and right ventricular pressure load after repair of tetralogy of Fallot. *Heart.* 2002;88(5):510-4.
15. He GW. A new technique of transannular monocusp patch-repair of the right ventricular outflow tract in repair of tetralogy of Fallot. *Heart Lung Circ.* 2007;16(2):107-12.
16. Kirklin JW, Blackstone EH, Jonas RA, Shimazaki Y, Kirklin JK, Mayer JE Jr, et al. Morphologic and surgical determinants of outcome events after repair of tetralogy of Fallot and pulmonary stenosis. A two-institution study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103(4):706-23.
17. Kadner A, Tulevski II, Bauersfeld U, Prêtre R, Valsangiacomo-Buechel ER, Dodge-Khatami A. Chronic pulmonary valve insufficiency after repaired tetralogy of Fallot: diagnostics, reoperations and reconstruction possibilities. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2007;5(2):221-30.
18. Boethig D, Goerler H, Westhoff-Bleck M, Ono M, Daiber A, Haverich A, et al. Evaluation of 188 consecutive homografts implanted in pulmonary position after 20 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;32(1):133-42.
19. Sayk F, Bos I, Schubert U, Wedel T, Sievers HH. Histopathologic findings in a novel decellularized pulmonary homograft: an autopsy study. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(5):1755-8.
20. Cebotari S, Lichtenberg A, Tudorache I, Hilfiker A, Mertsching H, Leyh R, et al. Clinical application of tissue engineered human heart valves using autologous progenitor cells. *Circulation.* 2006;114(1 Suppl):I132-7.
21. Zehr KJ, Yagubyan M, Connolly HM, Nelson SM, Schaff HV. Aortic root replacement with a novel decellularized cryopreserved aortic homograft: postoperative immunoreactivity and early results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(4):1010-5.
22. Bechtel JF, Müller-Steinhardt M, Schmidtke C, Brunswik A, Stierle U, Sievers HH. Evaluation of the decellularized pulmonary valve homograft (SynerGraft). *J Heart Valve Dis.* 2003;12(6):734-9.
23. Hawkins JA, Hillman ND, Lambert LM, Jones J, Di Russo GB, Profaizer T, et al. Immunogenicity of decellularized cryopreserved allografts in pediatric cardiac surgery: comparison with standard cryopreserved allografts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(1):247-52.
24. da Costa FD, Dohmen PM, Duarte D, von Glenn C, Lopes SV, Haggi Filho H, et al. Immunological and echocardiographic evaluation of decellularized versus cryopreserved allografts during the Ross operation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(4):572-8.
25. Costa F, Fornazari DF, Matsuda CN, Torres RA, Sardetto E, Ferreira ADA, et al. Dez anos de experiência com a substituição da valva aórtica com homoenxertos valvares aórticos implantados pela técnica da substituição total da raiz *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2006;21(2):155-64.
26. Snider AR, Serwer GA, Ritter SB. *Echocardiography in pediatric heart disease.* 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1997. p.189.
27. d'Udekem d'Acoz Y, Pasquet A, Lebreux L, Ovaert C, Mascart F, Robert A, et al. Does right ventricular outflow tract damage play a role in the genesis of late right ventricular dilatation after tetralogy of Fallot repair? *Ann Thorac Surg.* 2003;76(2):555-61.
28. Anijar AM, Maluf MA, Buffolo E. Reconstrução da continuidade ventrículo-pulmonar (conexão VD-TP): técnicas e táticas cirúrgicas. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 1998;13(1):33-41.