

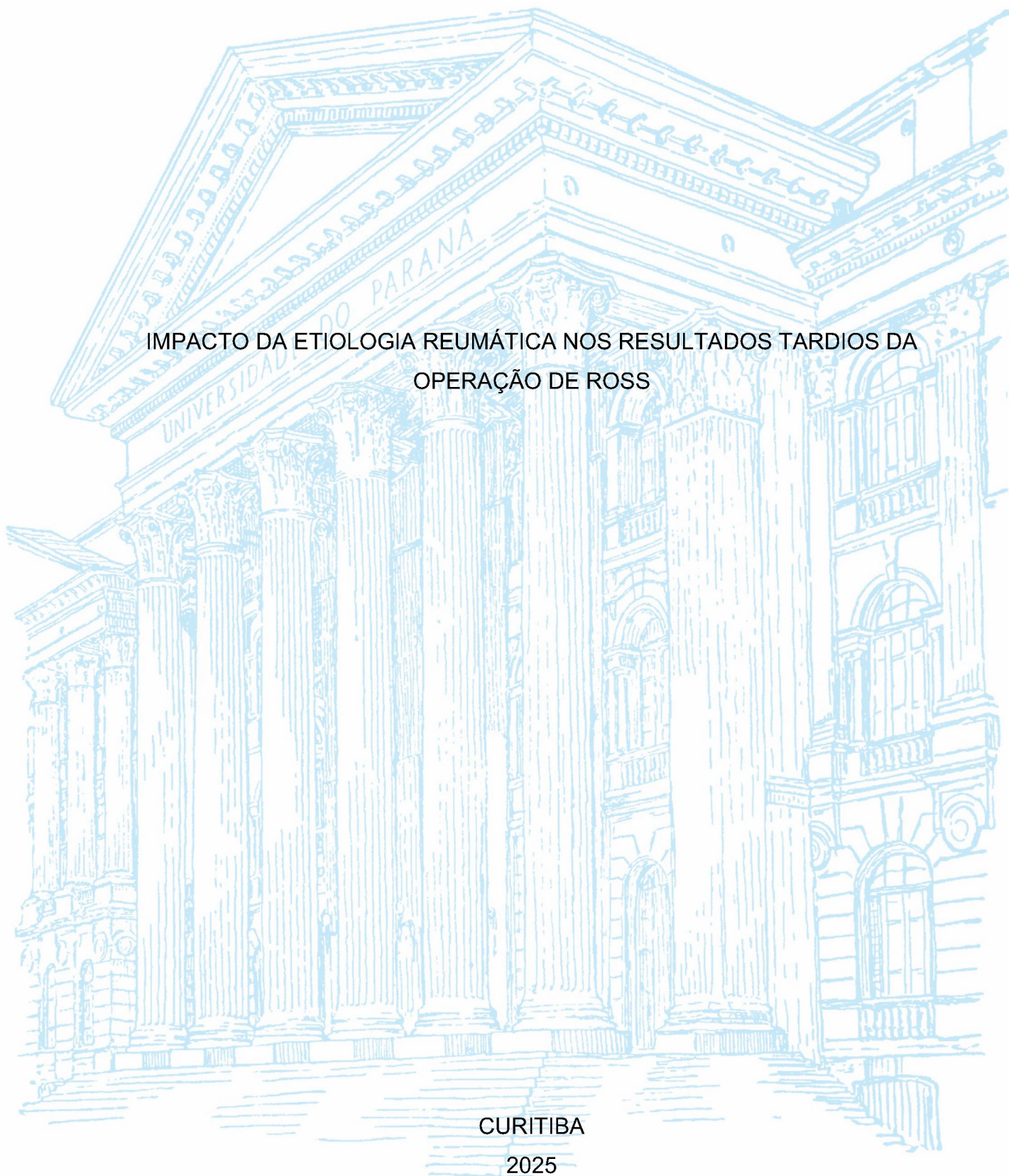
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANA BEATRIZ BRENNER AFFONSO DA COSTA RÉA

IMPACTO DA ETIOLOGIA REUMÁTICA NOS RESULTADOS TARDIOS DA
OPERAÇÃO DE ROSS

CURITIBA

2025



ANA BEATRIZ BRENNER AFFONSO DA COSTA RÉA

IMPACTO DA ETIOLOGIA REUMÁTICA NOS RESULTADOS TARDIOS DA
OPERAÇÃO DE ROSS

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em
Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor de
Ciências da Saúde, Universidade Federal do
Paraná, como requisito à obtenção do título de
Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Miguel Morita Fernandes da
Silva

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Leal Adam

CURITIBA

2025

R281 Réa, Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa
Impacto da etiologia reumática nos resultados tardios da
operação de Ross [recurso eletrônico] / Ana Beatriz Brenner
Affonso da Costa Réa. – Curitiba, 2025.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de
Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação Medicina
Interna e Ciências da Saúde, 2025.

Orientador: Miguel Morita Fernandes da Silva –
Coorientador: Eduardo Leal Adam.
Bibliografia: p. 41-46.

1. Valvopatia aórtica. 2. Cardiopatia reumática. 3. Doença da
válvula aórtica bicúspide. 4. Valva aórtica – cirurgia. 5.
Transplante autólogo. 6. Estenose da valva aórtica. 7.
Insuficiência da valva aórtica. I. Universidade Federal do Paraná.
II. Fernandes da Silva, Miguel Morita. III. Adam, Eduardo Leal. IV.
Título.

NLMC: WG 240

Catálogo na fonte elaborada pelo Sistema de Bibliotecas da UFPR,
Biblioteca de Ciências da Saúde – SD, com os dados fornecidos pelo autor.
Bibliotecário: Francisco José Cordeiro CRB9/1734.

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **ANA BEATRIZ BRENNER AFFONSO DA COSTA RÉA** intitulada: **Impacto da Etiologia Reumática nos Resultados Tardios da Operação de Ross**, sob orientação do Prof. Dr. MIGUEL MORITA FERNANDES DA SILVA, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 19 de Dezembro de 2024.

Assinatura Eletrônica

15/01/2025 15:59:41.0

MIGUEL MORITA FERNANDES DA SILVA

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

15/01/2025 21:51:02.0

FERNANDO RIBEIRO DE MORAES NETO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO)

Assinatura Eletrônica

24/02/2025 13:08:31.0

ANA CRISTINA CAMAROZANO WERMELINGER

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

13/01/2025 15:15:41.0

FABIO ROCHA FARIAS

Avaliador Externo (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS - CHC-UFPR)

Assinatura Eletrônica

13/01/2025 13:03:00.0

PEDRO FELIPE GOMES NICZ

Avaliador Externo (COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS)

Ao meu pai Francisco,
a quem tanto admiro,
pela inspiração e exemplo.

À minha mãe Marise,
pela dedicação, amor incondicional
e cuidado sem fim.

À minha irmã Ana Claudia,
que me motiva a ser uma melhor
companheira de profissão.

Aos meus avôs Iseu e Sérgio,
pelo privilégio de poder conviver
com pessoas e médicos excepcionais.

Ao meu marido Ricardo
e à minha filha Letícia,
pelo incentivo e amor.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Miguel Morita Fernandes da Silva, pela orientação da tese, pelo aprendizado do rigor da análise estatística e pelo incentivo ao espírito crítico.

Ao Prof. Dr. Francisco Diniz Affonso da Costa, pela dedicação ao meu aperfeiçoamento acadêmico, por me ensinar a importância da curiosidade para um pesquisador, pelo imprescindível auxílio na revisão do artigo e pela inspiração e exemplo para minha carreira.

Ao Prof. Dr. Eduardo Leal Adam, que foi meu mentor durante a pós-graduação, pela contribuição a feitura desta tese.

Ao Prof. Dr. Emilton Lima Júnior e Prof. Dra. Viviane Flumignan Zétola, coordenadores do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pela oportunidade em realizar meu Doutorado.

Ao Prof. Dr. Ismail El-Hamamsy, pela perspicácia das sugestões no aperfeiçoamento deste trabalho.

À Dra. Carolina Limongi Oliveira, pela ajuda na coleta de dados dos pacientes.

Ao Dr. Eduardo Mendel Balbi Filho e ao Dr. Giovani Sehn Scopel, pela dedicação e comprometimento técnico com os exames ecocardiográficos de nossos pacientes.

À Equipe da Cirurgia Cardíaca do Hospital de Neurologia e Cardiologia de Curitiba e Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba pela realização das cirurgias que permitiram a execução deste trabalho.

Ao Sr. Ângelo Cabral, pela colaboração na análise estatística dos nossos dados.

RESUMO

Introdução: O autoenxerto pulmonar é considerado por muitos autores como o melhor substituo valvar para crianças, adolescentes e adultos jovens que necessitam de substituição da valva aórtica. Os resultados tardios de sobrevida e durabilidade do autoenxerto pulmonar despertaram o interesse em ampliar a indicação da Operação de Ross em outros subgrupos de pacientes. No entanto, o impacto de diferentes etiologias não é bem conhecido uma vez que as evidências atuais consistem em séries compostas predominantemente por pacientes com valva aórtica bicúspide. **Objetivos:** Avaliar o impacto da etiologia reumática nos desfechos tardios da Operação de Ross quando comparados a pacientes com valva aórtica bicúspide. **Métodos:** Foram analisados pacientes com doença valvar reumática e valva aórtica bicúspide submetidos a Operação de Ross entre 1995 e 2020. Os desfechos primários foram sobrevida tardia e necessidade de reoperações no autoenxerto pulmonar e no homoenxerto utilizado na reconstrução da via de saída do ventrículo direito. Foi realizada análise de propensão para ajuste das diferenças encontradas nas características pré-operatórias entre os grupos. A comparação entre a incidência cumulativa dos eventos entre os grupos pareados foi realizada por meio do modelo ajustado de Fine-Gray. **Resultados:** Foram estudados 147 pacientes com doença valvar reumática e 314 pacientes com valva aórtica bicúspide. O tempo mediano de acompanhamento clínico foi de 11,6 (4,6; 14,7) anos. Antes do pareamento, pacientes reumáticos eram mais jovens, mais sintomáticos, tinham pior fração de ejeção e mais frequentemente diagnóstico pré-operatório de insuficiência aórtica. O escore de propensão resultou em 86 pares com características pré-operatórias semelhantes. Pacientes reumáticos demonstraram sobrevida tardia similar a pacientes com valva aórtica bicúspide com até 20 anos de seguimento tanto no grupo não pareado (Reumáticos = 67,8% vs Bicúspides = 79,7%, $p = 0,27$) quando no grupo pareado (Reumáticos = 72,5% vs Bicúspides = 82,9%, $p = 0,46$). A incidência cumulativa de reoperações no autoenxerto pulmonar após 20 anos também foi semelhante entre o grupo não pareado (Reumáticos 13,4% vs Bicúspides 14,4%, $p = 0,67$) e pareado (Reumáticos 11,6% vs BAV $p = 21,1\%$, $p = 0,47$). A disfunção do autoenxerto pulmonar por envolvimento reumático foi detectado em apenas 3 ocasiões. A incidência cumulativa de reoperações no homoenxerto da via de saída do ventrículo direito foi maior em pacientes com valva aórtica bicúspide no grupo não pareado (Reumáticos = 5,5% vs Bicúspides = 16,7%, $p = 0,035$), mas esta diferença tornou-se não significativa após pareamento por análise de propensão (Reumáticos = 9,9% vs Bicúspides = 32,3%, $p = 0,051$). A incidência cumulativa das reoperações relacionados a Operação de Ross foi similar entre os grupos. **Conclusões:** Dentre pacientes submetidos a Operação de Ross, pacientes com doença valvar reumática tem sobrevida tardia e taxas de reoperação similar a pacientes com valva aórtica bicúspide.

Palavras-chave: Autoenxerto Pulmonar, Operação de Ross, Troca Valvar Aórtica, Doença Valvar Reumática.

ABSTRACT

Introduction: Several authors consider the pulmonary autograft as the best substitute for aortic valve replacement in children, adolescents and young adults. The long-term survival and autograft durability have prompted the interest to broader utilization of the Ross Operation in different subset of patients. However, published results are derived from series that were mostly composed of selected bicuspid aortic valve and the impact of different aetiologies remains unknown. **Aims:** To evaluate the impact of rheumatic heart disease on the long-term outcomes of the Ross Operation when compared to patients with bicuspid aortic valves. **Methods:** We analyzed patients with rheumatic disease and bicuspid aortic valves who underwent a Ross Operation between 1995 and 2020. The primary outcomes were late survival and reoperations on the pulmonary autograft and the right ventricular allograft. We also performed a propensity score analysis to adjust for differences in baseline characteristics. The cumulative incidence of the events in the matched cohorts was compared using the Fine-Gray model. **Results:** There were 147 patients with rheumatic disease and 314 with bicuspid valves. The median clinical follow-up time was 11.6 (4.6; 1.4) years. In the unmatched population, patients with rheumatic disease were younger, more symptomatic, had worse left ventricular function and were more likely to present a preoperative diagnosis of aortic insufficiency. Propensity matching resulted in 86 pairs with similar baseline characteristics. Compared with those with bicuspid valves, rheumatic patients had similar 20-years survival both in the unmatched (RHD = 67.8% vs BAV = 79.7%, $p = 0.27$) and matched cohorts (RHD = 72.5% vs BAV = 82.9%, $p = 0.46$). Cumulative incidence of reoperations on the pulmonary autograft after 20 years was also comparable between them in the unmatched (RHD 13.4% vs BAV 14.4%, $p = 0.67$) and matched patients (RHD 11.6% vs BAV 21.1%, $p = 0.47$). Pulmonary autograft dysfunction due to rheumatic involvement was detected in only three occasions. Cumulative incidence of reoperations on the right sided allograft was higher in patients with bicuspid aortic valves in the unmatched cohort (RHD = 5.5% vs BAV = 16.7%, $p = 0.035$), but became non-significant after propensity score matching (RHD = 9.9% vs BAV = 32.3%, $p = 0.051$). The cumulative incidence of all Ross-related reoperations was similar in both groups. **Conclusions:** Among patients undergoing Ross Operation, patients with rheumatic heart disease had similar long-term survival and rates of reoperations, when compared to patients with bicuspid aortic valves.

Keywords: Pulmonary Autograft, Ross Procedure, Aortic Valve Replacement, Rheumatic Heart Disease.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – OPERAÇÃO DE ROSS.....	25
FIGURA 2 – ASPECTO FINAL DA OPERAÇÃO DE ROSS	32

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

AP	-	Autoenxerto pulmonar
IAo	-	Insuficiência aórtica
FR	-	Febre reumática
TVAo	-	Troca da valva aórtica
VAB	-	Valva aórtica bicúspide
VSVD	-	Via de saída do ventrículo direito

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
1.1 JUSTIFICATIVA.....	17
2 OBJETIVOS	18
2.1.1 Objetivos Primários.....	18
2.1.2 Objetivos Secundários	18
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	19
3.1 A VALVA AÓRTICA	19
3.2 DOENÇAS DA VALVA AÓRTICA E SUAS PRINCIPAIS CAUSAS	21
3.3 TRATAMENTO CIRÚRGICO DA VALVOPATIA AÓRTICA EM PACIENTES JOVENS.....	24
3.4 OPERAÇÃO DE ROSS E A DOENÇA REUMÁTICA	28
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	30
4.1 PACIENTES.....	30
4.2 TÉCNICA OPERATÓRIA.....	30
4.3 SEGUIMENTO CLÍNICO E ECOCARDIOGRÁFICO.....	32
4.4 DESFECHOS CLÍNICOS.....	33
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
5 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	37
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	38
6.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	38
7 CONCLUSÕES.....	40
REFERÊNCIAS	41
ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	47
ANEXO 2 – COLETA DE DADOS: FICHA DE ACOMPANHAMENTO	55

1 INTRODUÇÃO

O autoenxerto pulmonar (AP) é considerado por muitos como o melhor substituto valvar para crianças, adolescentes e adultos jovens que necessitam de substituição da valva aórtica (DA COSTA et al., 2014; EL-HAMAMSY et al., 2010, MAZINE et al., 2018a). Neste subgrupo de pacientes, o AP está associado a diversas vantagens, incluindo excelente desempenho hemodinâmico, melhor qualidade de vida, dispensa a necessidade de anticoagulação, potencial de crescimento e sobrevida tardia que se assemelha à da população normal pareada para sexo e idade (DONALD et al., 2020; SHARABIANI et al., 2016). No entanto, a utilização do AP em adultos jovens e de meia idade ainda é controversa e limitada a poucos centros dedicados a esta operação (ETNEL et al., 2018). Diante de outras alternativas cirúrgicas, argumentos contra a Operação de Ross incluem a complexidade técnica e possíveis riscos imediatos associados a cirurgia, a realização de dupla troca valvar em paciente com doença valvar única e eventual necessidade de reintervenções tardias (ETNEL et al., 2018).

Estudos recentes com resultados de longo prazo demonstraram que, quando realizada em centros de referência, a Operação de Ross é uma opção superior quando comparada às cirurgias convencionais de troca da valva aórtica (TVAo). Estas evidências renovaram o interesse pelo uso do AP em pacientes jovens e de meia idade e levou alguns autores a sugerir que a Operação de Ross merece maior destaque nas diretrizes europeia e americana (ABOUD et al., 2021; DAVID et al., 2019). No entanto, é importante ressaltar que os resultados destes estudos provêm de populações compostas principalmente por pacientes com valva aórtica bicúspide (VAB) e o impacto de perfis de pacientes e diferentes etiologias, como a febre reumática (FR), nos desfechos da Operação de Ross ainda não são totalmente conhecidos (ABOUD et al., 2021; DAVID et al., 2019; MARTIN et al., 2017).

A durabilidade do AP em pacientes com FR ainda é questionada devido a suscetibilidade a envolvimento reumático secundário, especialmente em pacientes com menos de 30 anos de idade, com anel aórtico dilatado e doença mitro-aórtica (ALSOUFI et al., 2012b; PERGOLA et al., 2020). A experiência acumulada em três instituições na cidade de Curitiba (Instituto de Neurologia e Cardiologia de Curitiba, Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba e Hospital Infantil Pequeno Príncipe) com a Operação de Ross (DA COSTA et al., 2014, DA COSTA et al., 2017)

já ultrapassa 500 casos com tempo de seguimento de até 25 anos e inclui parcela significativa de pacientes com doença valvar reumática. O presente estudo visa analisar a influência da etiologia reumática nos desfechos tardios da Operação de Ross quando comparados a pacientes com valvopatia bicúspide, com ênfase em sobrevida tardia e necessidade de reoperações.

1.1 JUSTIFICATIVA

A necessidade de intervenção cirúrgica para tratamento da valvopatia reumática crônica ainda é frequente nos países de baixa ou média renda. Por se tratar de pacientes jovens, as próteses biológicas são consideradas inapropriadas devido a sua rápida degeneração por calcificação, o que implica na necessidade de uma ou múltiplas reoperações. Por outro lado, as condições socioeconômicas e educacionais destes indivíduos resultam em baixa aderência e inadequado controle de anticoagulação, e o uso de próteses mecânicas pode estar associado a maior incidência de complicações tromboembólicas e/ou hemorrágicas, além de ser fator limitante para a gestação em mulheres em idade fértil. Por dispensar o uso de anticoagulantes e apresentar boa durabilidade a longo prazo, a Operação de Ross é uma opção para pacientes jovens com valvopatia aórtica, faltando dados na literatura para justificar sua utilização em pacientes reumáticos.

A importância deste estudo consiste em contribuir com evidências quanto ao comportamento do AP em pacientes reumáticos com o intuito de verificar se os resultados da Operação de Ross são adequados para esta população e quais são suas possíveis limitações.

2 OBJETIVOS

2.1.1 Objetivos Primários

Avaliar a sobrevida tardia e a incidência cumulativa de reoperações no AP e no homoenxerto para reconstrução na via de saída do ventrículo direito (VSVD) em pacientes reumáticos submetidos a Operação de Ross, comparando-os a pacientes com VAB.

2.1.2 Objetivos Secundários

Avaliar a incidência cumulativa de reoperação por qualquer causa e eventos tardios relacionados aos enxertos implantados (tromboembolismo, sangramento e endocardite infecciosa).

Avaliar a probabilidade de desenvolvimento de disfunção estrutural ou não estrutural dos enxertos ao longo do tempo.

Identificar fatores de risco associados com as disfunções e com necessidade de reoperações do AP e do homoenxerto utilizado na reconstrução da VSVD.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 A VALVA AÓRTICA

O funcionamento da valva aórtica não consiste apenas na abertura e fechamento passivo das cúspides valvares em resposta a gradientes de pressão e variações de fluxo sanguíneo entre o ventrículo esquerdo e a aorta. Ele é dependente de uma estrutura valvar complexa com cada um de seus componentes exercendo sua função e interagindo entre si de forma dinâmica durante o ciclo cardíaco a fim de garantir uma hemodinâmica fisiológica. O aparelho valvar aórtico inclui as cúspides valvares, o anel aórtico, os seios de Valsalva e a junção sinotubular (BREWER et al., 1976; MAZINE et al., 2018a; YACOUB et al., 1999).

As cúspides valvares aórticas têm formato parabólico com implantação semilunar e são formadas por feixes de colágeno orientados de forma a resistir e transferir o estresse gerado pelas pressões do ventrículo esquerdo e fluxo sanguíneo em direção ao anel fibroso e parede aórtica (MERCER et al., 1973; YACOUB et al., 1999).

O anel valvar aórtico é uma extensão do esqueleto fibroso do coração, que garante estabilidade mecânica às cúspides valvares que nele se implantam. O anel tem conformação de coroa e se ancora aos septos membranosos e musculares anteriormente, trígono fibroso lateralmente e cortina subaórtica posteriormente. Ele é parcialmente composto de fibras elásticas e musculares ventriculares que lhe garantem propriedade de elasticidade, acomodando mudanças cíclicas na sua dimensão basal com impacto no funcionamento das cúspides (BREWER et al., 1976; YACOUB et al., 1999).

Os seios de Valsalva podem ser considerados a unidade estrutural básica da valva aórtica. Eles se estendem desde o anel aórtico até a junção sinotubular e abrigam as cúspides valvares e os óstios coronarianos. Constituem três protuberâncias que geram espaço para que as cúspides valvares se abram de maneira completa, desfazendo seu formato parabólico, e consequentemente aumentando o orifício efetivo para ejeção ventricular (YACOUB et al., 1999).

E por fim a junção sinotubular, que é representada pela crista ao topo das três comissuras. Sua circunferência varia de acordo com o ciclo cardíaco, tornando-

se maior que o anel aórtico quando pressurizada, o que é importante para o funcionamento fisiológico do aparelho valvar aórtico.

Durante o ciclo cardíaco, todas estas estruturas são fundamentais e devem funcionar de maneira integrada e harmoniosa, através de deformações contráteis e expansíveis que promovem as alterações geométricas necessárias para garantir um fluxo laminar e sem gradientes pressóricos (MAZINE et al., 2018a; YACOUB et al., 1999).

A raiz aórtica não se comporta como um tubo rígido, mas apresenta movimentos dinâmicos que alteram seu diâmetro e formato e permitem neutralizar tensões sobre as cúspides valvares (BREWER et al., 1976). Na fase inicial da sístole, antes do início da ejeção ventricular, observa-se que a raiz aórtica como um todo é tracionada em direção contrária ao ventrículo esquerdo e a abertura da valva aórtica se inicia mesmo antes do sangue começar a ser ejetado pela via de saída do ventrículo esquerdo. O anel aórtico inicialmente se expande na altura da junção sinotubular, reduzindo a redundância na coaptação das cúspides e facilitando a abertura da valva aórtica, que se retifica formando um orifício triangular (BREWER et al., 1976; THUBRIKAR et al., 1980).

Durante o restante da sístole, o anel diminui progressivamente em diâmetro em função da contração da musculatura septal do ventrículo esquerdo, facilitando o deslocamento das cúspides para seu fechamento e diminuindo o estresse mecânico sobre as mesmas (THUBRIKAR et al., 1980; YACOUB et al., 1999).

A formação de vórtices no interior dos seios de Valsalva durante o ciclo cardíaco é importante para preservar a integridade das cúspides. Ao reduzir a velocidade de abertura e fechamento das cúspides, os vórtices atenuam a carga sobre as quais as cúspides são submetidas e evitam o contato direto do tecido valvar contra a parede da raiz aórtica, além de melhorar o fluxo coronário durante a diástole (YACOUB et al., 1999).

A junção sinotubular tem propriedade elástica e se dilata durante a sístole devido ao aumento de pressão na aorta e retoma seu diâmetro durante a diástole, com influência na abertura e fechamento das cúspides (YACOUB et al., 1999).

Até mesmo o esqueleto fibroso do coração, até então ignorados no funcionamento valvar, participam de certa forma através de movimentos da cortina subaórtica para baixo e para a frente durante a sístole e diástole, estabilizada pelos triângulos fibrosos (SUTTON et al., 1995).

Por fim, estudos demonstraram que as cúspides valvares apresentam capacidade contrátil através de suas fibras elásticas em resposta a estímulos de neurotransmissores e neuropeptídeos por conterem diversas terminações nervosas (YACOUB et al., 1999).

Considerando o complexo funcionamento do aparelho valvar aórtico, é fácil compreender que próteses valvares convencionais não são capazes de reproduzir o seu funcionamento fisiológico habitual. Entretanto, como regra geral, o tratamento cirúrgico de patologias da valva aórtica deve almejar a preservação e restauração do dinamismo e interação dos diferentes componentes desta estrutura altamente especializada da melhor forma possível, o que pode ser importante para aprimorar os resultados tardios das intervenções cirúrgicas (MAZINE et al., 2018a; YACOUB et al., 1999).

3.2 DOENÇAS DA VALVA AÓRTICA E SUAS PRINCIPAIS CAUSAS

As doenças valvares apresentam grande impacto em morbimortalidade, ainda que subdiagnosticadas. Elas representam grande parcela das internações hospitalares por doença cardiovascular, sendo responsáveis por 17% dos casos de insuficiência cardíaca e correspondendo a 24% de todas as cirurgias cardíacas, perdendo apenas para a cirurgia de revascularização do miocárdio (GOMES et al., 2017; HUNTLEY et al., 2019).

A estenose aórtica é caracterizada pela rigidez das cúspides valvares que dificulta sua abertura e consequentemente leva a um estreitamento do orifício valvar com aumento de gradiente pressórico entre o ventrículo esquerdo e a aorta (JOSEPH et al., 2017). Ela apresenta um período subclínico prolongado com aumento progressivo da sobrecarga pressórica e consequente hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo. A partir do aparecimento da tríade clássica de sintomas com insuficiência cardíaca, síncope e angina, a mortalidade anual é elevada, com sobrevida estimada de apenas 2 a 5 anos (EVEBORN et al., 2013; SCHWARZ et al., 2006). A principal etiologia da estenose valvar aórtica é a degeneração senil com calcificação progressiva das cúspides valvares e consequentemente sua prevalência aumenta gradativamente com a idade e acomete mais de 10% da população acima de 80 anos (JOSEPH et al., 2017). Em

pacientes jovens, as principais etiologias são cardiopatia congênita com VAB e/ou unicúspide e a doença reumática (VAHANIAN et al., 2022).

Por outro lado, a insuficiência aórtica (IAo) ocorre quando há fechamento inadequado da valva aórtica, com falha de coaptação das cúspides valvares durante a diástole ventricular, resultando em fluxo reverso do sangue da aorta para o ventrículo esquerdo. Ela pode ser decorrente de uma doença primária da cúspide aórtica e/ou secundária a alteração geométrica decorrente de doenças da raiz aórtica ou aorta ascendente (FLINT et al., 2019). A causa mais frequente de IAo crônica é a doença degenerativa, geralmente em associação a estenose aórtica em pacientes idosos, porém, em pacientes jovens frequentemente são decorrentes da FR, VAB e endocardite infecciosa (TARASOUTCHI et al., 2017). A IAo tende a apresentar um curso mais indolente quando comparado a estenose aórtica e a perda da integridade do aparato da valva aórtica com dilatação da raiz aórtica e/ou junção sinotubular parece ser um dos principais preditores para progressão do grau da regurgitação, declínio da capacidade funcional e necessidade de intervenção cirúrgica. Pacientes com VAB também parecem ser mais suscetíveis a progressão da doença do que aqueles com doença degenerativa ou FR e devem ser monitorados mais regularmente quanto a progressão do volume regurgitante e remodelamento do ventrículo esquerdo (YANG et al., 2019). Da mesma forma que a estenose aórtica, o aparecimento de sintomas está relacionado a pior prognóstico e indica a necessidade de intervenção cirúrgica. A dilatação progressiva do ventrículo esquerdo decorrente da sobrecarga de volume e subsequente perda do mecanismo adaptativo com disfunção ventricular no curso da doença também estão relacionados a piores desfechos a longo prazo (VAHANIAN et al., 2022).

Dentre as malformações congênitas da valva aórtica, a mais comum é a VAB, com prevalência em torno de 1 a 2% da população, sendo mais comum em homens do que em mulheres (EVEBORN et al., 2013). Os diferentes fenótipos são descritos conforme a classificação proposta por Sievers e Schmidtke, considerando as possíveis variações anatômicas que leva em consideração o número de rafes e a posição espacial da fusão da cúspide, com as consequências funcionais da valvopatia aórtica (predomínio de estenose, regurgitação, presença de ambos ou valva normofuncionante). A maioria das valvas aórticas bicúspides é do tipo 1, caracterizada pela presença de uma rafe única devido a fusão das cúspides coronarianas esquerda com a direita (SIEVERS et al., 2007). A anormalidade da

anatomia valvar geralmente gera distorção do orifício valvar com diversos graus de assimetria que predis põem ao desenvolvimento de estenose e/ou IAO progressiva. Quase metade dos pacientes apresenta aortopatia associada, manifestada por dilatações de graus variados da raiz aórtica, aorta ascendente e/ou arco aórtico, com o potencial risco da formação de aneurismas e dissecação aórtica aguda (VERMA et al., 2014).

Apesar da importante redução de casos de FR em países de alta renda desde o final do século 20, a doença ainda é considerada um problema de saúde pública em países de baixa ou média renda e representa a principal etiologia das doenças valvares, responsável por 70% dos casos (COFFEY et al., 2016; DE OLIVEIRA et al., 2024; LEAL et al., 2019). Atualmente, estima-se que 33 a 40 milhões de pessoas apresentem algum grau de envolvimento cardíaco por FR, sendo responsável por 1 a 1,5% de todas as mortes cardiovasculares (DE OLIVEIRA et al., 2024). No Brasil, a incidência de doença reumática ainda é bastante elevada, com prevalência de 360 casos/100.000 habitantes, concentradas principalmente nas regiões de menor nível socioeconômico como o norte e o nordeste do país (AMARAL et al., 2013; DE OLIVEIRA et al., 2024; LEAL et al., 2019; TARASOUTCHI et al., 2011).

Por este motivo, diferentemente do que se observa em países de alta renda, a apresentação da valvopatia aórtica em países mais pobres frequentemente se manifesta em crianças, adolescentes ou adultos jovens (COFFEY et al., 2016; TARASOUTCHI et al., 2011). Conforme a valva aórtica é acometida pela cicatrização do processo inflamatório inicial pode ocorrer fibrose e fusão comissural, infiltração, espessamento e retração das cúspides e eventual calcificação, com disfunção valvar progressiva. A principal manifestação da valvopatia aórtica reumática em crianças e jovens é a regurgitação, porém graus variados de estenose concomitante estão frequentemente associados (ALSOUFI et al., 2012a).

Devido a ausência de uma terapia medicamentosa capaz de alterar o curso natural da doença, o diagnóstico precoce e acompanhamento clínico são essenciais para que se identifique o momento ideal para realização da intervenção cirúrgica a fim de minimizar a morbimortalidade associada à progressão da doença (COFFEY et al., 2016).

3.3 TRATAMENTO CIRÚRGICO DA VALVOPATIA AÓRTICA EM PACIENTES JOVENS

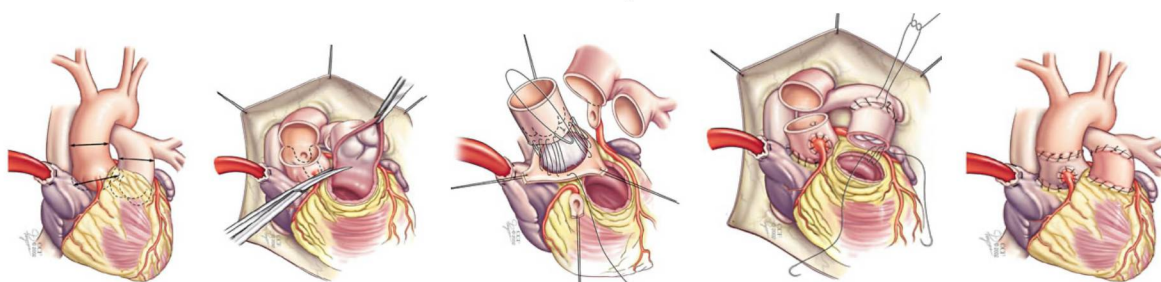
O tratamento cirúrgico da valvopatia aórtica em crianças e adultos jovens é desafiador pois envolve pacientes com longa expectativa de vida (ALSOUFI et al., 2012a). Existem diversas opções disponíveis para a substituição da valva aórtica e nenhuma delas é ideal, devendo a escolha levar em conta suas vantagens, limitações e resultados a longo prazo (SHARABIANI et al., 2016). O substituto valvar ideal nestes pacientes deveria ser durável, propiciar boa qualidade de vida com baixa incidência de complicações relacionadas à prótese e estar associado à sobrevida tardia que se aproxime da população normal pareada para o sexo e idade (ALSOUFI et al., 2012a; MAZINE et al., 2018a; SHARABIANI et al., 2016; SIEVERS et al., 2016).

Atualmente, as próteses mais frequentemente utilizadas neste subgrupo de pacientes são as próteses mecânicas, por serem duráveis e de fácil implante cirúrgico. No entanto, por estarem associadas a maior incidência de eventos tromboembólicos, necessitam de tratamento permanente com anticoagulantes com as inerentes dificuldades de controle laboratorial e complicações hemorrágicas decorrentes do seu uso (AL-HALEES et al., 1995; DA COSTA et al., 2014; MAZINE et al., 2018a). Estudos demonstraram uma taxa linear de complicações tromboembólicas e de sangramento variando de 1,1 a 4,5% pacientes/ano ao longo de mais de 20 anos de seguimento (MAZINE et al., 2018a). Além disso, pacientes submetidos a troca de valva aórtica com próteses metálicas relataram qualidade de vida insatisfatória, com diminuição da capacidade física e pior percepção da doença (RUEL et al., 2005).

As próteses biológicas convencionais e/ou homoenxertos valvares dispensam o uso de anticoagulantes, entretanto, nesta faixa etária, estão sujeitas a degeneração tecidual calcífica precoce deixando os pacientes com a perspectiva da necessidade de uma ou múltiplas reoperações futuras (AL-HALEES et al., 1995; MAZINE et al., 2018a; SHARABIANI et al., 2016). Em pacientes jovens, a necessidade de reoperações supera 50% após 15 anos da operação primária (EL-HAMAMSY et al., 2010; SHARABIANI et al., 2016).

Para contornar as limitações observadas com as próteses convencionais, Ross idealizou a substituição da valva aórtica nativa pela valva pulmonar do próprio paciente (autoenxerto pulmonar), procedimento este conhecido como Operação de Ross (Figura 1) (CHOUDHARY et al., 1999; PIETERS et al., 1996; ROSS, 1967; KUMAR et al., 2006).

FIGURA 1 – OPERAÇÃO DE ROSS



FONTE: O autor (2012)

Legenda: Diagrama da Operação de Ross com a técnica de substituição total da raiz aórtica.

A Operação de Ross apresenta diversas vantagens teóricas e os resultados de longo prazo têm se demonstrado superiores quando comparados as próteses valvares convencionais (MAZINE et al., 2022; SHARABIANI et al., 2016). Dentre as vantagens, o AP apresenta função hemodinâmica próxima da fisiológica e, por ser um tecido autólogo e vivo, é inerte do ponto de vista imunológico, tendo capacidade regenerativa e de crescimento quando implantado em crianças, e potencialmente durável (AL-HALEES et al., 1995; CHOUDHARY et al., 1999; DE VRIES et al., 1994; KUMAR et al., 1994; MAZINE et al., 2018a; KUMAR et al., 2006). A durabilidade do AP é decorrente de sua adaptação as pressões sistêmicas quando transplantado em crianças e adultos jovens (DONALD et al., 2020) e sua capacidade em reproduzir as funções sofisticadas da raiz aórtica normal, preservando a mobilidade dos componentes da raiz aórtica (MAZINE et al., 2018b). Apesar de ser uma operação tecnicamente mais complexa, a taxa de mortalidade imediata é baixa e semelhante a das próteses valvares convencionais quando realizada em centros de referência. Além disso, estudos recentes sugerem que a Operação de Ross está associada a uma melhor qualidade de vida e maior sobrevida tardia, sendo uma opção atraente para pacientes jovens com valvopatia aórtica (ALSOUFI et al., 2012a; PIETERS et al., 1996; KUMAR et al., 1994; MAZINE et al., 2018a; SIEVERS et al., 2016).

Outra importante vantagem da Operação de Ross é a baixa trombogenicidade do AP, que dispensa o uso de anticoagulantes. Desta forma, a Operação de Ross está associada a uma menor incidência de complicações tromboembólicas e de sangramento, com escores mais favoráveis para funcionalidade e qualidade de vida, particularmente relevantes em pacientes jovens que tem longa expectativa de vida e pretendem manter um estilo de vida ativo (MAZINE et al., 2018a). Também é considerada uma ótima opção para mulheres em idade fértil, nas quais a anticoagulação representa um risco para mãe e feto durante a gestação (DAVID et al., 2019).

Além disso, o AP é resistente às infecções. Em estudos pareados, o risco de recidiva infecciosa em pacientes operados na vigência de endocardite bacteriana foi 50% menor no AP quando comparado com aqueles em que foram empregadas próteses mecânicas (ETNEL et al., 2018; RATSCHILLER et al., 2017).

Estudos recentes com avaliações de longo prazo demonstraram resultados superiores da Operação de Ross quando comparados às cirurgias convencionais de TVAo e diversos autores passaram a sugerir recomendação de maior destaque nas diretrizes europeias e americanas (ABOUD et al., 2021; DAVID et al., 2019; ETNEL et al., 2018).

O estudo realizado por Buratto et al. reportou os resultados com até 25 anos de evolução em 275 pacientes pareados por escore de propensão submetidos a Operação de Ross e troca valvar convencional com prótese mecânica e demonstrou que o uso do AP esteve associado a melhor sobrevida tardia (BURATTO et al., 2018). Mazine et al. realizaram uma metanálise comparando a Operação de Ross com próteses mecânicas. Os autores demonstraram menor incidência de óbito por causa cardíaca ou valvar com a Operação de Ross, com o excesso de mortalidade associado a próteses mecânicas decorrentes principalmente de complicações valvares ou causas cardíacas (MAZINE et al., 2018b).

Com a introdução de valvas aórticas percutâneas, o emprego de próteses biológicas voltou a ser considerado em pacientes jovens com a premissa de que, por ocasião da disfunção estrutural, os pacientes poderão ser tratados com o implante percutâneo de "prótese em prótese" (MAZINE et al., 2018a). No entanto, estudo recente demonstrou que pacientes jovens submetidos ao implante de próteses biológicas não somente tiveram maior necessidade de reintervenções, mas também importante redução na sobrevida tardia quando comparados com pacientes

operados com a técnica de Ross, demonstrando que esta estratégia não é atualmente justificável (MAZINE et al., 2022).

Por outro lado, a indicação para a Operação de Ross ainda é bastante controversa. Uma das críticas mais contundentes para este procedimento é o de substituir duas valvas cardíacas em pacientes com lesão valvar única. Além da substituição da valva aórtica pelo AP, a VSVD precisa ser reconstruída, habitualmente pela interposição de um homoenxerto pulmonar ou aórtico (KUMAR et al., 1994), deixando os mesmos com a eventual necessidade de reoperações complexas, por vezes com disfunção estrutural simultânea do auto e do homoenxerto valvar (ALSOUFI et al., 2012a; DA COSTA et al., 2018, DA COSTA et al., 2014; ETNEL et al., 2018; MAZINE et al., 2018a).

Um dos principais mecanismos de disfunção do AP é a dilatação progressiva da neo-raiz aórtica com consequente insuficiência valvar, que ocorre mais frequentemente em pacientes com LAo e/ou dilatação do anel aórtico (≥ 28 mm) prévios (DAVID et al., 2019; ETNEL et al., 2018; MAZINE et al., 2018b). Modificações técnicas para implante do AP como o implante subcoronário ou técnica de inclusão são estratégias adequadas para evitar disfunção do AP em pacientes de alto risco para dilatação da raiz aórtica e evolução com LAo (DAVID et al., 2010; TAKKENBERG et al., 2009). Em casos com necessidade de reoperação por disfunção não-estrutural, tem sido possível substituir a raiz aórtica dilatada preservando as cúspides valvares do AP, prolongando os benefícios do enxerto autólogo. Estes procedimentos conservadores têm sido realizados com baixo risco cirúrgico imediato e bons resultados na primeira década de seguimento (MARTIN et al., 2017; MOOKHOEK et al., 2015).

A degeneração do homoenxerto utilizado na reconstrução da VSVD se manifesta através de estenose e/ou insuficiência progressiva da valva e tem a idade como um dos principais preditores de risco. A incidência de reoperação é bastante variável na literatura, mas ocorre especialmente na população pediátrica, com destaque para crianças com <1 ano. Nesta faixa etária as estimativas da necessidade de reoperação variam de 53 a 82% em 15 anos (DONALD et al., 2020; ETNEL et al., 2018; LUCIANI et al., 2014; NELSON et al., 2015). Já em adultos jovens, a disfunção leve a moderada do homoenxerto também pode ser observada no seguimento tardio, porém poucos casos requerem reoperação, com taxas variando de 0.5 a 1% por paciente-ano (DAVID et al., 2014; DONALD et al., 2020;

SIEVERS et al., 2016). A utilização de homoenxertos superdimensionados é uma estratégia para prolongar a durabilidade dos homoenxertos (MAZINE et al., 2018a). Acredita-se que fatores imunológicos também estejam relacionados a degeneração da VSVD, através de resposta imune envolvendo grupo ABO e incompatibilidade do sistema de antígeno leucocitário humano. Técnicas de descelularização vêm sendo desenvolvidas em alguns centros com o intuito de reduzir esta resposta imunológica por meio da remoção das células do doador, mantendo a matriz extracelular intacta e, ocasionalmente, permitindo certo grau de repopulação do enxerto com células do próprio paciente (DA COSTA et al., 2014).

Cumprе ressaltar, entretanto, que as reintervenções no lado direito do coração têm sido frequentemente realizadas por meio de terapias percutâneas menos invasivas, evitando a necessidade de novas toracotomias (MAZINE et al., 2018a).

3.4 OPERAÇÃO DE ROSS E A DOENÇA REUMÁTICA

A seleção criteriosa dos pacientes, modificações técnicas visando otimizar a anatomia e suporte mecânico do AP e a experiência do cirurgião em centros de alto volume de pacientes têm impacto significativo nos resultados observados com a Operação de Ross (DAVID et al., 2019; ETNEL et al., 2018; SHARABIANI et al., 2016).

Os resultados obtidos com a Operação de Ross são fundamentalmente baseados em pacientes com VAB ou doenças degenerativas, havendo pouca informação quanto a evolução tardia em pacientes com valvopatia reumática (ALSOUFI et al., 2012a; MAZINE et al., 2018a).

Pergola et al enfatizou a importância de uma adequada seleção do paciente para se obter excelentes resultados cirúrgicos a longo prazo e incluiu os pacientes reumáticos dentre aqueles com maior risco para falência do AP e necessidade de reoperação (PERGOLA et al., 2020). Alguns estudos demonstraram que o AP implantado em posição aórtica é suscetível de envolvimento em surtos recorrentes de atividade reumática, podendo estar associado a maior necessidade de reoperações precoces em decorrência de disfunção estrutural primária do AP por valvopatia inflamatória recorrente (ALSOUFI et al., 2012a; MAZINE et al., 2018a;

KUMAR et al., 1994; KUMAR et al., 2006). De acordo com KUMAR et al, mais de um terço dos pacientes reumáticos desenvolveram disfunção do AP com IAo em até 5 anos da cirurgia, e aqueles que foram reoperados apresentavam evidência de valvulite por FR no AP. Pacientes reumáticos com < 30 anos de idade são aqueles mais suscetíveis a novos surtos e portanto com desfechos menos favoráveis (KUMAR et al., 2006).

Adaptações técnicas que otimizem o suporte mecânico do AP são estratégias para prevenir a progressão com dilatação da raiz neo-aórtica e/ou insuficiência do AP após a Operação de Ross. Esta complicação é frequentemente observada na valvopatia aórtica reumática, cujos pacientes já exibem dilatação do anel aórtico e desproporção geométrica das valvas semilunares prévios a cirurgia. É importante ressaltar que a Operação de Ross não deve ser realizada durante a fase ativa da doença reumática (ALSOUFI et al., 2012b).

Além disso, o acometimento mitro-aórtico com indicação de intervenção concomitante na valva mitral é frequente em pacientes reumáticos, representando fonte adicional de possíveis reoperações e assim diminuindo as eventuais vantagens da Operação de Ross (KUMAR et al., 1994). A necessidade de abordagem da valva mitral em pacientes reumáticos concomitante a Operação de Ross foi considerada fator de risco para reoperação (ALSOUFI et al., 2012a). O acometimento mitro-aórtico pode ser encarado como marcador de doença mais agressiva, que associado a um pior perfil pré-operatório caracterizado por sintomas mais avançados, pior fração de ejeção e anatomia desfavorável, faça antever piores desfechos pós-operatórios tardios (PIETERS et al., 2000).

Em vista destes resultados, alguns autores sugerem que a substituição da valva aórtica pelo AP deve ser realizada de forma criteriosa na etiologia reumática (RAJA et al., 2010). Entretanto, os estudos disponíveis avaliando a Operação de Ross em reumáticos são limitados pelo baixo número de pacientes e por terem seguimentos clínicos relativamente curtos e frequentemente incompletos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 PACIENTES

Foram analisados os dados de pacientes consecutivamente submetidos a Operação de Ross entre maio de 1995 e fevereiro de 2020 em três instituições em Curitiba (Instituto de Neurologia e Cardiologia de Curitiba, Hospital Santa Casa de Misericórdia de Curitiba e Hospital Infantil Pequeno Príncipe). Todas as operações foram realizadas por um único cirurgião (FDAC).

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a etiologia da doença valvar aórtica: Grupo Reumáticos incluiu pacientes com doença valvar reumática e Grupo Bicúspides compreendeu pacientes com doença valvar congênita caracterizada por VAB ou unicúspide. Pacientes com doença aórtica degenerativa e endocardite infecciosa da valva nativa ou protética foram excluídos.

A definição da etiologia reumática foi estabelecida baseada em uma história clínica e imagens ecocardiográficas compatíveis e confirmada por achados macroscópicos intraoperatórios demonstrando espessamento e rigidez das cúspides, retração dos folhetos e fusão comissural.

O trabalho foi submetido ao Comitê de Ética do Instituto de Neurologia e Cardiologia de Curitiba e aprovado sob o número 4.277.194.

4.2 TÉCNICA OPERATÓRIA

Os detalhes da técnica operatória já foram previamente descritos (DA COSTA et al., 2017). O AP foi implantado em posição aórtica pela substituição total da raiz aórtica ou pelo método de inclusão, dependendo da técnica julgada mais apropriada conforme a patologia da raiz aórtica, anatomia coronariana e diâmetros da raiz aórtica e pulmonar.

Antes do implante, o músculo infundibular do AP foi seccionado proximamente mantendo-se uma borda muscular de apenas 2 a 3 mm abaixo das cúspides. Quando utilizada a substituição total da raiz, a anastomose proximal no anel aórtico foi realizada com pontos separados simples com a agulha passando tangencialmente no enxerto imediatamente abaixo da cúspide valvar de forma a posicionar o AP em posição intra-anular. Uma vez terminada a anastomose

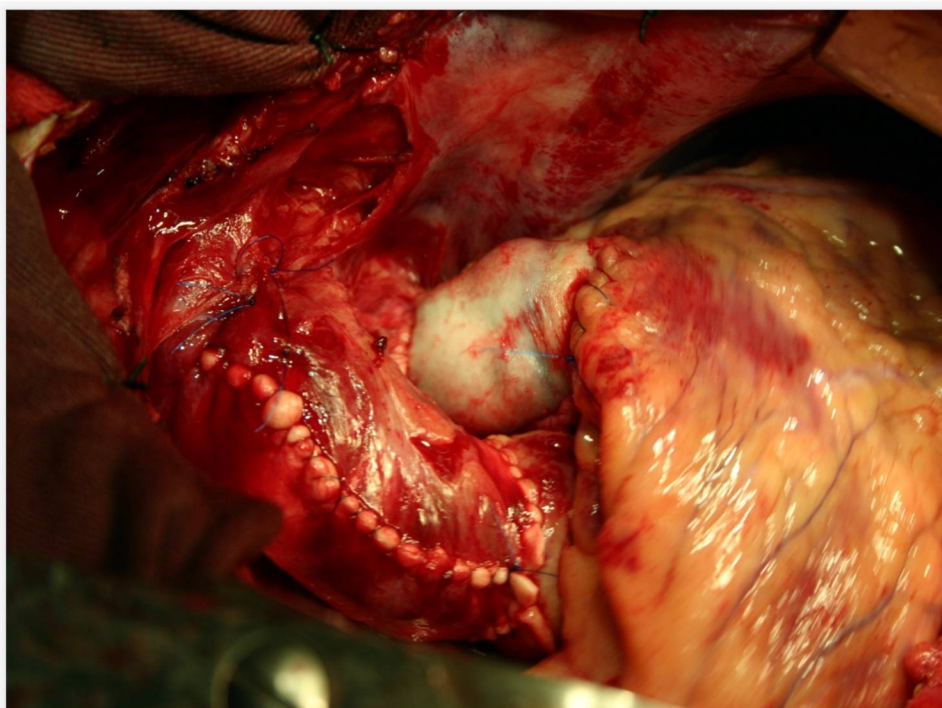
proximal, a mesma foi reforçada pela sutura dos remanescentes da parede aórtica na adventícia do AP ou com uma tira externa de Dacron ou de pericárdio bovino. A sutura distal do AP não foi reforçada com material prostético mesmo na presença de dilatação da aorta ascendente. Na técnica de inclusão, foram aplicados os mesmos princípios, porém a sutura proximal não foi reforçada e a aorta proximal foi fechada sobre artéria pulmonar para evitar futuras dilatações do AP.

Os óstios coronarianos foram reimplantados de forma término-lateral com chuleios contínuos de fio de polipropileno 6-0. Um passo importante da cirurgia é seccionar o conduto distal do AP logo acima das comissuras antes de realizar a anastomose distal. No caso de desproporção significativa ($> 2\text{-}3\text{ mm}$) entre os diâmetros do AP e os do anel aórtico nativo e/ou da aorta ascendente, foram empregadas técnicas cirúrgicas específicas para compatibilizar estes diâmetros. Em pacientes com dilatação do anel aórtico, o perímetro entre os trígono foi reduzido através de uma tira de Teflon e mais recentemente através de uma redução circunferencial similar a utilizada em cirurgias conservadoras que preservam a valva aórtica. Foi realizada aortoplastia redutora quando a aorta ascendente apresentava dilatação moderada ou substituição da aorta com enxerto de Dacron quando o diâmetro $\geq 4,5\text{ cm}$ e/ou quando a parede da aorta era fina e friável. O aspecto final da Operação final é ilustrado na Figura 2.

A reconstrução da VSVD foi realizada pela interposição de um homoenxerto valvar criopreservado ou descelularizado ou ocasionalmente com tubo valvado de pericárdio bovino descelularizado. Em alguns pacientes, foi realizada uma extensão do homoenxerto utilizando uma tira circunferencial de pericárdio para permitir uma anastomose proximal mais larga com a VSVD.

A proteção miocárdica foi feita com cardioplegia sanguínea gelada anterógrada de forma intermitente ou, empregando a solução cardioplégica de Del Nido a partir de 2019. Nos pacientes com acometimento de outras valvas ou patologias concomitantes, foram realizados procedimentos associados sempre que necessários.

FIGURA 2 – ASPECTO FINAL DA OPERAÇÃO DE ROSS



FONTE: O autor (2010)

Legenda: Aspecto final da Operação de Ross com a técnica de substituição total da raiz aórtica.

4.3 SEGUIMENTO CLÍNICO E ECOCARDIOGRÁFICO

Os dados demográficos, variáveis clínicas e achados ecocardiográficos foram coletados de forma prospectiva em ambos os grupos com 1 e 6 meses de pós-operatório e depois anualmente. Os exames clínicos foram realizados, sempre que possível, em nosso ambulatório, pelo mesmo cardiologista clínico. Na impossibilidade de retorno a nossa instituição para reavaliação, foram coletados dados por entrevista telefônica direta com os pacientes e/ou através de informações obtidas com o cardiologista de referência. Os pacientes que não puderam ser contactados, foram censurados na última visita médica em nossa instituição. Adicionalmente, foi realizada pesquisa no site da Receita Federal Brasileira por meio do CPF para identificar eventuais óbitos de pacientes não localizados.

Trata-se de um estudo observacional, no qual o levantamento de dados consistiu na revisão sistemática dos prontuários, onde constava a avaliação clínica e ecocardiográfica dos pacientes. A avaliação clínica consistia em dados demográficos, clínicos e cirúrgicos. A avaliação clínica compreendia no

preenchimento de uma Ficha de Acompanhamento que incluía a avaliação das comorbidades clínicas do paciente, classe funcional de acordo com a *New York Heart Association* (NYHA) pré e pós-operatória, complicações peri-operatórias, sintomas atuais, medicações de uso contínuo, incluindo uso de anticoagulantes e de Penicilina G benzatina, complicações sistêmicas e valvares após a cirurgia e necessidade de reoperações.

Os pacientes foram medicados no pós-operatório a critério do cardiologista, de acordo com as necessidades clínicas individuais. No entanto, os pacientes foram orientados quanto a importância do manejo pressórico rigoroso, especialmente durante o primeiro ano após a cirurgia. A anticoagulação foi indicada para alguns pacientes com doença valvar mitral e/ou fibrilação atrial associada ou após a ocorrência de eventos cerebrais isquêmicos. Pacientes reumáticos com ≤ 40 anos de idade foram incentivados a receber profilaxia com Penicilina G benzatina a cada 3 semanas.

Os exames ecocardiográficos foram realizados por dois ecocardiografistas experientes em valvopatia de nossa instituição, porém ecocardiogramas realizados em serviços externos foram aceitos na impossibilidade do paciente retornar para consulta de acompanhamento clínico de rotina.

A avaliação funcional do AP e do homoenxerto da VSVD incluía gradientes médio e máximo e determinação do grau de insuficiência valvar, de acordo com as recomendações preconizadas pela Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE) (ZOGHBI et al., 2003). Os gradientes transvalvares foram calculados pela equação modificada de Bernoulli, baseada na velocidade de fluxo através das valvas por Doppler contínuo, e a insuficiência valvar foi estimada pelo comprimento e área do jato de regurgitação e distância atingida na via de saída do ventrículo esquerdo ou direito conforme descrito por Perry et al, sendo graduada como ausente, trivial, leve, moderada ou grave (PERRY et al., 1987).

Na avaliação ecocardiográfica realizada no nosso serviço eram realizadas medidas sistemáticas da dimensão do AP ao nível do anel, seio de Valsalva e junção sinotubular assim como a aorta ascendente proximal. Esses dados estavam frequentemente indisponíveis em ecocardiogramas realizados em serviços externos.

4.4 DESFECHOS CLÍNICOS

A análise dos eventos pós-operatórios foi feita de acordo com diretrizes bem estabelecidas (AKINS et al., 2008).

A mortalidade imediata foi definida como qualquer óbito ocorrido durante o período intra-hospitalar ou até 30 dias após a cirurgia. Após esse período, a mortalidade foi considerada como tardia. Pacientes que foram submetidos a reoperação continuaram a ser acompanhados e foram incluídos na análise de sobrevida tardia.

A mortalidade relacionada a valva incluiu qualquer morte por disfunção estrutural ou não estrutural, trombose valvar, embolia ou sangramento, endocardite na valva abordada, qualquer morte relacionada a reintervenção da valva abordada ou morte súbita não explicada. Foram consideradas mortes de causa cardíaca aquelas relacionadas a valva além de mortes por causa cardíaca não relacionada a valva. A mortalidade por causa cardíaca não relacionada a valva é decorrente de envolvimento cardíaco em cenários como a insuficiência cardíaca, eventos coronarianos ou arritmias cardíacas (AKINS et al., 2008).

Disfunção estrutural primária do AP foi definida como qualquer gradiente médio ≥ 20 mmHg e/ou insuficiência valvar graduada como $\geq$ moderada. A dilatação do conduto do AP com raiz ≥ 45 mm foi considerada como uma disfunção valvar não estrutural. Já para o homoenxerto da VSVD, disfunção estrutural foi definida como gradiente instantâneo máximo ≥ 40 mmHg e/ou insuficiência valvar $\geq$ moderada.

Os desfechos primários de interesse foram a sobrevida tardia e a incidência cumulativa de reoperações no AP e no homoenxerto da VSVD. Desfechos secundários consistiram na avaliação de reoperação por qualquer causa ou relacionadas a Operação de Ross, incidência de eventos tardios relacionados aos enxertos implantados (tromboembolismo, sangramento e endocardite infecciosa) e probabilidade de desenvolver disfunção estrutural ou não estrutural dos enxertos ao longo do tempo.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada através do programa Stata 17.0 (StataCorp, College Station, Texas 77845 USA; <http://www.stata.com/>) e do software estatístico R (R Core Team 2021, <http://www.R-project.org/>).

As variáveis quantitativas foram descritas como médias e desvio-padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (25%; 75%), após testadas para normalidade usando o teste de Shapiro Wilks. As variáveis com distribuição normal foram comparadas através do teste t de Student. As variáveis com distribuição assimétrica foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney. As variáveis categóricas foram apresentadas como proporções e comparadas através do teste de chi-quadrado. Todos os testes foram bicaudais e considerados estatisticamente significativos quando valores de $p < 0,05$.

A estimativa de sobrevida tardia foi realizada por meio do método de Kaplan-Meier, incluindo-se os limites de confiança de 95% e a diferença entre grupos foi estimada através do teste *de log-rank*. Para fins comparativos, a sobrevida da população brasileira normal pareada para sexo e idade estimada para o ano de 2007 (equivalente ao ano mediano de cirurgia dos pacientes analisados) foi obtida pelos dados publicados no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (<http://www.ibge.gov.br>). O risco instantâneo de morte foi apresentado como a probabilidade instantânea de que um indivíduo viesse a morrer em determinado intervalo de tempo.

As incidências cumulativas dos eventos relacionados ao enxerto foram estimadas tendo a mortalidade como fator de risco competitivo. Para comparação dos grupos, os riscos atribuídos a cada evento através de incidência cumulativa foram estimados usando o modelo de Fine-Gray.

Devido as diferenças significativas das características clínicas pré-operatórias entre pacientes reumáticos e bicúspides, foi realizada uma análise de pareamento por escore de propensão. O escore de propensão foi construído através de um modelo de regressão logística multivariada não-parsimoniosa com a etiologia (reumática versus bicúspide) como a variável dependente. Devido a significância estatística e/ou clínica, características pré-operatórias foram incluídas como covariáveis no modelo de propensão, sendo elas, doença da valva mitral, lesão valvar aórtica, classe funcional (NYHA), tabagismo, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, hipertensão arterial sistêmica, sexo feminino, índice de massa corpórea, diabetes mellitus, redução do anel aórtico, ritmo cardíaco, idade, intervenção aórtica prévia e intervenção aórtica concomitante. O pareamento por escore de propensão foi conduzido em razão 1:1 e realizado pelo método de pareamento pelo vizinho mais próximo com um calibre de 0,05. Na população pareada, o teste de *log rank* foi

estratificado por pares e as análises de Cox foram realizadas utilizando erro-padrão robustos clusterizados.

Foram realizadas análises univariadas utilizando modelo de risco proporcional de Cox com o intuito de se identificar possíveis fatores de risco associados com reoperação e/ou disfunção do AP e homoenxerto da VSVD. Depois disso, as covariáveis com associação de $p < 0,10$ foram incluídas em modelo de risco proporcional de Cox multivariado para se identificar os fatores de risco associados com evento.

Modelos de efeito misto foram utilizados para analisar medidas repetidas como insuficiência do AP e disfunção do homoenxerto. Foram utilizados modelos de regressão de medidas repetidas com correlação autorregressiva para se estimar a probabilidade de LAo, dilatação da raiz do AP e disfunção pulmonar ao longo do tempo. A etiologia e o tempo da avaliação ecocardiográfica foram considerados os efeitos fixos enquanto os pacientes eram os efeitos aleatórios. Foram incluídos na análise repetida de medidas apenas os dados ecocardiográficos obtidos após a Operação de Ross e antes de qualquer reoperação. Os resultados foram considerados significativos até 20 anos.

5 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

O artigo “Long-term Results of the Ross Operation in Rheumatic Valve Disease” foi aceito para publicação em 29/09/2022 na revista European Journal of Cardio-Thoracics Surgery (EJCTS), de classificação A2 segundo avaliação da Estrato Qualis, e será apresentado nas próximas páginas.

O artigo “Improving outcomes of right ventricular outflow tract reconstruction during the Ross operation: Homograft decellularization and surgical technique” foi aceito para publicação em 15/01/2025 na revista Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery Open (JTCVS Open), de classificação A4 segundo cálculo do Qualis considerando o CiteScore, e será apresentado nas páginas subsequentes.

Os artigos estão formatados segundo as normas exigidas pelos periódicos.

Cite this article as: Réa ABBAC, Affonso da Costa FD, Adam EL, El-Hamamsy I, Balbi Filho EM, Oliveira CL *et al.* Long-term results of the Ross operation in rheumatic valve disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2022; doi:10.1093/ejcts/ezac487.

Long-term results of the Ross operation in rheumatic valve disease

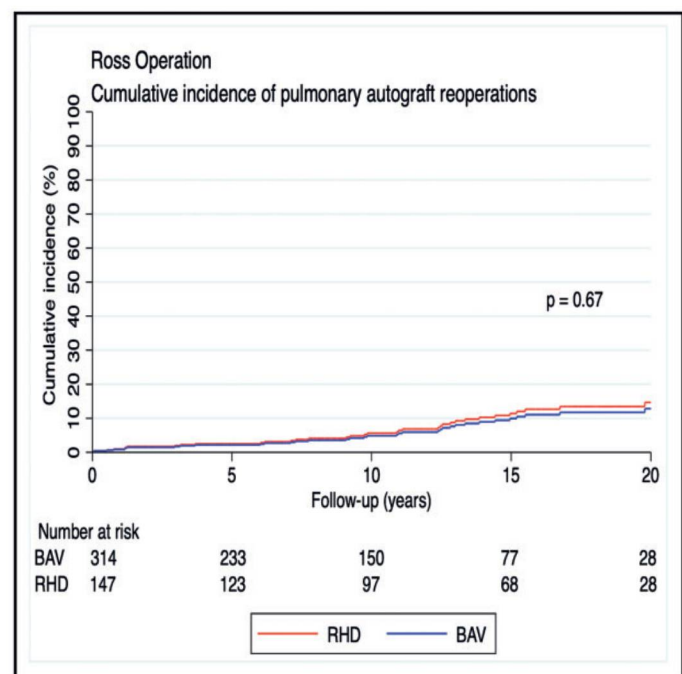
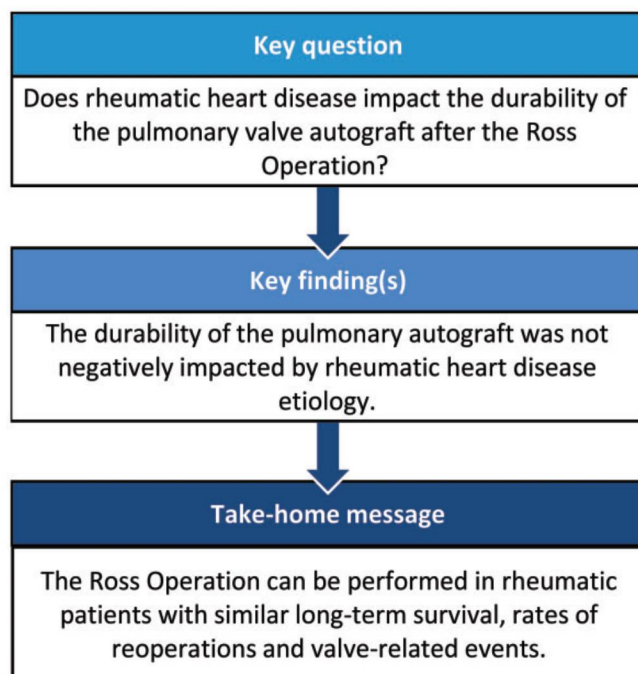
Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Réa^a, Francisco Diniz Affonso da Costa^{a,*}, Eduardo Leal Adam^a,
 Ismail El-Hamamsy^b, Eduardo Mendel Balbi Filho^a, Carolina Limongi Oliveira^a
 and Miguel Morita Fernandes-Silva^a

^a Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Instituto de Neurologia e Cardiologia de Curitiba, Curitiba, Brazil

^b Department of Cardiovascular Surgery, The Mount Sinai Hospital, Icahn School of Medicine, New York, NY, USA

* Corresponding author. Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Instituto de Neurologia e Cardiologia de Curitiba, Rua Henrique Coelho Neto, 55, 82200-120 Curitiba, Parana, Brazil. Tel: +55-41-32411201; fax: +55-41-32411201; e-mail: fcosta13@mac.com (F.D. Affonso da Costa).

Received 12 May 2022; received in revised form 27 September 2022; accepted 29 September 2022



Abstract

AIMS: The aim of this study was to evaluate the impact of rheumatic heart disease (RHD) on the long-term outcomes of the Ross operation when compared to patients with bicuspid aortic valves (BAV).

METHODS AND RESULTS: We analysed patients with rheumatic disease and BAV who underwent a Ross operation between 1995 and 2020. The primary outcomes were late survival and reoperations on the pulmonary autograft and the right ventricular allograft. We also performed a propensity score analysis to adjust for differences in baseline characteristics. The cumulative incidence of the events in the matched cohorts was compared using the Fine-Gray model. There were 147 patients with rheumatic disease and 314 with bicuspid valves. In the unmatched population, patients with rheumatic disease were younger, more symptomatic, had worse left ventricular function and were more likely to present a preoperative diagnosis of aortic insufficiency. Propensity matching resulted in 86 pairs with similar baseline characteristics. Compared with those with bicuspid valves, rheumatic patients had similar 20-year survival both in the unmatched (RHD = 67.8% vs BAV = 79.7%, $P = 0.27$) and matched cohorts (RHD = 72.5% vs BAV = 82.9%, $P = 0.46$). Cumulative incidence of reoperations on

the pulmonary autograft after 20 years was also comparable between them in the unmatched (RHD 13.4% vs BAV 14.4%, $P = 0.67$) and matched patients (RHD 11.6% vs BAV 21.1%, $P = 0.47$). Pulmonary autograft dysfunction due to rheumatic involvement was detected in only three occasions. Cumulative incidence of reoperations on the right-sided allograft was higher in the unmatched cohort (RHD = 5.5% vs BAV = 16.7%, $P = 0.035$) but became nonsignificant after propensity score matching (RHD = 9.9% vs BAV = 32.3%, $P = 0.051$). The cumulative incidence of all Ross-related reoperations was similar in both groups.

CONCLUSIONS: Among patients undergoing Ross operation, patients with RHD had similar long-term survival and rates of reoperations, when compared to patients with BAV.

Keywords: Pulmonary autograft • Ross procedure • Aortic valve replacement • Rheumatic heart disease

ABBREVIATIONS

AI	Aortic insufficiency
AVR	Aortic valve replacement
BAV	Bicuspid aortic valves
CI	Confidence intervals
HR	Hazard ratio
IQR	Interquartile ranges
RHD	Rheumatic heart disease
RVOT	Right ventricular outflow tract
SVD	Structural valve dysfunction

INTRODUCTION

The Ross operation is considered an excellent option for aortic valve replacement (AVR) in children and adolescents with congenital aortic valve disease. In this subset of patients, the pulmonary autograft has appealing advantages, including better haemodynamics, superior quality of life, avoidance of permanent anticoagulation, the growth potential of the autograft and long-term survival that closely resembles that of an age and sex-matched population [1, 2]. However, broader utilization of the Ross operation in young adults and middle-aged patients remains controversial and is limited to a few dedicated centres [3].

Recent reports on the very long-term results have shown that, when properly performed, the Ross operation may be a superior alternative when compared to conventional AVR. These data renewed the interest in the use of the pulmonary autograft in young adults and middle-aged patients and led some authors to suggest that the Ross operation deserves a stronger recommendation in both the European and American guidelines [4, 5]. It must be noted, however, that published results are derived from series that are mostly composed of selected bicuspid aortic valve (BAV) patients and the impact of different aetiologies and patient profiles on the outcomes of the Ross operation remains largely unknown [4–6].

There are concerns regarding the durability of the autograft in patients with rheumatic heart disease (RHD) due to the susceptibility of secondary rheumatic involvement [7, 8]. Our experience with the Ross operation [9, 10] is now over 500 cases with follow-up extending up to 25 years and included a substantial proportion of patients with RHD. In this study, we sought to evaluate the impact of RHD aetiology on the very long-term outcomes of the Ross operation when compared to patients with BAV with special emphasis on the durability of the pulmonary autograft, late survival and rates of reoperations.

METHODS

Ethics statement

The Ethics Committee of the Instituto de Neurologia e Cardiologia de Curitiba has approved the study under the number 4.277.194. Written consent for anonymity was waived by the Committee, given the retrospective analysis of the data.

Patients

We analysed the records from all consecutive patients undergoing a Ross operation between 1995 and 2020 at 3 institutions in Curitiba, Brazil (Instituto de Neurologia e Cardiologia de Curitiba, Santa Casa de Curitiba and Hospital Infantil Pequeno Príncipe). All operations were performed by a single surgeon (Francisco Diniz Affonso da Costa).

For this study, patients were allocated into 2 groups according to disease aetiology: group RHD included patients with RHD while group BAV comprised those with congenital bicuspid/unicuspid aortic valves. Patients with degenerative aortic valve disease or active bacterial endocarditis in native or prosthetic aortic valves were excluded.

Operative technique

The details of the operative technique have been previously described and demonstrated in Video 1 [10]. The autograft was implanted using either a total root replacement or the inclusion technique depending on aortic root pathology, coronary artery anatomy and sizes of the native aortic and pulmonary roots.



Video 1: XXX.

After harvesting, the autograft infundibular muscle was trimmed leaving only a margin of 2–3 mm below the cusps. When using the root replacement, the proximal anastomosis was performed with tangential interrupted stitches immediately below the valve cusps and following the scalloped line of the aortic annulus to place the autograft in an intra-annular position. This was reinforced with a second circumferential suture line approximating the remnants of the aortic wall to the adventitia of the autograft or with a Teflon or bovine-pericardium strip. For the inclusion technique, the same principles were applied, but the proximal anastomosis was not reinforced, and the proximal aortic root was closed over the autograft to prevent the future dilatation.

The coronary buttons were anastomosed end to side with running 6–0 polypropylene sutures. An important step of the operation is to trim the distal autograft conduit right above the commissural posts before performing the distal anastomosis. Specific surgical techniques were performed to adjust for any significant discrepancy (>2–3 mm) between the diameter of the autograft and that of the aortic annulus and/or the ascending aorta. In patients with the dilated aortic annulus, the perimeter between the trigones was reduced with an external Teflon strip and more recently through a circumferential reduction similar to that used in aortic valve-sparing operations. When the ascending aorta was moderately dilated, we usually performed a reduction aortoplasty or replaced it with a Dacron graft when the diameter was ≥ 4.5 cm and/or the aortic wall was thin and friable.

The reconstruction of the right ventricular outflow tract (RVOT) was completed using cryopreserved or decellularized pulmonary or aortic valve allografts and occasionally with decellularized bovine pericardial valved conduits. In some patients, an anterior or circumferential strip of pericardium was employed to extend the allograft thus allowing a wider proximal anastomosis with the RVOT. Myocardial protection was performed with intermittent cold blood cardioplegia and, more recently, with the Del Nido solution.

Follow-up

Clinical and echocardiographic follow-up data were prospectively collected at 1 and 6 months, and annually thereafter in our outpatient clinic or with the referring cardiologist. Although postoperative management was left at the discretion of the referring cardiologists, patients were advised on the importance of strict blood pressure control, especially during the first year after the operation. Anticoagulation was indicated for some patients with mitral valve disease, atrial fibrillation or after the occurrence of cerebral ischaemic events. Rheumatic patients ≤ 40 years of age were encouraged to receive prophylactic penicillin G benzathine injections every 3 weeks. Echocardiographic evaluation was performed by 2 experienced operators at our institution, but outside examinations were accepted in case patients were unable to return for routine follow-up. Pulmonary autograft and RVOT allograft functional assessment, including mean and peak gradients and determination of the degree of valvular insufficiency, was made according to the recommendations of the American Society of Echocardiography (ASE) [11]. Pulmonary autograft dimensions were systematically measured at our institution but were frequently unavailable on outside echocardiograms.

Clinical outcomes

Valve-related events were reported according to established guidelines [12]. Early mortality was defined as death before hospital discharge or within 30 days of the operation. Patients who had any reoperation continued to be followed and were included in late survival analysis.

Structural valve dysfunction (SVD) of the pulmonary autograft was defined as a mean gradient ≥ 20 mmHg or valve insufficiency $\geq$ moderate. Dilatation of the autograft root ≥ 45 mm was considered a non-SVD. Pulmonary allograft dysfunction was defined as a peak gradient ≥ 40 mmHg or pulmonary regurgitation $\geq$ moderate.

The primary outcomes of interest were all-cause mortality and the cumulative incidence of reoperations on the pulmonary autograft and on the RVOT allograft. Secondary outcomes included rates of any reoperation, incidence of valve-related events (thromboembolism, bleeding and endocarditis) and the probabilities of developing structural and/or non-SVD over time.

Statistical analysis

Analysis of clinical data. Analysis was performed in Stata 17.0 (StataCorp, College Station, TX, USA; <http://www.stata.com/>) and the R statistical package (R Core Team 2021, <https://www.R-project.org/>). Continuous data were described as means and standard deviation or median with interquartile ranges (IQR), after testing for normality using the Shapiro–Wilk test. Normally distributed data were compared using the Student's *t*-test. Data not normally distributed were compared with the Mann–Whitney test. Categorical data are presented as proportions, and comparisons were made with the Chi-squared test. All tests were two-sided and statistical significance was inferred at a *P*-value of < 0.05 .

Estimates of late survival were performed using the Kaplan–Meier method, including the 95% confidence intervals (CI) and differences between groups were estimated by the log-rank statistic. Age and sex-matched Brazilian general population estimates for the year 2007 (the median year of surgery of the study cohort) were obtained from data published by the Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (<http://www.ibge.gov.br>). The instantaneous risk of death is presented as the smoothed instantaneous probability that a patient may die within a certain interval.

Cumulative incidence of valve-related events was estimated with mortality as a competing risk. The hazards of the event cumulative incidence function were compared between groups using the Fine–Gray model [13]. As there were significant differences between the RHD and BAV patients in several baseline characteristics, we performed a propensity score matching analysis. The propensity score was constructed using a non-parsimonious multivariable logistic regression model with the aetiology variable (RHD versus BAV) as the dependent variable. Because of their statistical and/or clinical significance, all baseline characteristics listed in [Supplementary Material, Table S1](#) were included as covariates in the propensity model. Propensity score matching was conducted at a 1:1 ratio with the use of the nearest neighbour matching within a calliper of 0.05. For the matched cohorts, log-rank test was stratified by pairs and the Cox analysis was performed using cluster-robust standard errors.

We also performed a univariate analysis using the Cox proportional hazard regression to identify possible factors associated with pulmonary autograft or RVOT reoperation and dysfunction.

Thereafter, the covariates with an association with $P < 0.10$ were included in multivariable Cox proportional hazard models to identify the factors associated with events.

Mixed-effects models were used to analyse repeated measurements such as autograft valve insufficiency and RVOT allograft dysfunction. Repeated-measures regression models with auto-regressive correlation structure were used to estimate the probability odds of aortic insufficiency (AI), autograft root dilatation or pulmonary dysfunction over time. Aetiology and time of echocardiographic evaluation were considered fixed effects while the individuals were the random effects. Only data from echocardiograms obtained after the Ross procedure and before any valve reoperation were included in the repeated-measures analysis. Results were considered meaningful for up to 20 years.

RESULTS

During the period of the study, 511 patients underwent a Ross operation. Fifty patients with degenerative aortic valve disease or active bacterial endocarditis in native or prosthetic aortic valves were excluded. The remaining patients were allocated to group RHD ($n = 147$) or group BAV ($n = 314$). The propensity score analysis resulted in 86 matched pairs. Baseline characteristics and operative details for both matched and unmatched groups are given in Tables 1 and 2. In the unmatched cohorts, rheumatic patients were younger ($P = 0.005$), had worse left ventricular function ($P < 0.001$) and symptoms of heart failure ($P = 0.046$) and presented more often with a preoperative diagnosis of pure AI and associated mitral valve disease ($P < 0.001$). On the other hand, BAV patients had a greater frequency of previous aortic valve interventions ($P < 0.001$). After propensity matching, there were no significant baseline differences between the 2 groups (Table 1). The standardized % bias across the 2 groups covariates is shown in [Supplementary Material, Fig. S1](#).

The autograft was implanted as root replacement in 406 cases and with the inclusion technique in the remaining 55, with similar frequencies in both groups. Overall median (IQR) clinical follow-up was 11.6 years (6.2; 16.8), being longer in the RHD patients. The follow-up was complete in 91.1% of patients within 2 years of the study closing date (43 patients were lost to follow-up). The median (IQR) echocardiographic follow-up was 9.4 years (4.6; 14.7), also longer in RHD patients and being 70% complete within 3 years of the study closing date (Table 1).

Survival

Early mortality was 1.5% (7/461) and comparable between groups (RHD = 1.3%, BAV = 1.6%, $P = 1.00$). There were 48 late deaths (RHD = 27/145, BAV = 21/309). Of those, 17 were valve-related (sudden death, $n = 10$; endocarditis, $n = 2$; cerebral haemorrhage, $n = 2$, following reoperations for pulmonary autograft and/or RVOT allograft dysfunction, $n = 3$), 10 were cardiac-related (progressive heart failure, $n = 9$; acute myocardial infarction, $n = 1$) and the remaining 21 cases were non-cardiac related. There were no statistically significant differences in long-term mortality between RHD and BAV patients both in the unmatched

[RHD = 67.8%, 95% CI: 55.0–77.7; BAV = 79.7%, 95% CI: 69.0–87.1; hazard ratio (HR) 1.36, 95% CI: 0.77–2.37; $P = 0.27$] and matched (RHD = 72.5%, 95% CI: 57.0–83.2; BAV = 82.9%, 95% CI: 60.9–93.1; HR 1.39, $P = 0.46$) cohorts (Fig. 1, Table 3 and [Supplementary Material, Table S2](#)). However, freedom from cardiac deaths in the unmatched population (RHD = 15/145, BAV = 9/309, which includes valve and non-valve-related deaths) was lower in RHD when compared to BAV patients (RHD = 81.3%, 95% CI: 69.5–88.9; BAV = 90.1%, 95% CI: 79.6–95.2, $P = 0.041$). BAV patients had a late survival that closely resembled that of a matched normal population up to 20 years, but RHD patients had lower than expected survival, with curves diverging in a more significant way after 15 years ([Supplementary Material, Fig. S2](#)).

Reoperations

Sixty-nine patients (RHD = 30/147, BAV = 39/314) required ≥ 1 reoperations. There were 40 reinterventions on the pulmonary autograft (RHD = 19, BAV = 21), 33 in patients with moderate/severe AI $\pm$ neo-aortic root dilatation, 6 due to bacterial endocarditis and 1 patient with pseudo-aneurysm in the proximal suture line. The cumulative incidence of reoperations on the pulmonary autograft after 20 years was similar in the unmatched RHD (13.4%, 95% CI: 8.3–21.7) and BAV patients (14.4%, 95% CI: 8.8–23.6), $P = 0.67$, HR 1.15 (95% CI: 0.58–2.28) and matched RHD (11.6%, 95% CI: 5.8–22.4) and BAV patients (21.1%, 95% CI: 8.4–47.3, $P = 0.47$; HR 0.69, 95% CI: 0.25–1.89) (central picture, Fig. 2, Table 3 and [Supplementary Material, Table S2](#)). On only 3 occasions, valve dysfunction could be attributed to rheumatic involvement of the autograft, all being younger than 30 years of age.

On multivariable analysis, factors associated with pulmonary autograft reoperation were aortic annulus diameter (HR 1.18, $P < 0.001$) and preoperative diagnosis of AI (HR 4.54, $P = 0.041$) ([Supplementary Material, Table S3](#)).

Twenty-five patients (RHD = 6, BAV = 19) required reintervention on the RVOT allograft. In 4 patients, allograft replacement was performed simultaneously with autograft repair/replacement. The cumulative incidence of allograft replacement at 20 years in the unmatched cohort was higher in BAV patients (RHD = 5.5%, 95% CI: 2.3–13.3; BAV = 16.7%, 95% CI: 9.9–28.2; HR 0.33, $P = 0.035$) but became non-significant after propensity matching (HR 0.33, $P = 0.051$) (Fig. 3, Table 3 and [Supplementary Material, Table S2](#)). Although age and allograft diameter were risk factors for RVOT allograft reoperation in the univariable analysis, only younger age emerged as an associated factor in the multivariable analysis (HR 0.95, $P = 0.026$) ([Supplementary Material, Table S3](#)).

Fourteen non-Ross-related reoperations were necessary. In rheumatics, 8 patients underwent mitral valve reintervention due to progressive mitral disease, while 1 BAV patient needed a mitral valve repair due to bacterial endocarditis. Other reoperations included 4 cases of myocardial revascularization and 1 with an isolated ascending aorta aneurysm with a normally functioning PA.

The cumulative incidence of Ross related or the need for any reoperations at 20 years was similar between RHD and BAV patients in both matched and unmatched cohorts ([Supplementary Material, Fig. S3](#), Table 3 and [Supplementary Material, Table S2](#)).

Table 1: Demographics and preoperative characteristics of rheumatic and bicuspid valve patients

	Unmatched			Matched		
	RHD	BAV	P-Value	RHD	BAV	SMD
Patients, <i>n</i> (%)	147	314		86	86	
Age at surgery (years), mean (SD)	29.0 (10.7)	32.5 (14.6)	0.005	29.8 (10.6)	29.8 (14.6)	0.005
0–10	2 (1.4)	23 (7.3)		1 (1.1)	8 (9.3)	
11–20	36 (24.5)	56 (17.9)		19 (22.1)	19 (22.1)	
21–40	86 (58.5)	129 (41)		52 (60.5)	36 (41.9)	
>40	23 (15.6)	106 (33.8)		14 (16.3)	23 (26.7)	
Male	109 (74.1)	227 (72.3)	0.73	64 (74.5)	63 (73.2)	-0.026
Race			0.127			0.111
White	139 (94.6)	307 (97.8)		81 (94.2)	84 (97.8)	
Black	4 (2.7)	2 (0.6)		4 (4.7)	1 (1.1)	
Mixed race	4 (2.7)	5 (1.6)		1 (1.1)	1 (1.1)	
Body mass index (kg/m ²), mean (SD)	23.6 (4.2)	24.0 (4.4)	0.158	24.2 (4.4)	23.6 (4.0)	0.141
Hypertension	32 (21.8)	67 (21.3)	0.90	19 (22)	17 (19.7)	0.056
Diabetes mellitus	2 (1.4)	9 (2.9)	0.51	2 (2.3)	0 (0)	0.162
Dyslipidaemia	11 (7.5)	28 (8.9)	0.72	8 (9.3)	8 (9.3)	0.000
Obesity	7 (4.8)	17 (5.4)	1.00	5 (5.8)	1 (1.1)	0.211
Smoking	23 (15.6)	31 (9.9)	0.087	14 (16.3)	14 (16.3)	0.000
Coronary artery disease	0 (0)	5 (1.6)	0.183	0 (0)	1 (1.1)	-0.131
Previous myocardial infarction	0 (0)	0 (0)	1.00	0 (0)	0 (0)	-
Previous stroke or transient ischaemic attack	2 (1.4)	2 (0.6)	0.59	1 (1.1)	1 (1.1)	0.000
Chronic kidney disease	1 (0.7)	1 (0.3)	0.53	0 (0)	0 (0)	0.000
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (1.4)	3 (1.0)	0.65	1 (1.1)	0 (0)	0.108
Peripheral artery disease	1 (0.7)	2 (0.6)	1.00	1 (1.1)	2 (2.3)	-0.143
Anemia	6 (4.1)	5 (1.6)	0.113	4 (4.6)	3 (3.5)	0.070
Rhythm			0.012			-0.103
Sinus	143 (97.3)	312 (99.4)		86 (100)	85 (99)	
Other	4 (2.7)	2 (0.6)		0 (0)	1 (1)	
NYHA functional class			0.046			-0.211
I	23 (15.6)	69 (22)		15 (17.4)	14 (16.3)	
II	55 (37.4)	136 (43.3)		40 (46.5)	32 (37.2)	
III	55 (37.4)	79 (25.2)		24 (28)	31 (36)	
IV	5 (3.4)	11 (3.5)		3 (3.5)	3 (3.5)	
Unknown	9 (6.2)	19 (6)		4 (4.6)	6 (7)	
Left ventricular ejection fraction, mean (SD)	63.3 (10.0)	67.18 (8.96)	<0.001	64.1 (10.2)	65.3 (9.2)	-0.131
>50%	90 (61.2)	216 (68.8)		76 (88)	78 (90)	
31–49%	9 (6.1)	9 (2.9)		6 (7)	4 (5)	
≤30%	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Unknown	48 (32)	89 (28)		4 (5)	4 (5)	
Aortic valve lesion			<0.001			0.015
Stenosis	18 (12.2)	145 (46.2)		16 (18.6)	16 (18.6)	
Insufficiency	80 (54.5)	64 (20.4)		40 (46.5)	41 (47.7)	
Mixed lesion	49 (33.3)	105 (33.4)		30 (34.9)	29 (33.7)	
Concomitant mitral disease	41 (27.9)	3 (1)	<0.001	4 (4.6)	3 (3.5)	0.036
Previous aortic valve intervention	7 (4.7)	48 (15.2)	<0.001	7 (8.1)	6 (7)	0.039
Clinical follow-up time (years), median (p25%; p75%)	15.48 (8.67; 19.41)	10.10 (5.19; 15.23)	<0.001	16.51 (9.46; 19.67)	11.83 (6.53; 15.09)	0.558
Clinical follow-up index (years), median (p25%; p75%)	0.97 (0.95; 0.99)	0.96 (0.91; 0.97)	0.39	0.97 (0.96; 0.99)	0.97 (0.89; 0.97)	0.162
Echocardiographic follow-up time (years), median (p25%; p75%)	12.24 (7.00; 17.64)	8.01 (3.84; 13.37)	<0.001	12.50 (7.16; 18.03)	9.37 (4.71; 13.58)	0.491

Data are presented as *n* (%), unless otherwise indicated.

BAV: bicuspid aortic valve; NYHA: New York Heart Association; RHD: rheumatic heart disease; SD: standard deviation; SMD: standardized mean difference.

Table 2: Operative data

	Unmatched		P-Value	Matched		SMD
	RHD	BAV		RHD	BAV	
Patients, N	147	314		86	86	
Operative technique			0.64			-0.142
Root replacement	128 (87)	278 (88.5)		76 (88)	72 (84)	
Inclusion	19 (13)	36 (11.5)		10 (12)	14 (16)	
Aortic annulus diameter (mm), mean (SD)	25.1 (3.3)	23.6 (4.4)	0.002	25 (3.1)	24.7 (4.3)	0.051
Indexed aortic annulus diameter >15 mm/m ²	46 (31.2)	80 (25.4)	0.093	22 (25)	22 (25)	-0.011
Pulmonary allograft diameter (mm), mean (SD)	24.6 (2.0)	24.5 (2.6)	0.79	24.6 (2.0)	24.3 (2.6)	0.148
Annulus enlargement						
Mannouguian	1 (0.6)	6 (1.9)	0.43	1 (1)	2 (2)	-0.103
Konno	1 (0.6)	13 (4.1)	0.047	1 (1)	1 (1)	0.000
External annular reduction	8 (5.4)	27 (8.6)	0.26	6 (7)	5 (6)	0.045
Concomitant procedures						
Mitral valve repair	39 (26.5)	3 (0.9)	<0.001	4 (5)	3 (3)	0.036
Subaortic membrane resection	0 (0)	2 (0.6)	1.00	0 (0)	1 (1)	-0.206
Ascending aortic replacement (Dacron)	1 (0.6)	9 (2.8)	0.182	1 (1)	0 (0)	0.088
Aortoplasty	5 (3.4)	62 (19.7)	<0.001	4 (5)	4 (5)	0.000
Patch augmentation RVOT	29 (19.7)	81 (25.8)	0.168	19 (22)	17 (20)	0.055
Extracorporeal circulation time (min), mean (SD)	128 (27)	122 (21)	0.32	126 (25)	121 (26)	0.023
Cross-clamp time (min), mean (SD)	109 (25)	101 (29)	0.58	108 (27)	105 (26)	0.037

Data are presented as *n* (%), unless otherwise indicated.

BAV: bicuspid aortic valve; RHD: rheumatic heart disease; RVOT: right ventricular outflow tract; SD: standard deviation; SMD: standardized mean difference.

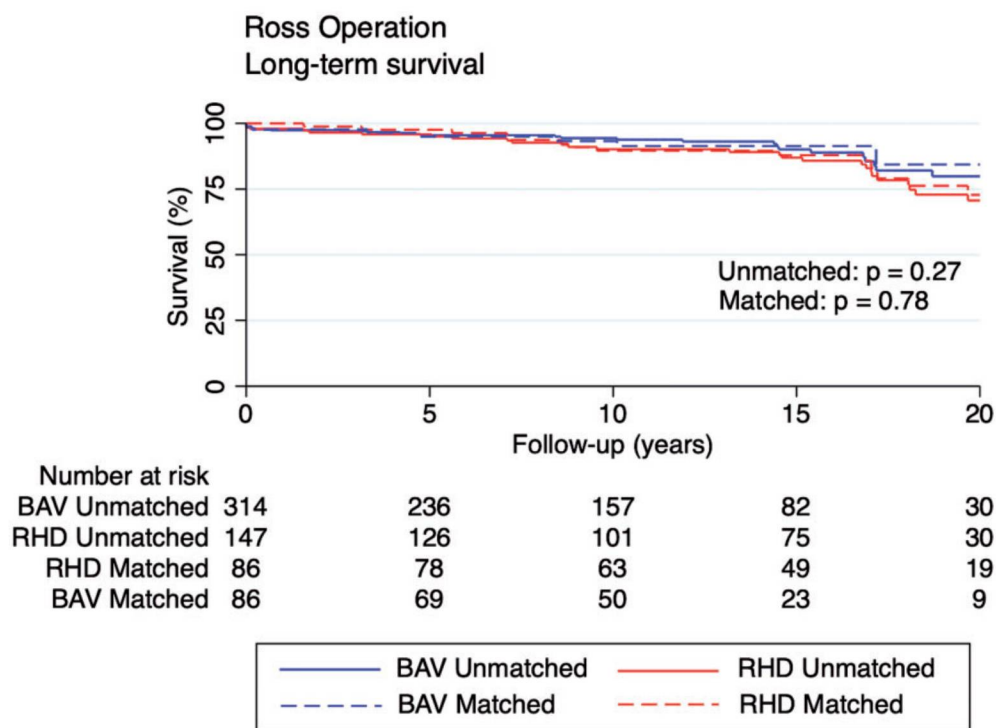


Figure 1: Survival estimates of patients with rheumatic valve disease and bicuspid aortic valves who underwent the Ross operation.

Pulmonary autograft and right ventricular outflow tract allograft dysfunction

During follow-up, 75 patients developed more than mild AI (RHD = 35, BAV = 40). The probability of developing more than mild AI (RHD = 29.1%, 95% CI: 21.2–38.6; BAV = 22.7%, 95% CI:

16.4–30.5, *P* = 0.21) at 20 years was similar between both groups (Fig. 4A and Table 4). By multivariable analysis, aortic annulus diameter was associated with a higher incidence of pulmonary autograft dysfunction (Supplementary Material, Table S3).

RVOT allograft dysfunction was observed in 66 patients (RHD = 20, BAV = 46). The estimated probability of allograft

Table 3: Late survival and cumulative incidence of valve-related events at various time intervals (unmatched cohorts)

	5 years		10 years		15 years		20 years	
	RHD	BAV	RHD	BAV	RHD	BAV	RHD	BAV
Primary outcomes								
Survival	94.2 (88.8–97.1)	95.4 (92.2–97.3)	90.1 (83.6–94.1)	93.7 (89.8–96.1)	85.7 (77.7–90.9)	88.8 (82.3–92.9)	67.8 (55.0–77.7)	79.7 (69.0–87.1)
Reoperation on the pulmonary autograft	3.5 (1.5–8.3)	1.7 (0.7–4.1)	6.1 (3.1–11.9)	4.7 (2.6–8.5)	12.1 (7.4–20.0)	9.5 (5.8–15.5)	13.4 (8.3–21.7)	14.4 (8.8–23.6)
Reoperation on the RVOT allograft	0.0 (–)	1.0 (0.3–3.1)	1.6 (0.4–6.3)	4.0 (2.1–7.6)	2.7 (0.9–8.3)	10.0 (6.1–16.5)	5.5 (2.3–13.3)	16.7 (9.9–28.2)
Secondary outcomes								
Ross-related reoperation	3.6 (1.5–8.4)	2.4 (1.2–5.0)	8.5 (4.8–15.0)	7.9 (5.0–12.5)	15.9 (10.3–24.4)	17.9 (12.6–25.4)	20.4 (13.6–30.5)	27.6 (19.2–39.5)
Any reoperation	6.4 (3.4–12.0)	3.4 (1.9–6.3)	11.4 (7.1–18.4)	8.5 (5.5–13.2)	20.7 (14.4–29.9)	19.3 (13.8–27.0)	23.6 (16.6–33.5)	29.1 (20.6–41.1)
Thromboembolic events	1.4 (0.4–5.5)	3.1 (1.6–5.9)	3.8 (1.6–8.9)	3.5 (1.9–6.5)	3.8 (1.6–8.9)	4.2 (2.3–7.6)	5.0 (2.3–11.3)	6.9 (3.0–15.9)
Major bleeding	0.7 (0.1–5.0)	0 (–)	0.7 (0.1–5.0)	0 (–)	1.7 (0.4–7.0)	0 (–)	1.7 (0.4–7.0)	0 (–)
Infective endocarditis	0.7 (0.1–5.1)	1.3 (0.5–3.5)	0.7 (0.1–5.1)	1.3 (0.5–3.5)	1.7 (0.4–6.8)	2.0 (0.8–5.1)	1.7 (0.4–6.8)	4.6 (1.5–14.7)

Data are presented as HR (95% CI).

BAV: Bicuspid aortic valve; CI: confidence interval; HR: hazard ratio; RHD: rheumatic heart disease; RVOT: right ventricular outflow tract.

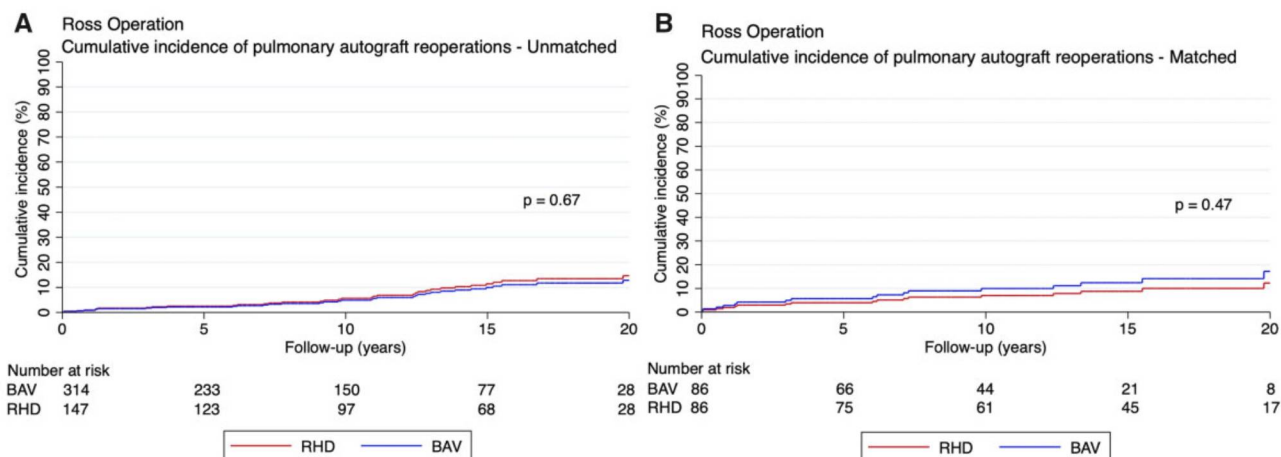


Figure 2: (A) Cumulative incidence of pulmonary autograft reoperations in unmatched patients with rheumatic heart disease and bicuspid aortic valves, calculated with death as a competing risk. (B) Cumulative incidence of pulmonary autograft reoperations in matched patients with rheumatic heart disease and bicuspid aortic valves, calculated with death as a competing risk.

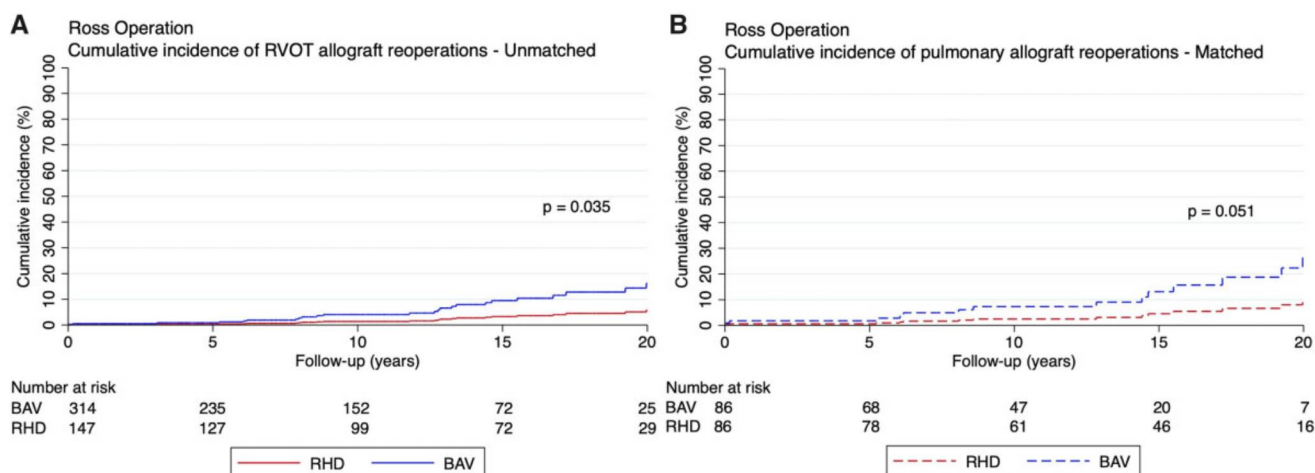


Figure 3: (A) Cumulative incidence of right ventricular outflow tract allograft reoperations in unmatched patients with rheumatic heart disease and bicuspid aortic valves, calculated with death as a competing risk. (B) Cumulative incidence of right ventricular outflow tract allograft reoperations in matched patients with rheumatic heart disease and bicuspid aortic valves, calculated with death as a competing risk.

dysfunction at 20 years was higher in BAV patients (BAV = 42.6%, 95% CI: 30.6–55.5; RHD = 39.4%, 95% CI: 27.3–53.0, $P = 0.76$) (Fig. 4B and Table 4). By multivariable analysis, pulmonary allograft diameter was the only factor associated with late dysfunction of the RVOT reconstruction (Supplementary Material, Table S3).

The echocardiographic data from patients who developed SVD are detailed in Supplementary Material, Table S4.

Valve-related events

Thirteen patients experienced a stroke (RHD = 5, BAV = 8) and 6 had a transient ischaemic attack (RHD = 2, BAV = 4). Three rheumatic patients experienced a cerebral haemorrhagic event that was fatal in 2. Infective endocarditis occurred in 8 occasions (RHD = 2, BAV = 6). The cumulative incidence of valve-related events at various time intervals is listed in Table 3.

Penicillin G benzathine prophylaxis

Only 33 of the 147 patients with RHD were receiving regular penicillin G benzathine prophylaxis and almost one-third of them ($n = 43$; 29.2%) completely neglected the prescribed treatment. However, we could not establish any association between adequate penicillin G benzathine prophylaxis and pulmonary autograft dysfunction due to rheumatic fever involvement (HR 1.17, 95% CI: 0.32–4.31; $P = 0.80$) (Supplementary Material, Fig. S4).

DISCUSSION

The main finding of our study was that long-term mortality, Ross-related reoperations and autograft dysfunction were all similar between patients with RHD and BAV undergoing the Ross

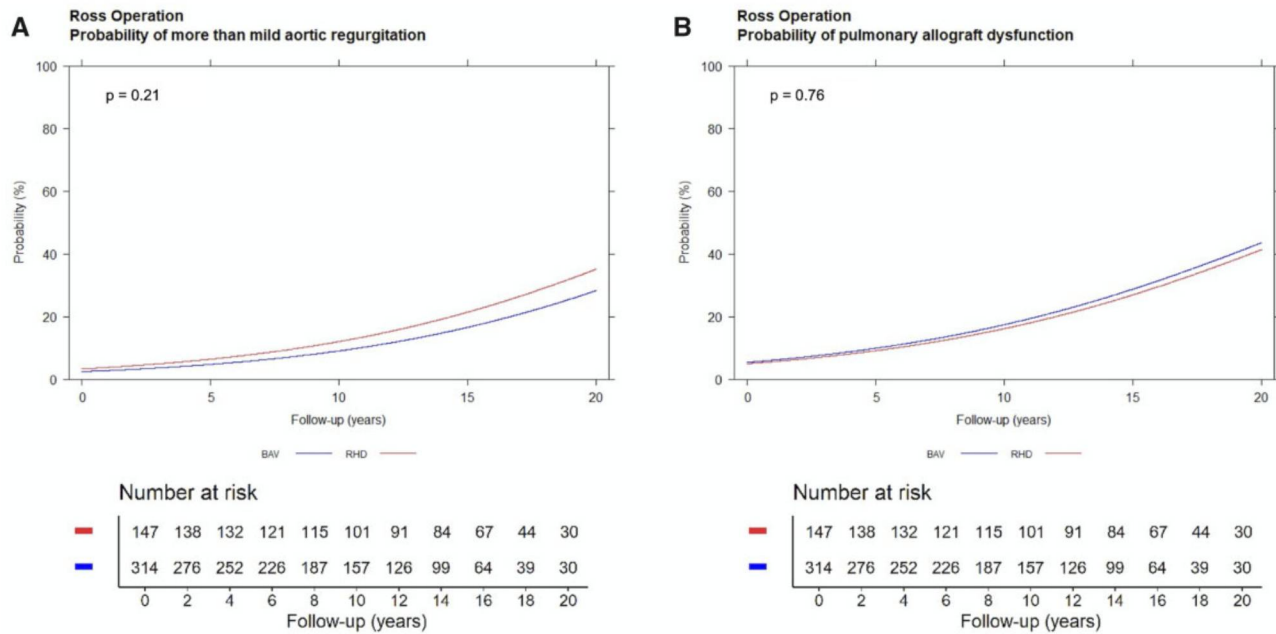


Figure 4: (A) Predicted probability of more than mild aortic insufficiency over time in patients with rheumatic heart disease and bicuspid aortic valve. (B) Predicted probability of right ventricular allograft dysfunction over time in patients with rheumatic heart disease and bicuspid aortic valve.

operation. A numerically lower late survival in RHD patients was mainly driven by an increased cardiac non-valve-related mortality due to the unfavourable baseline patient characteristics such as worse left ventricular function and symptoms of heart failure.

Recent studies with follow-up extending into the third decade have demonstrated that, when performed in experienced centres, patients undergoing a Ross operation may have survival resembling that of a normal population. However, these outstanding results may have been biased by patient selection, which in most series is mainly composed of low-risk BAV patients, with normal left ventricular function and few comorbidities [5, 14]. On the other hand, as noted by the German Registry investigators [4], long-term survival after the Ross operation tends to progressively deviate from the normal population after 15 years of follow-up.

Klieverik *et al.* [15] have shown that patient profile may be even more important than prosthesis type in determining late outcomes after surgical AVR. Since the beginning of our experience, we have been less selective and offered the Ross operation as a surgical option to a wide range of children and young adults, including those with RHD. Rheumatic patients exhibited a numerically lower 20-year survival when compared to BAV, but this difference did not reach statistical significance when analysed by the Kaplan–Meier method. However, differences became apparent when comparisons were made with general age and sex-matched normal population. While our BAV patients had a 20-year survival similar to the general population and comparable to previous reports [4, 6], our findings in the RHD population support the observations made by others that rheumatic patients, especially those with AI and concomitant mitral valve disease, may be at increased risk for late mortality and cardiac-related complications [7, 8, 16, 17]. Aboud *et al.* [4] have stated that regular and close follow-up visits (which is part of the German Ross Registry protocol) may have a protective and positive prognostic influence in late survival. One may speculate that in developing

countries, the socioeconomic barriers to optimal medical management may also be a factor affecting long-term survival, especially for those RHD patients living in distant rural areas.

A major concern when performing AVR in young patients is prosthetic valve durability and the eventual need for reoperations [3, 18, 19]. Our linearized incidence of 1.2%/patient year for all Ross-related reoperations is similar to what has been reported by others and represents an acceptable rate considering the young age of the patients [4, 6]. The cumulative incidence of pulmonary autograft failure revealed no difference among BAV and RHD patients, and only preoperative diagnosis of AI and a dilated aortic annulus emerged as risk factors associated with reoperations secondary to structural and non-structural autograft dysfunction. This emphasizes the importance of patient selection and the need to tailor the most appropriate surgical technique according to specific anatomical findings to improve results even further.

In our experience with the root replacement technique, the most common mode of failure was dilatation of the neo-aortic root $\pm$ central AI. We think that some technical nuances are important to prevent or delay this complication. The proximal suture line should meticulously place the autograft in an intra-annular position to fully support the autograft valve cusps. Whenever the aortic annulus is dilated above 27 mm, we became more aggressive and perform an externally supported annuloplasty in a similar fashion when performing aortic valve-sparing operations. Distally, the autograft should be trimmed right above the commissures, and the native ascending aorta must have a perfect match with the diameter of the autograft, either by performing an aortoplasty or by replacement with a Dacron graft. The reconstruction of the RVOT is usually straightforward; however, care must be taken not to purse string the distal anastomosis. Patients requiring reintervention on the right side frequently have retraction and fibrosis at the region of the proximal anastomosis. For this reason, extending the allograft

Table 4: Probabilities of valve-related events at various time intervals

	5 years		10 years		15 years		20 years		P-Value
	RHD	BAV	RHD	BAV	RHD	BAV	RHD	BAV	
Unmatched									
Aortic insufficiency ^a	6.7 (4.6–9.7)	4.9 (3.4–6.9)	11.4 (8.2–15.6)	8.4 (6.2–11.3)	18.7 (13.7–25.0)	14.1 (10.5–18.7)	29.1 (21.2–38.6)	22.7 (16.4–30.5)	0.21
Pulmonary allograft dysfunction ^b	8.9 (5.7–13.8)	10.1 (7.6–13.1)	15.6 (10.5–22.5)	17.4 (13.3–22.3)	25.8 (17.7–35.8)	28.3 (21.0–37.0)	39.4 (27.3–53.0)	42.6 (30.6–55.5)	0.76
Root diameter ≥45 mm	5.6 (3.0–10.4)	7.9 (5.6–10.8)	9.9 (5.8–16.4)	13.5 (9.8–18.4)	16.7 (10.4–25.8)	22.2 (15.3–31.1)	26.8 (17.0–39.6)	34.3 (22.3–48.7)	0.37
Matched									
Aortic insufficiency ^a	5.7 (3.3–9.5)	4.9 (2.6–8.9)	10.6 (7.0–15.6)	9.2 (5.3–15.4)	18.8 (12.7–27.1)	16.5 (9.4–27.5)	31.2 (19.8–45.5)	28.0 (15.0–46.0)	0.67
Pulmonary allograft dysfunction ^b	9.9 (4.4–20.8)	11.2 (4.6–24.6)	18.7 (9.0–34.8)	20.9 (9.5–39.8)	32.6 (16.3–54.4)	35.6 (17.3–59.2)	50.2 (26.3–74.0)	53.5 (28.0–77.3)	0.85
Root diameter ≥45 mm	9.6 (4.8–18.4)	5.9 (3.0–11.4)	14.4 (8.1–24.3)	9.0 (4.6–16.9)	20.9 (12.0–33.9)	13.5 (6.3–26.4)	29.4 (15.9–47.8)	19.7 (8.2–40.5)	0.29

Data are presented as probabilities (95% CI).

^aGreater than mild.

^bPeak systolic gradient ≥ 40 mmHg or pulmonary insufficiency moderate or severe.

CI: confidence interval; BAV: bicuspid aortic valve; RHD: rheumatic heart disease.

proximally with an anterior hood or a circular pericardial patch has been effective to improve the long-term haemodynamic performance of this conduit.

Several authors have questioned the appropriateness of the Ross operation in RHD due to the susceptibility of rheumatic involvement of the autograft [7, 8, 20]. We could attribute autograft dysfunction due to the rheumatic involvement in only 3 occasions despite the poor adherence to adequate penicillin G benzathine prophylaxis in our cohort. All recurrent cases were in patients younger than 30 years of age, and strict recommendations for prophylaxis should be mandatory in the younger vulnerable population.

Mild-to-moderate degrees of the RVOT allograft dysfunction is a frequent observation in the late follow-up of the Ross operation, but patients are asymptomatic with preserved right ventricular size and function and the need for reintervention has been relatively low except for children and adolescents [1]. In this study, multivariable analysis confirmed that only younger age was independently associated with the need for RVOT reoperation. The higher incidence of reoperations in BAV patients is most likely explained on the basis that most patients younger than 10 years of age belonged to this group.

Even though RHD patients had a less favourable baseline characteristics and often required multi-valve surgery, they have profited with the same quality of life and similarly low rates of valve-related events, in spite of many of them presenting with combined mitral-aortic disease. The subset of RHD patients with combined mitral-aortic involvement may be very challenging. Trying to avoid replacement of the mitral valve in this young population, we recognize that we may have pushed the limits on some occasions. Although the best judgement and decision-making for an individual case may not be straight forward, one should be aware of the limitations imposed by the presence of extensive pathological lesions on the mitral valve, especially in those with mixed lesions. However, in our opinion, due to their limited socio-economic condition and limited access to health-care, RHD patients are the ones who most benefit from the Ross operation, especially by avoiding the need for permanent anticoagulation.

Limitations

All operations were performed by a single surgeon and results cannot be generalized. Although most of the data were prospectively collected, this is an observational study with its inherent limitations. The assessment of valve-related events was based on guidelines' definitions that were published long after the inclusion of the first patients, which may lead to some interpretation biases. A significant proportion of postoperative echocardiograms were performed elsewhere and thus lack standardized measurements on pulmonary autograft and RVOT allograft haemodynamics and root diameters.

Because of the lack of definitive clinical and laboratory diagnosis of new bursts of rheumatic activity, the actual incidence of rheumatic involvement on the autograft based on echocardiography and macroscopic findings during reoperations may be underestimated.

Although age was not a factor associated with dysfunction and need for reoperations on the autograft, differences in operative approaches such as the need for root enlargement procedures

and reduction annuloplasties may have implications with extended follow-up periods.

Survival comparison between RHD and BAV groups should be interpreted with caution as it may have been biased by limited statistical power and the longer median follow-up on RHD patients.

CONCLUSIONS

In patients undergoing the Ross operation, rheumatic disease aetiology was associated with similar long-term outcomes compared to bicuspid valve patients. The durability of the pulmonary autograft was not negatively impacted by RHD aetiology, and they had similar rates of reoperations, SVD and valve-related events when compared to patients with BAV. Although pulmonary autograft dysfunction due to rheumatic involvement was uncommon, adequate prophylaxis is advised, especially in patients under the age of 30 years.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

[Supplementary material](#) is available at *EJCTS* online.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are thankful to Angelo Cabral for his collaboration and performance in the statistical analysis of this article.

DECLARATION OF HELSINKI

The authors declare that this study and research protocol is in compliance with the Declaration of Helsinki and has been approved by the Ethics Committee of Instituto de Neurologia e Cardiologia de Curitiba under the number 4.277.194. Informed consent has been obtained from the subjects (or their legally authorized representative).

Conflict of interest: Francisco Diniz Affonso da Costa has a patent on the decellularization technique for processing cardiovascular tissues. The other authors declare that they have no conflicts of interest related to this article.

Data availability statement

The data underlying this article are available in the article and in its online supplementary material.

Author contributions

Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Réa: Conceptualization: Lead; Formal analysis: Lead; Investigation: Lead; Methodology: Lead; Writing—original draft: Lead; Writing—review & editing: Lead.

Francisco Diniz Affonso da Costa: Conceptualization: Equal; Formal analysis: Equal; Investigation: Equal; Methodology: Equal; Supervision: Equal; Validation: Equal; Visualization: Equal;

Writing—review & editing: Lead. **Eduardo Leal Adam:** Conceptualization: Supporting; Writing—review & editing: Supporting. **Ismail El-Hamamsy:** Writing—review & editing: Supporting. **Eduardo Mendel Balbi Filho:** Investigation: Supporting. **Carolina Limongi Oliveira:** Investigation: Equal. **Miguel Morita Fernandes da Silva:** Conceptualization: Lead; Formal analysis: Lead; Methodology: Lead; Project administration: Lead; Supervision: Lead; Visualization: Lead; Writing—review & editing: Lead.

Reviewer information

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery thanks Paul Stelzer, Gebrine El Khoury, Jan Vojacek and the other, anonymous reviewer(s) for their contribution to the peer review process of this article.

REFERENCES

- [1] Donald JS, Wallace FRO, Naimo PS, Fricke TA, Brink J, Brizard CP *et al.* Ross operation in children: 23-year experience from a single institution. *Ann Thorac Surg* 2020;109:1251–9.
- [2] Sharabiani MT, Dorobantu DM, Mahani AS, Turner M, Peter Tometzki AJ, Angelini GD *et al.* Aortic valve replacement and the Ross operation in children and young adults. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2858–70.
- [3] Etnel JRG, Grashuis P, Huygens SA, Pekbay B, Papageorgiou G, Helbing WA *et al.* The Ross procedure: a systematic review, meta-analysis, and microsimulation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018;11:e004748.
- [4] Aboud A, Charitos EI, Fujita B, Stierle U, Reil JC, Voth V *et al.* Long-term outcomes of patients undergoing the Ross procedure. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1412–22.
- [5] David TE, Ouzounian M, David CM, Lafreniere-Roula M, Manlhiot C. Late results of the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157: 201–8.
- [6] Martin E, Mohammadi S, Jacques F, Kalavrouziotis D, Voisine P, Doyle D *et al.* Clinical outcomes following the Ross procedure in adults: a 25-year longitudinal study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1890–9.
- [7] Alsoufi B, Manlhiot C, Fadel B, Al-Fayyadh M, McCrindle BW, Alwadai A *et al.* Is the Ross procedure a suitable choice for aortic valve replacement in children with rheumatic aortic valve disease? *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2012;3:8–15.
- [8] Pergola V, Di Salvo G, Fadel B, Galzerano D, Al-Shaid M, Al-Admawi M *et al.* The long term results of the Ross procedure: the importance of candidate selection. *Int J Cardiol* 2020;320:35–41.
- [9] da Costa FD, Takkenberg JJ, Fornazari D, Balbi Filho EM, Colatusso C, Mokhles MM *et al.* Long-term results of the Ross operation: an 18-year single institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;46:415–22; discussion 422.
- [10] Costa FD, Colatusso DF, Balbi Filho EM, Marchetti R, Ferreira AD, Costa MB *et al.* 20 years experience with the Ross operation in middle-aged patients: the autologous principle is still alive. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2017;24:348–54.
- [11] Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA *et al.*; American Society of Echocardiography. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:777–802.
- [12] Akins CW, Miller DC, Turina MI, Kouchoukos NT, Blackstone EH, Grunkemeier GL *et al.*; Ad Hoc Liaison Committee for Standardizing Definitions of Prosthetic Heart Valve Morbidity. Guidelines for reporting mortality and morbidity after cardiac valve interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:732–8.
- [13] Fine J, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc* 1999;94:496–509.
- [14] Skillington PD, Mokhles MM, Takkenberg JJ, Larobina M, O'Keefe M, Wynne R *et al.* The Ross procedure using autologous support of the pulmonary autograft: techniques and late results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015;149:S46–52.
- [15] Klieverik LM, Noorlander M, Takkenberg JJ, Kappetein AP, Bekkers JA, van Herwerden LA *et al.* Outcome after aortic valve replacement in young adults: is patient profile more important than prosthesis type? *J Heart Valve Dis* 2006;15:479–87; discussion 487.
- [16] Sampath Kumar A, Talwar S, Saxena A, Singh R. Ross procedure in rheumatic aortic valve disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29: 156–61.
- [17] Pieters FA, Al-Halees Z, Hatle L, Shahid MS, Al-Amri M. Results of the Ross operation in rheumatic versus non-rheumatic aortic valve disease. *J Heart Valve Dis* 2000;9:38–44.
- [18] El-Hamamsy I, Warnes CA, Nishimura RA. The Ross procedure in adults: the ideal aortic valve substitute? *J Am Coll Cardiol* 2021;77:1423–5.
- [19] Mazine A, El-Hamamsy I, Verma S, Peterson MD, Bonow RO, Yacoub MH *et al.* Ross procedure in adults for cardiologists and cardiac surgeons: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72: 2761–77.
- [20] Alsoufi B, Fadel B, Bulbul Z, Al-Ahmadi M, Al-Fayyadh M, Kalloghlian A *et al.* Cardiac reoperations following the Ross procedure in children: spectrum of surgery and reoperation results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:25–31; discussion 30–1.

Supplementary Figures

Figure S1. Standardized % bias across covariates before and after propensity score matching.

Figure S2. Survival estimates with 95% confidence limits compared to that of a general age and sex matched Brazilian population. A - In patients with bicuspid aortic valves. B - In patients with rheumatic valve disease.

The green line represents the instantaneous risk of death shown on the right Y axis of the graph.

Figure S3. Cumulative incidence of any Ross-related reoperation in patients with rheumatic heart disease and bicuspid aortic valves, calculated with death as a competing risk.

Figure S4. Cumulative incidence of reoperation on the pulmonary autograft in rheumatic patients according to adequacy of Penicillin G benzathine prophylaxis.

Table S1. Variables included to build the propensity score matching analysis

Variable	
Age	Value
Sex	Male/Female
Body mass index	Value
Rhythm	Sinus/Other
Left ventricular ejection fraction	Value
NYHA functional class	I-II/III-IV
Hypertension	Yes/No
Diabetes mellitus	Yes/No
Smoker	Yes/No
Aortic valve lesion	Stenosis/Insufficiency/Mixed Lesion
Previous aortic valve operation	Yes/No
Concomitant mitral valve disease	Yes/No
Aortic annulus reduction	Yes/No
Concomitant aortic procedures	Yes/No
NYHA, New York Heart Association	

Table S2. Propensity Score Matching

	Unmatched				Matched			
	RHD (n = 147) n events (%)	BAV (n = 314) n events (%)	HR (95% CI)	p value	RHD (n = 86) n events (%)	BAV (n = 86) n events (%)	HR (95% CI)	p value
Primary Outcomes								
Survival	29 (19.7%)	26 (8.3%)	1.36 (0.77-2.37)	0.27	16 (19%)	7 (8%)	1.39 (0.56-3.42)	0.46
Reoperation on the pulmonary autograft	19 (12.9%)	21 (6.6%)	1.15 (0.58-2.28)	0.67	11 (13%)	9 (10%)	0.69 (0.25-1.89)	0.47
Reoperation on the RVOT allograft	6 (4.1%)	19 (6.1%)	0.33 (0.12-0.89)	0.035	5 (6%)	9 (10%)	0.33 (0.10-1.00)	0.051
Secondary Outcomes								
Ross-related reoperation	23 (15.6%)	36 (11.4%)	0.89 (0.51-1.54)	0.67	14 (16%)	16 (19%)	0.58 (0.26-1.26)	0.170
Any reoperation	30 (20.4%)	39 (12.4%)	1.13 (0.70-1.83)	0.61	15 (17%)	19 (22%)	0.45 (0.22-0.92)	0.031
Clinical Outcomes								
Thromboembolic event	8 (5.4%)	12 (3.8%)	1.03 (0.43-2.46)	0.93	3 (3%)	2 (2%)	1.08 (0.19-5.99)	0.92
Major bleeding	3 (2.0%)	0 (0%)	-	-	0 (0%)	0 (0%)	-	-
Infective endocarditis	2 (1.3%)	6 (1.9%)	0.55 (0.10-2.81)	0.47	2 (2%)	5 (6%)	0.31 (0.05-1.70)	0.18

RHD, Rheumatic heart disease; BAV, Bicuspid aortic valve; HR, Hazard ration; CI, Confidence interval.

Table S3. Risk Factors associated with reoperations and valve dysfunction in Ross Operation

	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Survival				
NYHA functional class	1.38 (1.07-1.77)	0.011	1.38 (1.07-1.77)	0.011
Reoperation on the pulmonary autograft				
Previous aortic valve regurgitation	5.85 (1.80-19.0)	0.003	4.54 (1.06-19.44)	0.041
Aortic annulus diameter	1.22 (1.11-1.32)	<0.001	1.18 (1.08-1.29)	<0.001
Reoperation on the RVOT allograft				
Age	0.95 (0.92-0.98)	0.008	0.95 (0.91-0.99)	0.026
Pulmonary allograft diameter	0.77 (0.63-0.93)	0.008	-	-
Aortic regurgitation				
Previous aortic valve regurgitation	2.02 (1.11-3.68)	0.021	-	-
Aortic annulus diameter	1.13 (1.06-1.20)	<0.001	1.12 (1.05-1.19)	0.001
Aortic aneurysm				
Previous aortic valve regurgitation	5.60 (1.33-23.56)	0.019	-	-
Aortic annulus reduction	2.69 (1.02-7.10)	0.045	-	-
Aortic annulus diameter	1.23 (1.12-1.36)	<0.001	1.21 (1.08-1.35)	0.001
Pulmonary dysfunction				
Pulmonary allograft diameter	0.87 (0.77-0.97)	0.017	0.87 (0.77-0.97)	0.017

HR, Hazard ration; CI, Confidence interval.

Table S4. Postoperative data from patients with structural valve dysfunction

	RHD	BAV	p
Pulmonary autograft insufficiency			
No. patients (n)	35	40	0.45
Degree of pulmonary autograft insufficiency			0.72
Moderate (n)	31	34	
Severe (n)	4	6	
Left ventricle			
Left ventricular end-diastolic diameter	58.93 (SD: 5.52)	56.3 (SD: 13.23)	0.30
Left ventricular end-systolic diameter	38.65 (SD: 6.85)	38.02 (SD: 10.66)	0.78
Left ventricular ejection fraction	58.23 (SD: 17.33)	57.27 (SD: 15.96)	0.81
Aortic aneurysm			
No. patients (n)	11	20	0.191
Aortic dimensions			
Aortic annulus	31.55 (SD: 4.71)	32.05 (SD: 3.91)	0.77
Valsalva sinus	49.72 (SD: 4.26)	49.23 (SD: 3.73)	0.75
Sinotubular junction	44.50 (SD: 5.70)	43.56 (SD: 7.75)	0.74
Left ventricle			
Left ventricular end-diastolic diameter	58.45 (SD: 5.16)	60.31 (SD: 7.57)	0.47
Left ventricular end-systolic diameter	39.27 (SD: 3.55)	41.42 (SD: 8.51)	0.43
Left ventricular ejection fraction	60.36 (SD: 3.85)	58.26 (SD: 10.50)	0.53
Pulmonary allograft dysfunction			
No. patients (n)	20	46	0.043
Pulmonary stenosis			
Pulmonary valve mean gradient	32.5 (SD: 15.50)	31.95 (SD: 10.74)	0.89
Pulmonary valve peak gradient	53.6 (SD: 17.31)	58.05 (SD: 19.76)	0.44
Degree of pulmonary allograft insufficiency			-
Moderate (n)	4	22	1.00
Severe (n)	0	1	

Data presented as mean (standard deviation), unless otherwise indicated.

RHD, Rheumatic heart disease; BAV, Bicuspid aortic valve

Improving outcomes of right ventricular outflow tract reconstruction during the Ross operation: Homograft decellularization and surgical technique

Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Réa, MD,^a Francisco Diniz Affonso da Costa, MD, PhD,^a Eduardo Leal Adam, MD, PhD,^a Claudinei Colatusso, MD,^a Carolina Limongi Oliveira, MD,^a and Miguel Morita Fernandes da Silva, MD, PhD^{a,b}

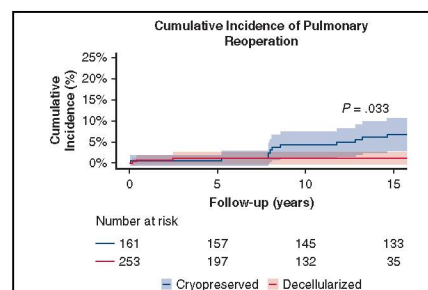
ABSTRACT

Objectives: To evaluate the influence of decellularization and surgical technique in the cumulative incidence of homograft dysfunction and reinterventions after the Ross Operation.

Methods: From 1995 to 2024, 414 patients underwent a Ross operation using cryopreserved (n = 161, median follow-up = 20.4 years) or decellularized homografts (n = 253, median follow-up = 9.1 years). Thirty-nine patients receiving decellularized homografts had a proximal conical extension of the homograft with decellularized human pericardium. Homograft dysfunction was defined as a peak gradient ≥ 40 mm Hg or pulmonary insufficiency moderate or greater.

Results: The cumulative incidence of any dysfunction at 15 years was similar among the 2 groups (decellularized = 12.4%, vs cryopreserved = 11.2%). However, serial echocardiographic measurements revealed that peak gradients were lower in the decellularized homografts ($\beta = -2.99$, $P < .001$). Age and homograft size were risk factors for homograft stenosis in cryopreserved homografts, but only age was associated with this event in the decellularized cohort. The cumulative incidence of reoperations at 15 years was lower in the decellularized group (1.2% vs 6.8%). Conical extension improved hemodynamic performance of decellularized homografts even further and was associated with lower late peak gradients ($\beta = -6.37$ and $\beta = -7.44$, in relation to direct anastomosis and anterior hood, respectively).

Conclusions: This study represent the longest follow-up with decellularized homografts during the Ross Operation. Decellularized homografts were associated with slower progression of late gradients and lower cumulative incidence of reoperations up to 15 years of follow-up. Conical extension with decellularized human pericardium may further improve their early and late hemodynamic performance. (JTCVS Open 2025;■:1-14)



Cumulative incidence of reoperations using decellularized and cryopreserved homografts.

CENTRAL MESSAGE

Decellularized homografts are associated with lower gradients and lower incidence of reoperations. Proximal conical extension of decellularized homografts may further improve hemodynamics.

PERSPECTIVE

Decellularized homografts and modified surgical technique are associated with improved late outcomes after the Ross operation. Both should be considered when performing a Ross operation, especially in younger patients or when larger homograft sizes are not readily available.

See Commentary on page XXX.

See Discussion on page XXX.

From the ^aDepartment of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Instituto de Neurologia e Cardiologia de Curitiba; and ^bDepartment of Cardiology, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brazil.

Read at the AATS 105th Annual Meeting, May 2-5, 2025, Seattle, WA.

Received for publication Oct 12, 2024; revisions received Nov 27, 2024; accepted for publication Jan 15, 2025.

Address for reprints: Francisco Diniz Affonso da Costa, MD, PhD, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Instituto de Neurologia e Cardiologia

de Curitiba, Rua Henrique Coelho Neto, 55, Curitiba, Paraná 82200-120, Brazil (E-mail: fcosta13@mac.com).

2666-2736

Copyright © 2025 The Author(s). Published by Elsevier Inc. on behalf of The American Association for Thoracic Surgery. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
<https://doi.org/10.1016/j.xjon.2025.01.020>

Abbreviations and Acronyms

CI	= confidence interval
DPH	= fresh decellularized pulmonary valve homograft
RO	= Ross operation
RVOT	= right ventricular outflow tract
SCH	= standard cryopreserved pulmonary valve homograft

To view the AATS Annual Meeting Webcast, see the URL next to the webcast thumbnail.

In recent years, there was a renewed interest in the Ross operation (RO) to treat young and middle-aged patients with an indication for aortic valve replacement,¹ as several institutions have shown improved long-term survival when compared with other conventional valve substitutes.^{2,3} However, there are still concerns regarding the need for late reinterventions, both in the pulmonary autograft and in the conduit used to reconstruct the right ventricular outflow tract (RVOT).⁴

RVOT reconstruction is often accomplished with standard cryopreserved pulmonary valve homografts (SCH). However, after implantation they are prone to varying degrees of conduit shrinkage and progressive intrinsic calcification, which may result in elevated residual gradients and ultimately lead to an increased risk of reinterventions.⁵ The mechanisms involved in homograft dysfunction are multifactorial, including patient age at baseline, conduit size, and the immune response of the host after implantation.

Different decellularization protocols were developed to produce an intact acellular matrix scaffold with reduced immunogenicity, capable of being repopulated “in vivo” by host cells after implantation that may ultimately improve hemodynamic performance and late outcomes.^{6,7}

Previous single and multi-institutional studies demonstrated lower rates of reoperations with decellularized homografts in patients undergoing a RO or correction of complex congenital heart defects.⁷⁻¹¹ Notwithstanding, most of the published studies were limited as the result of either lack of a control group, small sample sizes, or short periods of follow-up.^{8,12}

Our experience with decellularized homografts during the RO extends up to 18 years.⁹ We therefore ought to compare the incidence of late conduit dysfunction, modes of failure, and the need for reoperations among patients receiving SCH versus DPH. In addition, we performed a subgroup analysis to evaluate whether a technical

modification during homograft implantation could also play a role in these end points.¹³

METHODS**Study Cohort**

We reviewed the records of all patients submitted to a RO by a single surgeon (F.D.A.C.) between May 1995 and June 2024 in 3 main institutions (Instituto de Neurologia e Cardiologia de Curitiba, Santa Casa de Curitiba, and Hospital Pequeno Príncipe). During this period, the type of homograft used to reconstruct RVOT has evolved from antibiotic-preserved and SCH, followed by cryopreserved valves that were subsequently decellularized with either deoxycholic acid or sodium dodecyl sulfate, and since 2005 with fresh pulmonary valves decellularized with sodium dodecyl sulfate (DPH). This study includes patients with either DPH (group DPH, $n = 253$) or SCH (group SCH, $n = 161$). Patients operated in other institutions and those treated with homografts processed with different techniques or xenografts were excluded (Figure E1). The Ethics Committee of Instituto de Neurologia e Cardiologia de Curitiba approved the study under $\neq 6.853.825$ (5/8/2024).

Homografts

All homografts were obtained from the former Pontifícia Universidade Católica do Paraná Multi-Tissue Bank, which is currently run by Mackenzie University. The protocols for cryopreservation and decellularization have been previously described.¹⁴ In brief, for decellularized homografts, fresh homografts were decellularized immediately after sterilization using a low concentration of 0.1% sodium dodecyl sulfate solution in shakers at 37 °C for 24 hours and stored at 4 °C for up to 90 days in phosphate-buffered solution. This method has been patented (Brazilian patent, PI0800603-2).

Operative Technique

Details of the operative technique have been previously described.¹⁵ The RVOT reconstruction was performed in a consistent fashion, independent of the type of homograft implanted. Homografts were cut at the level of the pulmonary bifurcation, and the muscle band at the proximal end was trimmed, leaving only a small 0.5- to 1-cm rim. The distal suture line was always performed with a running suture of 4-0 or 5-0 polypropylene. The proximal anastomosis was performed with a running 4-0 polypropylene suture (direct anastomosis), using a proximal anterior hood of bovine or decellularized human pericardium (anterior extension) or using a conical extension of decellularized human pericardium (conical extension).

Clinical and Echocardiographic Follow-Up

The postoperative clinical and echocardiographic assessment was scheduled at discharge and 6 months, 1 year, and yearly thereafter. Maximum velocities across the RVOT homograft were obtained by continuous Doppler measurement, and pressure gradients were calculated by the modified Bernoulli equation. The degree of conduit regurgitation was estimated by the maximum length and area of the regurgitant jet at the level of the outflow tract and graded as absent/trivial, mild, moderate, or severe.¹⁶ Follow-up (within 2 years before study closure or until patient death) in the unmatched cohort was 90.3% complete overall, consisting of 92.9% in the FDH group and 83.3% in the SCH group.

Data Collection

All data were prospectively collected. Homografts that developed moderate or greater regurgitation and/or a peak gradient ≥ 40 mm Hg were considered dysfunctional. The indications for reinterventions were individualized and determined by a combination of symptoms, a peak gradient

≥ 50 mm Hg, severe pulmonary valve insufficiency, right ventricular size and function, or cases presenting with active infective endocarditis.

Propensity Score Analyses

Because there were significant differences between the patients in the DPH and SCH groups in several baseline characteristics, we performed a propensity score matching (Table 1). The propensity scores were constructed using a multivariable logistic regression model considering the most significant patient baseline characteristics, with the treatment variable (DPH vs SCH) as the dependent variable. Propensity score matching was conducted at a 1:1 ratio with the use of the nearest neighbor matching within a caliper of 0.10.

Statistical Analysis

Analyses of clinical data. Analyses of clinical data were performed in R statistical software (R Core Team, 2024; R Foundation for Statistical Computing; <https://www.R-project.org>). Continuous data are presented as mean $\pm$ standard deviation or median (IQR: 25%-75%), and comparisons were performed using the unpaired *t* test unless the data were not normally distributed (Shapiro-Wilk test); in these instances, the Mann-Whitney *U* test was used for comparison. Categorical data are presented as proportions, and comparison was performed using the χ^2 test or the Fisher exact test where appropriate. Estimates of late survival were performed using the Kaplan-Meier method, including the 95% confidence intervals (CIs). The cumulative incidence of homograft dysfunction and the need for reinterventions were estimated with mortality as a competing risk. The hazards of the cumulative incidence function were compared between groups using the Fine-Gray model.¹⁷ Because most reoperations were attributable to stenosis in the homograft, we performed Cox proportional hazards models to identify uni and multivariable risk factors associated with this complication. All tests were 2-sided.

Analyses of echocardiographic data. Mixed-effects linear models were used to analyze repeated measurements such as homograft stenosis and degree of insufficiency. Repeated-measures regression models with autoregressive correlation structure were used to estimate the probability odds of pulmonary stenosis defined as peak gradient ≥ 40 mm Hg and the evolution in the degree of pulmonary valve insufficiency over time. Conduit preservation technique and time of echocardiographic evaluation were considered fixed effects whereas the individuals were the random effects. Only data from echocardiograms obtained after the RO and before any valve reoperation were included in the repeated-measures analysis. To allow for more flexibility in the specification of the patient-specific longitudinal trajectories, we used natural ($k = 5$) cubic splines.

Subgroup analysis: influence of surgical technique. From November 2011 to July 2014, 39 patients in the DPH group had a conical extension of the homograft with a patch of decellularized human pericardium. This subset of patients had a mean age of 34 ± 16 years, and 32 were male. Their median follow-up was 11.7 (IQR: 11.0-12.3) years. The same echocardiographic analysis as described previously was performed to compare their outcomes with the other patients also receiving decellularized homografts but with direct proximal anastomosis or just with an anterior hood of pericardium at the RVOT.

RESULTS

Baseline characteristics of the unmatched (DPH = 253 and SCH = 161) and matched patients (DPH = 117 and SCH = 117) are listed in Table 1. In the unmatched cohort, patients in the DPH group were older (33.3 years vs 29.9 years; $P = .02$), had a greater incidence of systemic arterial hypertension (26.9% vs 16.7%, $P = .04$), had fewer patients

with rheumatic disease (14.2% vs 36.0%; $P < .001$), were more likely to be less symptomatic ($P = .006$), and presented less often with preoperative diagnosis of pure aortic insufficiency ($P = .005$). Propensity matching resulted in 117 pairs with balanced demographics (Table 1, Figure E2). Operative details in both groups are listed in Table 2.

Outcomes in the Unmatched Cohort

Thirty-day mortality was 0.7% (2/253) in the DPH and 0.6% (1/161) in the SCH cohort. Long-term survival was similar among the DPH and SCH groups (DPH 94.1% [95% CI, 90.6-97.4] vs SCH 90.0% [95% CI, 85.4-94.7] at 15 years, $P = .460$), as shown in Figure E3, A. Reoperations on the RVOT were performed in 3 patients in the DPH group and in 15 patients in the SCH group. Reoperations in the SCH group were performed at a median 11.7 (IQR: 7.9-15.9) years after the original RO, whereas in the DPH the 3 reoperations were necessary at 2, 4, and 28 months postoperatively. The cumulative incidence of reoperations at 15 years was significantly lower in the DPH versus SCH group (1.2% [95% CI, 0.4-3.8] vs 6.8% [95% CI, 3.9-12.1], $P = .033$) (Figure 1, A). Indications for reoperations in the DPH group were homograft stenosis, insufficiency secondary to pseudoaneurysm at the proximal autograft suture line causing erosion and compression on the homograft, and endocarditis, one case each. In the SCH group, reoperations were attributable to homograft stenosis ($n = 13$), insufficiency ($n = 1$), and endocarditis ($n = 1$). Sixteen reoperations were performed in our institution with no mortality, but 2 patients who underwent reoperation elsewhere died in the first 30 days after the procedure.

Overall, there was a similar 15-year cumulative incidence of homograft dysfunction among the 2 groups (DPH = 12.4% [95% CI, 8.1-18.9] vs SCH = 11.2% [95% CI, 7.2-17.3], $P = .729$) (Figure 1, B). During this period, the cumulative incidence of stenotic homografts with a peak gradient ≥ 40 mm Hg (DPH 5.2% [95% CI, 2.5%-11.1%] vs SCH 8.7% [95% CI, 5.3-14.4], $P = .121$) or attributable to insufficiency moderate or greater (DPH 10.7 [95% CI, 6.1-18.9] vs SCH 6.2% [95% CI, 3.4-11.3], $P = .247$) were also similar among the 2 groups (Figure 1, C and D). However, overall gradients were lower in the DPH group, with the most severe cases of stenosis belonging to the SCH group, as shown by the longitudinal serial echocardiographic peak homograft gradient measurements ($\beta = -2.99$, $P < .001$) (Figure 2, A). Peak gradients > 50 mm Hg were present in 15 patients in SCH and in 4 cases in the DPH group. Multivariable analysis identified younger age and homograft size as independent predictors associated with the development of a peak gradient > 40 mm Hg in the SCH cohort; however, in patients in the DPH group only age was associated with stenotic conduits (Table E1). During this period, there was

TABLE 1. Demographics of standard cryopreserved homograft and fresh decellularized homograft

Variable	Unmatched		<i>P</i> value	Matched		<i>P</i> value	SMD
	SCH	FDH		SCH	FDH		
Patients, n	161	253		117	117		
Age at surgery, y, mean $\pm$ SD	29.99 $\pm$ 11.59	33.30 $\pm$ 15.68	.022	31.13 $\pm$ 11.81	31.35 $\pm$ 15.01	.9	−0.016
0-19	37 (23.0)	54 (21.3)		23 (19.7)	24 (20.5)		
20-39	85 (52.8)	103 (40.7)		61 (52.1)	55 (47.0)		
≥ 40	39 (24.2)	96 (37.9)		33 (28.2)	38 (32.5)		
Male	113 (70.2)	186 (73.5)	.532	84 (71.8)	79 (67.5)	.57	0.093
Race			.268			.361	0.203
White	135 (83.8)	181 (71.6)		100 (85.5)	80 (68.4)		
Black	3 (1.9)	4 (1.6)		3 (2.5)	2 (1.7)		
Mixed race	2 (1.2)	9 (3.5)		2 (1.7)	5 (4.3)		
Unknown	21 (13.1)	59 (23.3)		12 (10.3)	30 (25.6)		
Body mass index, kg/m ² , mean $\pm$ SD	23.88 $\pm$ 4.11	24.74 $\pm$ 4.95	.098	23.92 $\pm$ 4.45	24.29 $\pm$ 4.63	.573	−0.081
Hypertension	27 (16.7)	68 (26.9)	.046	24 (20.5)	22 (18.8)	.818	0.052
Diabetes mellitus	2 (1.2)	13 (5.1)	.091	2 (1.7)	1 (0.8)	.982	0.079
Dyslipidemia	15 (9.3)	27 (10.7)	.933	10 (8.5)	11 (9.4)	1.00	−0.025
Obesity	10 (6.2)	17 (6.7)	1.00	7 (6.0)	6 (5.1)	.962	0.044
Smoking	26 (16.1)	24 (9.6%)	.036	20 (17.0)	9 (7.7)	.042	0.296
Coronary artery disease	1 (0.6)	4 (1.6)	.674	1 (0.8)	0 (0)	1.00	0.131
Previous stroke or transient ischemic attack	0 (0)	5 (2.0)	.197	0 (0)	4 (3.4)	.132	−0.267
Chronic kidney disease	0 (0)	1 (0.4)	1.00	0 (0)	0 (0)	NA	<0.001
Chronic obstructive pulmonary disease	2 (1.2)	4 (1.6)	1.00	1 (0.8)	0 (0)	.993	0.132
Peripheral artery disease	1 (0.6)	1 (0.4)	1.00	1 (0.8)	1 (0.8)	1.00	0.002
Anemia	2 (1.2)	6 (2.5)	.763	2 (1.7)	4 (3.4)	.727	−0.102
Congenital heart disease	10 (6.2)	23 (9.1)	.022	8 (7.7)	12 (10.2)	.122	−0.261
Etiology			<.001			.701	0.258
Congenital (bicuspid/unicuspid valve)	71 (44.1)	187 (73.9)		63 (53.8)	67 (57.3)		
Ventricular septal defect	2 (1.2)	1 (0.4)		2 (1.7)	0 (0)		
Degenerative	10 (6.2)	10 (4.0)		5 (4.3)	7 (6.0)		
Prosthetic valve/aortic valve repair dysfunction	8 (5.0)	12 (4.7)		8 (6.8)	6 (5.1)		
Endocarditis	11 (6.8)	7 (2.8)		7 (6.0)	6 (5.1)		
Rheumatic	58 (36.0)	36 (14.2)		31 (26.5)	31 (26.5)		
Other	1 (0.6)	0 (0)		1 (0.9)	0 (0)		
Rhythm			.479			.378	0.189
Sinus rhythm	148 (91.9)	237 (93.7)		110 (94)	112 (95.7)		
Atrial fibrillation	0 (0)	1 (0.4)		0 (0)	1 (0.9)		
Pacemaker	0 (0)	1 (0.4)		0 (0)	0 (0)		
Complete AV block	0 (0)	2 (0.8)		0 (0)	1 (0.9)		
Unknown	13 (8.1)	12 (4.7)		7 (6.0)	3 (2.6)		
NYHA functional class			.006			.978	0.058
I	30 (18.6)	46 (18.2)		23 (19.7)	25 (21.4)		
II	54 (33.5)	115 (45.5)		45 (38.5)	46 (39.3)		
III	54 (33.5)	76 (30.0)		46 (39.3)	43 (36.8)		
IV	12 (7.5)	4 (1.6)		3 (2.6)	3 (2.6)		
Unknown	11 (6.8)	12 (4.7)		0 (0)	0 (0)		

(Continued)

TABLE 1. Continued

Variable	Unmatched SCH	FDH	P value	Matched SCH	FDH	P value	SMD
Left ventricular ejection fraction, mean $\pm$ SD, %	64.45 $\pm$ 11.18	66.35 $\pm$ 8.57	.106	64.49 $\pm$ 11.71	64.82 $\pm$ 9.25	.842	−0.031
Aortic valve lesion			.005			.846	0.076
Stenosis	44 (27.3)	103 (40.7)		39 (33.3)	38 (32.5)		
Insufficiency	62 (38.5)	64 (25.3)		36 (30.8)	40 (34.2)		
Mixed lesion	55 (34.2)	86 (34.0)		42 (35.9)	39 (33.3)		
Previous aortic valve intervention	23 (14.3)	31 (12.2)	.656	21 (17.9)	11 (9.4)	.087	0.251
Clinical follow-up time, y, median (IQR, 25%-75%)	20.4 (16.9; 23.3)	9.1 (4.5; 12.4)	<.001	20.6 (17.1; 23.3)	9.6 (5.7; 13.0)	<.001	2.131
Echocardiographic follow-up time, y, median (IQR, 25%-75%)	18.4 (12.9; 21.7)	7.5 (2.6; 11.4)	<.001	18.6 (13.5; 21.7)	8.0 (4.1; 12.0)	<.001	1.574

Data are presented as n (%), unless otherwise indicated. SCH, Standard cryopreserved pulmonary valve homograft; FDH, fresh decellularized pulmonary valve homograft; SMD, standardized mean difference; SD, standard deviation; NA, not available; AV, atrioventricular; NYHA, New York Heart Association.

also an increase in homograft regurgitation grades over time but progressing to severe grades in only 6 cases (DPH, $n = 3$; SCH, $n = 3$) (Figure E4).

Outcomes in the Matched Cohort

After propensity matching, the outcomes were essentially the same as those observed in the overall cohort. There was 1 reoperation in the FDH group and 11 in the SCH. At 15 years, there was a trend toward greater reoperation rates in the SCH group (FDH = 0.9% [95% CI, 0.1-7.0] vs SCH = 6.8% [95% CI, 3.5-13.3], $P = .076$) (Figure 1, E).

After matching, there were also no significant statistical differences in the cumulative incidence of overall homograft dysfunction (FDH = 16.8% [95% CI, 10.2-27.6] vs

SCH = 12.85 [95% CI, 8.0-20.6]) (Figure 1, F), either because of stenosis (FDH 7.6% [95% CI, 3.2-18.2] vs SCH 9.0% [95% CI, 8.3-9.4], $P = .476$) or insufficiency (FDH 15.1% [95% CI, 8.1-28.2] vs SCH 6.8% [95% CI, 3.5-13.4], $P = .089$) (Figure 1, G and H). Again, longitudinal serial echocardiographic measurements showed a slower progression rate of the gradients in the FDH ($\beta = -2.02$, $P < .001$) (Figure 2, B). Cox regression models revealed the same risk factors identified in the unmatched population (Table E1).

Influence of Surgical Technique

The subanalysis with longitudinal serial echocardiographic measurements within the DPH cohort showed that

TABLE 2. Operative data

Variable	Unmatched SCH	FDH	P value	Matched SCH	FDH	P value	SMD
Patients, n	161	253		117	117		
RVOT homograft			.057			.614	0.132
Pulmonary	160 (99.4)	242 (95.7)		116 (99.1)	114 (97.4)		
Aortic	1 (0.6)	11 (4.3)		1 (0.9)	3 (2.6)		
Pulmonary homograft diameter, mm, mean $\pm$ SD	24.66 $\pm$ 2.17	24.55 $\pm$ 2.45	.657	24.88 $\pm$ 2.28	24.47 $\pm$ 2.60	.201	0.168
Operative technique			.719			.647	0.09
Root replacement	147 (91.3)	227 (89.7)		108 (92.3)	105 (89.7)		
Inclusion	14 (8.7)	26 (10.3)		9 (7.7)	12 (10.3)		
RVOT augmentation			.884			.719	0.067
Anterior	49 (31.0)	43 (16.9)		37 (31.6)	17 (14.5)		
Conical	0 (0)	39 (15.4)		0 (0)	15 (12.8)		
Extracorporeal circulation time, min	123.58 $\pm$ 18.57	141.38 $\pm$ 33.58	.012	120.18 $\pm$ 20.68	145.30 $\pm$ 36.41	.008	−0.848
Crossclamp time, min	98.21 $\pm$ 15.18	119.55 $\pm$ 27.19	<.001	97.35 $\pm$ 16.80	122.63 $\pm$ 32.00	.002	−0.989

Data are presented as n (%), unless otherwise indicated. SCH, Standard cryopreserved pulmonary valve homograft; FDH, fresh decellularized pulmonary valve homograft; SMD, standardized mean difference; RVOT, right ventricular obstruction tract; SD, standard deviation.

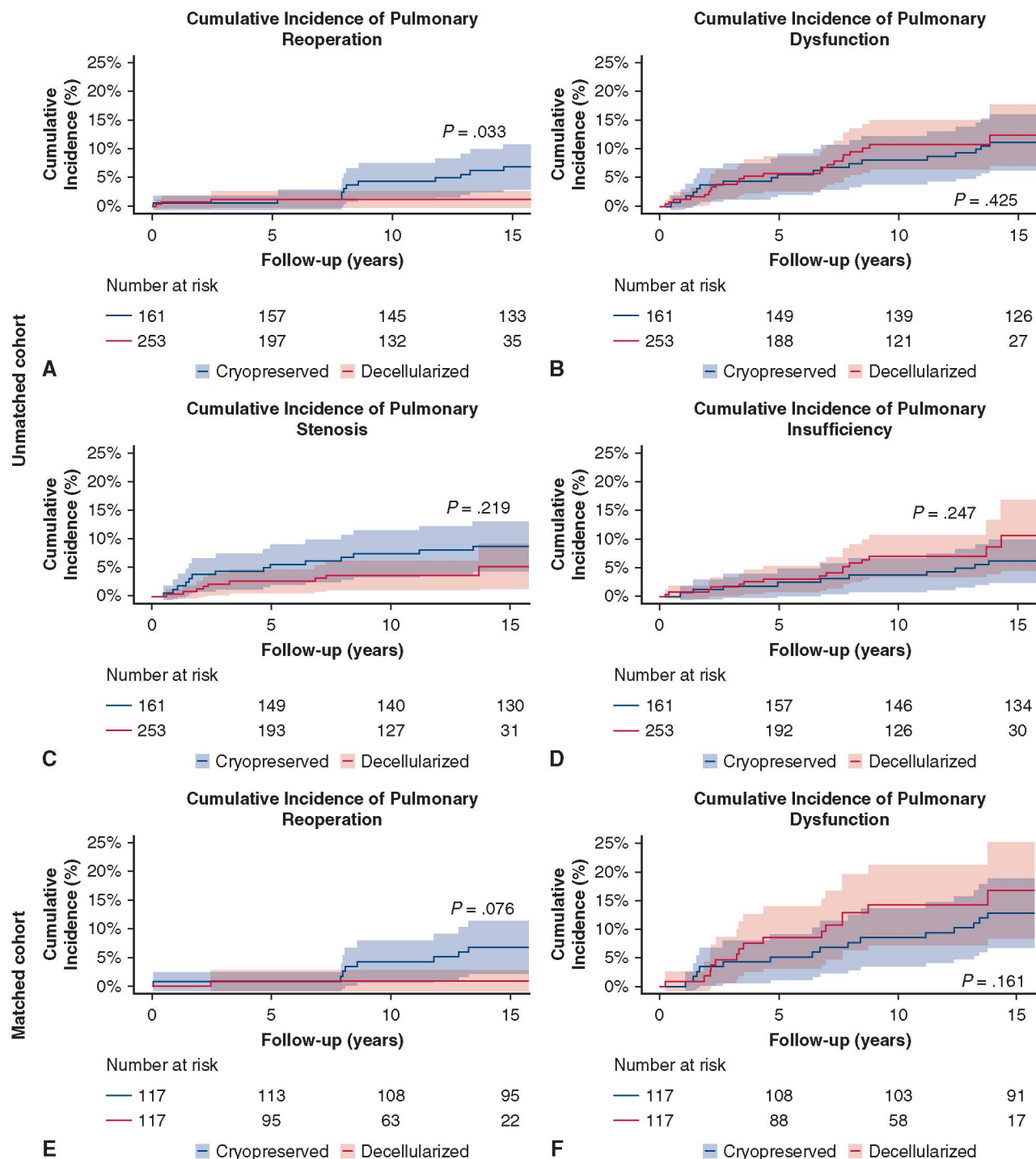


FIGURE 1. A, Cumulative incidence of reoperations; B, any conduit dysfunction; C, dysfunction attributable to peak gradient ≥ 40 mm Hg; and D, dysfunction due to moderate or greater insufficiency in fresh decellularized versus standard cryopreserved homografts in the unmatched cohort. E, Cumulative incidence of reoperations; F, any conduit dysfunction; G, dysfunction attributable to peak gradient ≥ 40 mm Hg; and H, dysfunction attributable to moderate or greater insufficiency in fresh decellularized versus standard cryopreserved homografts in the matched cohort.

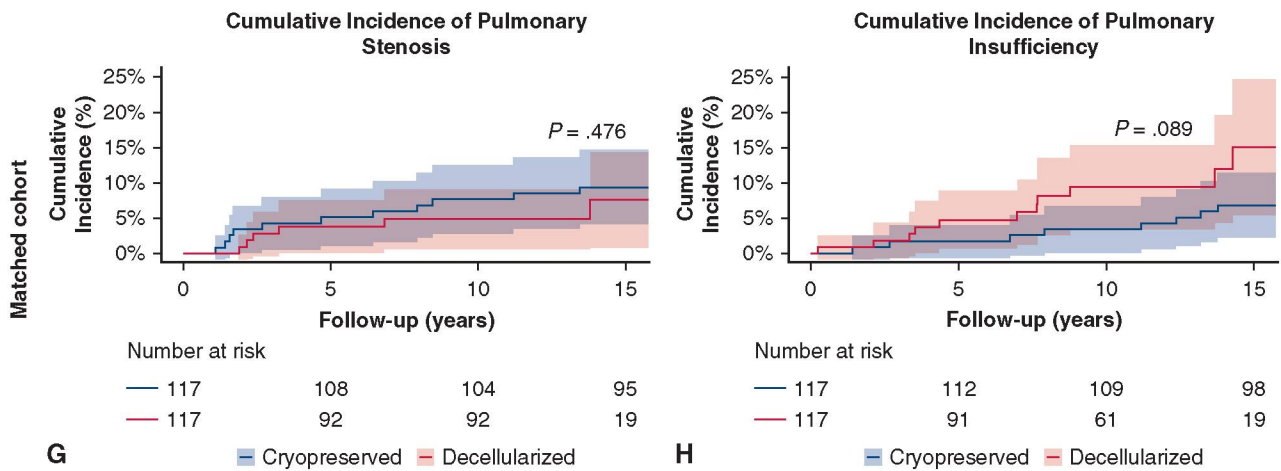


FIGURE 1. (continued).

decellularized homografts implanted with a conical extension of decellularized human pericardium had a significantly lower progression rate of gradients when compared

with homografts implanted with direct anastomosis or with just an anterior hood of human or bovine pericardium ($\beta = -6.37$ and $\beta = -7.44$, in relation to direct anastomosis

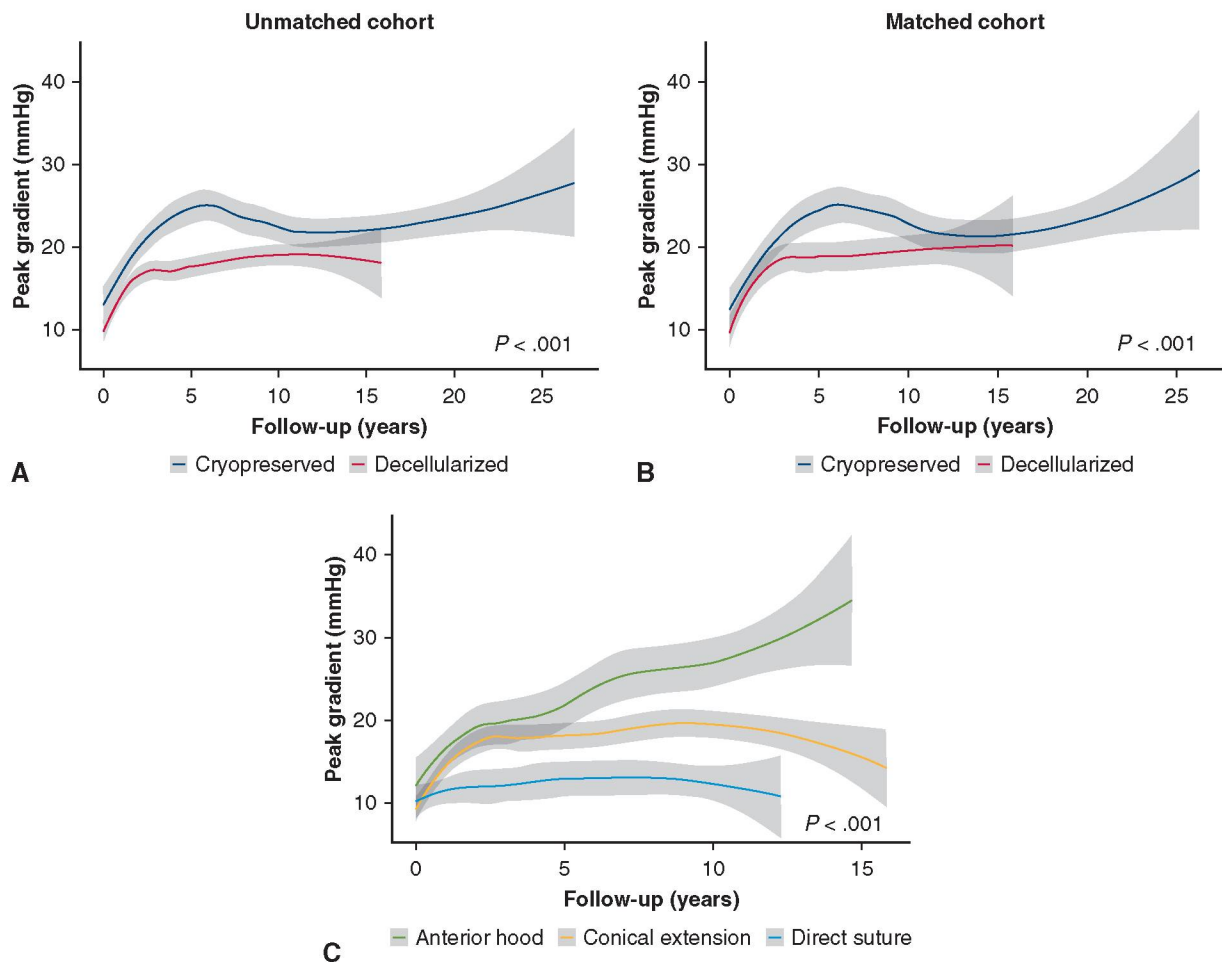


FIGURE 2. Longitudinal serial echocardiographic peak homograft gradient measurements in the unmatched cohort (A), matched cohort (B), and according to surgical technique in the fresh decellularized homograft cohort (C).

and anterior hood, respectively) (Figure 2, C). The degree of late homograft insufficiency was not compromised with this maneuver, and no patient progressed to severe regurgitation up to 11 years of follow-up.

DISCUSSION

To date, few studies have specifically focused on the long-term fate of the RVOT reconstruction after the RO.¹⁸ Cryopreserved pulmonary homografts are considered the gold-standard conduit, and the reported rates of reoperations have been low, ranging from 3.4% to 18% at 20 years of follow-up.¹⁹⁻²¹ In contrast, mild-to-moderate degrees of ongoing structural valve dysfunction occur more frequently, may impact patient functional capacity, and will eventually lead to an increased need for reinterventions with longer periods of follow-up.¹⁹

Interpretation and comparison of reported outcomes of homografts used for RVOT reconstruction are hampered by differences in definitions of homograft dysfunction and criteria used for reinterventions.¹² In addition, different patient profiles, subtleties in surgical techniques, and availability of larger homograft sizes may lead to different conclusions.^{7,9,12} In this study, we applied a threshold of peak gradient ≥ 40 mm Hg and moderate or greater insufficiency to define structural valve dysfunction as a reasonable approximation to the Guidelines for the Evaluation of Prosthetic Valve Function of the American Society of Echocardiography.¹⁶

Different decellularization protocols have been proposed, with varying degrees of clinical success.^{6,7,22} On the basis of the theoretical advantages of decellularization, we started employing decellularized homografts in 2003. Since 2005, we started the exclusive use of FDH with a low concentration of SDS (patented in Brazil; PI 0800603-2).^{9,15} To our knowledge, this is the largest single-surgeon series of decellularized homografts during the RO with the longest follow-up reported to date.

Data comparing standard cryopreserved against decellularized homografts during the RO are scarce and rather inconclusive.^{9,10,12} The main findings of this comparative study were the slower progression of late peak gradients and lower cumulative incidence of reoperations with DPH, with follow-up observations extending up to 18 years with DPH and 30 years with SCH (Figure 3). In addition, conical extension of the proximal end of the decellularized homograft with a decellularized human pericardium patch (Figure 4) was associated with even better early and late hemodynamic performance, when compared to DPH implanted with traditional surgical techniques.

In this series, all reinterventions were performed surgically. Sixteen cases were performed in our institution, with no mortality, but 2 patients operated elsewhere died during reintervention. Although re-replacement of RVOT conduits is usually a straightforward operation, in

occasional patients it may present with additional difficulties related to the presence of a dilated autograft root and extensive adhesions between the neo-aortic root and the previously implanted homograft. This reinforces the concept that reoperations after the RO should ideally be referred to specialized centers.⁴ Of note, during reoperations, in contrast to what commonly seen with cryopreserved conduits, we noted that decellularized homografts presented with soft walls and with a clearer dissection plane between the homograft and the ascending aorta, facilitating the operative steps.

When solely analyzed by the cumulative incidence of homografts with a peak gradient >40 mm Hg, DPH (5.2%) had a numerically lower incidence of stenosis than SCH (8.7%), although this difference did not reach statistical significance. However, serial echocardiographic measurements have shown that, overall, peak gradients were lower in the DPH group. Indeed, the extreme upper values of late gradients were concentrated in the SCH group. This was reflected in the lower rates of reoperations in the FDH patients as well as in the different indications that led to reinterventions. These observations are similar to those reported by the Hannover group in the ESPOIR trial, although their series were mostly compromised by younger patients with different forms of congenital heart disease.⁷

Although multifactorial, the immune response from the host plays a central role in long-term tissue degeneration.⁵ This was corroborated in our multivariable analysis that revealed younger age as the most significant risk factor associated with the occurrence of late stenosis. Previous studies^{23,24} have shown that decellularized homografts were associated with none or only mild HLA antibodies activation, creating an expectation that cell free homografts could possibly be fully repopulated by host cells and eventually not subjected to degenerative processes. More recently, however, it has been shown that there might be a wide variation in individual immune response to other epitopes in decellularized tissues, indicating that further improvements in the decellularization protocols are warranted.²⁵

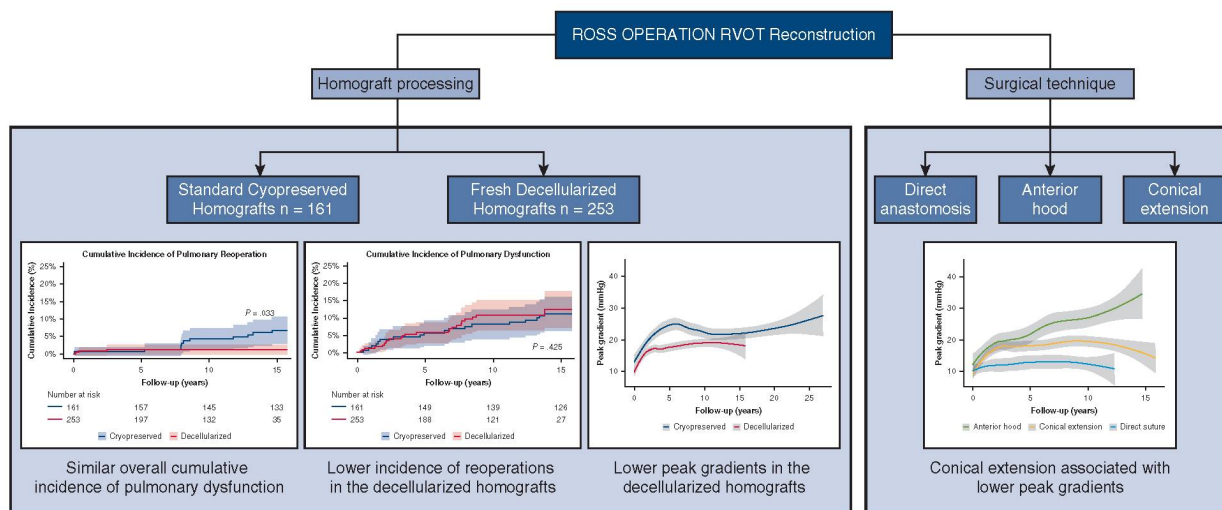
We had the opportunity to evaluate the histologic findings from one explanted homograft and four biopsies of homograft wall in patients undergoing reoperations for autograft failure. These preliminary data seem to indicate that the biological behavior of decellularized homografts is distinct and more favorable to what have been described with cryopreserved tissues.⁵ The extracellular matrix appeared intact with well-preserved collagen fibers, partially repopulated by host cells and absence or only mild calcification of the conduit wall.

Our current echocardiographic data and previous computed tomography scanning imaging suggests that contrary to cryopreserved conduits, decellularized homografts appears to be more resistant to calcific degeneration and

IMPROVING OUTCOMES OF RVOT RECONSTRUCTION DURING THE ROSS OPERATION: HOMOGRAFT DECELLULARIZATION AND SURGICAL TECHNIQUE

414 patients from 3 institutions in Brazil submitted to Ross Operation between 1995 to 2024

Effect of decellularization and surgical technique on the overall cumulative incidence of homograft dysfunction and reoperations at 15 years



Decellularized homografts and proximal conical extension of the conduit may improve RVOT outcomes after the Ross Operation.

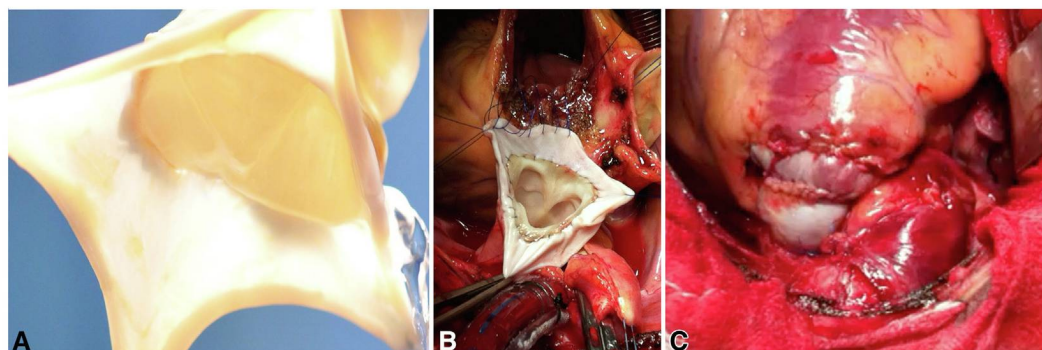


@AATSHQ

FIGURE 3. Decellularized homografts and proximal conical extension of the conduit may improve RVOT outcomes after the Ross operation. *RVOT*, Right ventricular outflow tract.

were less prone to conduit shrinkage after implantation.¹⁸ In addition, close observation of computed tomography images led us to speculate that during the healing process, subsequent fibrosis at the proximal suture line may cause retraction and distortion of the homograft and possibly contributed to the occurrence of mild to moderate obstruction in decellularized conduits (Figure 5). Although this could be minimized by the implantation of oversized homografts as systematically performed by some centers, larger homografts are not always available to us. This encouraged us to introduce a modified technical implantation as proposed by the Sievers's group in Lübeck, Germany.¹³ By

removing most of the proximal muscular homograft tissue and extending this proximal end with a conical-shaped decellularized human pericardium we were able not only to perform a wider proximal anastomosis but also place the valve leaflets well away from the suture line (Figure 5). This simple modification resulted in lower peak gradients and none or only mild degrees of valvular insufficiency at late follow-up (Figure E5). On the basis of these outcomes, we feel encouraged to increase our experience with the conical extension that will eventually enable us to perform a more rigorous analysis and draw more definitive conclusions on the merits of this technique.

**FIGURE 4.** A, Decellularized pulmonary homograft with conical extension of decellularized human pericardium. B, Proximal anastomosis with the RVOT and C, Final aspect of the RVOT reconstruction. *RVOT*, Right ventricular outflow tract.

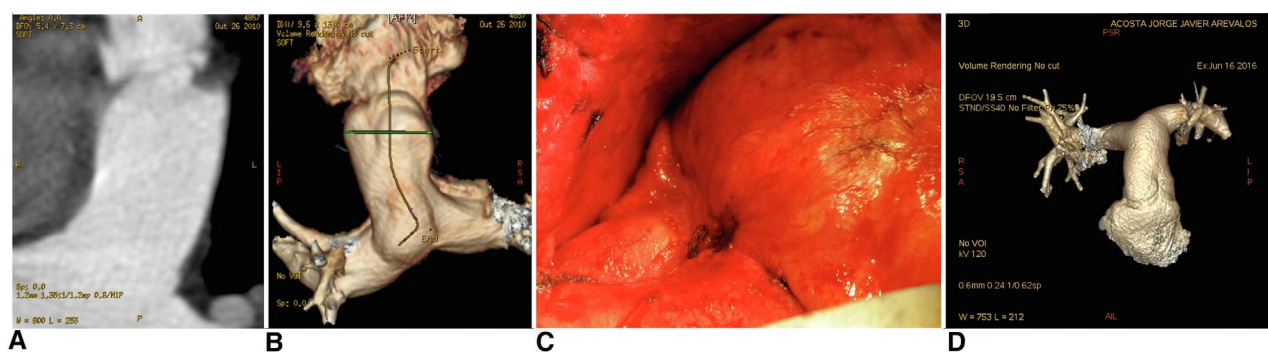


FIGURE 5. A, Computed tomography scan demonstrating mild to moderate stenosis at the proximal suture line, below the valvular plane. B, 3-D reconstruction of the same homograft. C, Surgical macroscopic appearance of this homograft during reoperation for autograft dysfunction. D, 3-D reconstruction of a homograft with circular extension, showing wide proximal anastomotic site. 3D, 3-dimensional.

Limitations

All operations were performed by a single surgeon and results cannot be generalized. Although most of the data were prospectively collected, this is an observational study with its inherent limitations. The assessment of valve-related events was based on guidelines' definitions that were published long after the inclusion of the first patients, which may lead to some interpretation biases. This study covered patients operated during a period of 30 years and changes in management may have influenced the outcomes. Patients in the cryopreserved and decellularized groups were operated in different eras and subtle changes in surgical technique may also have been introduced. Cumulative incidence comparisons between DPH and SCH groups should be interpreted with caution, as they may have been biased by limited sample size and statistical power as well as the shorter duration of follow-up in patients in the DPH group. In addition, echocardiograms were performed at different institutions and were not independently reviewed, which may be prone to report inconsistencies.

CONCLUSIONS

Compared with SCH, DPH was associated with slower progression of late gradients and lower cumulative incidence of reoperations up to 15 years of follow-up. A conical extension of the homograft with decellularized human pericardium was able to further improve their early and late hemodynamic performance.

Webcast

You can watch a Webcast of this AATS meeting presentation by going to: Xxx.

Conflict of Interest Statement

Dr da Costa has a patent on a decellularization technique for processing cardiovascular tissues and is the Scientific

Director of the Mackenzie Multitissue Bank. All other authors reported no conflicts of interest.

The *Journal* policy requires editors and reviewers to disclose conflicts of interest and to decline handling or reviewing manuscripts for which they may have a conflict of interest. The editors and reviewers of this article have no conflicts of interest.

The authors acknowledge the statistical analysis support from Mr. Angelo Cabral.

References

- Bonow RO. Resurgence of the Ross procedure. *Ann Cardiothorac Surg.* 2021; 10(4):512-514. <https://doi.org/10.21037/acs-2020-rp-196>
- El-Hamamsy I, Toyoda N, Itagaki S, et al. Propensity-matched comparison of the Ross procedure and prosthetic aortic valve replacement in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(8):805-815. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.057>
- Mazine A, David TE, Rao V, et al. Long-term outcomes of the Ross procedure versus mechanical aortic valve replacement: propensity-matched cohort study. *Circulation.* 2016;134(8):576-585. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022800>
- El Sherif N, Dearani JA, Connolly HM, et al. Complexity and outcome of reoperations after the Ross procedure in the current era. *Ann Thorac Surg.* 2023; 115(3):633-639. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2022.05.017>
- Carr-White GS, Kilner PJ, Hon JK, et al. Incidence, location, pathology, and significance of pulmonary homograft stenosis after the Ross operation. *Circulation.* 2001;104(12 suppl 1):II6-120. <https://doi.org/10.1161/hc371.094545>
- Elkins RC, Dawson PE, Goldstein S, Walsh SP, Black KS. Decellularized human valve allografts. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(5 suppl):S428-S432. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(01\)02503-6](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(01)02503-6)
- Bobylev D, Horke A, Boethig D, et al. 5-year results from the prospective European multi-centre study on decellularized homografts for pulmonary valve replacement ESPOIR Trial and ESPOIR Registry data. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2022;62(5):ezac219. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezac219>
- Bibeovski S, Ruzmetov M, Fortuna RS, Turrentine MW, Brown JW, Ohye RG. Performance of SynerGraft decellularized pulmonary allografts compared with standard cryopreserved allografts: results from multiinstitutional data. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(3):869-874. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.07.068>
- da Costa FDA, Etnel JRG, Charitos EI, et al. Decellularized versus standard pulmonary allografts in the Ross procedure: propensity-matched analysis. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(4):1205-1213. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.09.057>
- Ahmed A, Ahmed S, Varghese KS, et al. Decellularized versus cryopreserved pulmonary allografts for right ventricular outflow tract reconstruction during the Ross procedure: a meta-analysis of short- and long-term outcomes. *Egypt Heart J.* 2021;73(1):100. <https://doi.org/10.1186/s43044-021-00226-w>

11. Waqanivalagi S, Bhat S, Ground MB, Milsom PF, Cornish J. Clinical performance of decellularized heart valves versus standard tissue conduits: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2020;15(1):260. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-01292-y>
12. Chauvette V, Bouhout I, Tarabzoni M, et al. Pulmonary homograft dysfunction after the Ross procedure using decellularized homografts-a multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022;163(4):1296-1305.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.06.139>
13. Schmidtko C, Dahmen G, Graf B, Sievers HH. Pulmonary homograft muscle reduction to reduce the risk of homograft stenosis in the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(1):190-195. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.08.055>
14. da Costa FD, Costa AC, Prestes R, et al. The early and midterm function of decellularized aortic valve allografts. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(6):1854-1860. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.08.022>
15. da Costa FD, Takkenberg JJ, Fornazari D, et al. Long-term results of the Ross operation: an 18-year single institutional experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(3):415-422; discussion 22. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu013>
16. Zoghbi WA, Jone PN, Chamsi-Pasha MA, et al. Guidelines for the evaluation of prosthetic valve function with cardiovascular imaging: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2024;37(1):2-63. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2023.10.004>
17. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc.* 1999;94(446):496-509. <https://doi.org/10.2307/2670170>
18. da Costa FDA, Etnel JRG, Torres R, et al. Decellularized allografts for right ventricular outflow tract reconstruction in children. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2017;8(5):605-612. <https://doi.org/10.1177/2150135117723916>
19. Fricke TA, Skillington PD, Shi WY, et al. Pulmonary valve function late after Ross procedure in 443 adult patients. *Ann Thorac Surg.* 2020;109(4):1127-1131. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.07.060>
20. David TE, Ouzounian M, David CM, Lafreniere-Roula M, Manlhiot C. Late results of the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(1):201-208. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.06.037>
21. Aboud A, Charitos EI, Fujita B, et al. Long-term outcomes of patients undergoing the Ross procedure. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1412-1422. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.034>
22. Dohmen PM, Lembcke A, Holinski S, et al. Mid-term clinical results using a tissue-engineered pulmonary valve to reconstruct the right ventricular outflow tract during the Ross procedure. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(3):729-736. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.04.072>
23. Kneib C, von Glehn CQ, Costa FD, Costa MT, Susin MF. Evaluation of humoral immune response to donor HLA after implantation of cellularized versus decellularized human heart valve allografts. *Tissue Antigens.* 2012;80(2):165-174. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2012.01885.x>
24. Coti I, Wenda S, Andreeva A, et al. Donor-specific HLA antibodies after fresh decellularized vs cryopreserved native allograft implantation. *HLA.* 2020;96(5):580-588. <https://doi.org/10.1111/tan.14077>
25. Ebken J, Mester N, Smart I, et al. Residual immune response towards decellularized homografts may be highly individual. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2021;59(4):773-782. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa393>

Key Words: Ross operation, decellularized homografts, pulmonary autograft, aortic valve replacement, pulmonary valve replacement

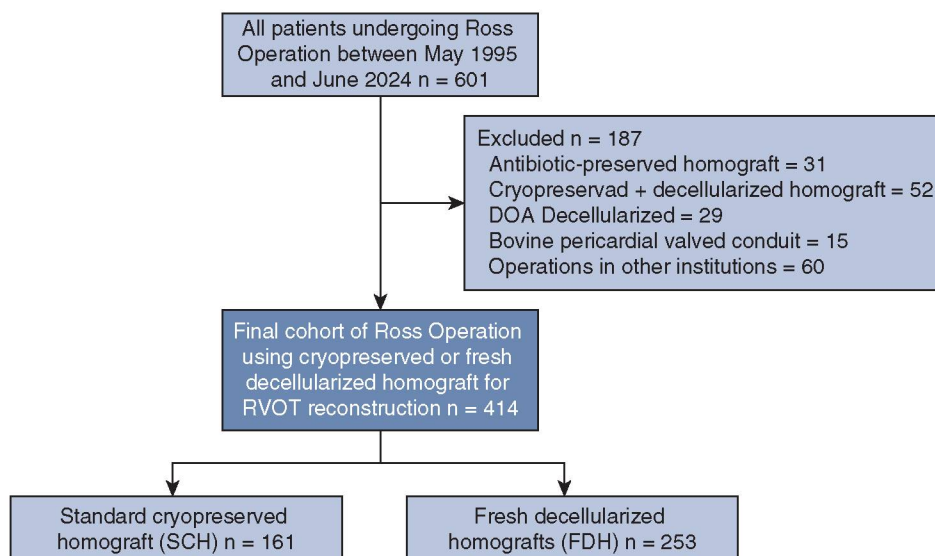


FIGURE E1. Graphical overview of the study cohort. *RVOT*, Right ventricular outflow tract.

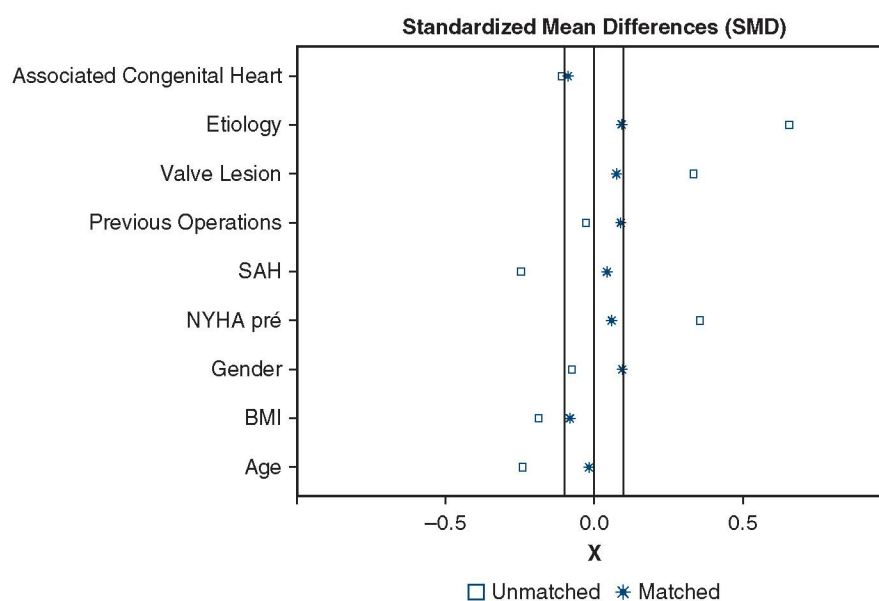


FIGURE E2. Standardized difference of the means before and after propensity score matching. *SMD*, Standardized mean difference; *SAH*, systemic arterial hypertension; *NYHA*, New York Heart Association; *BMI*, body mass index.

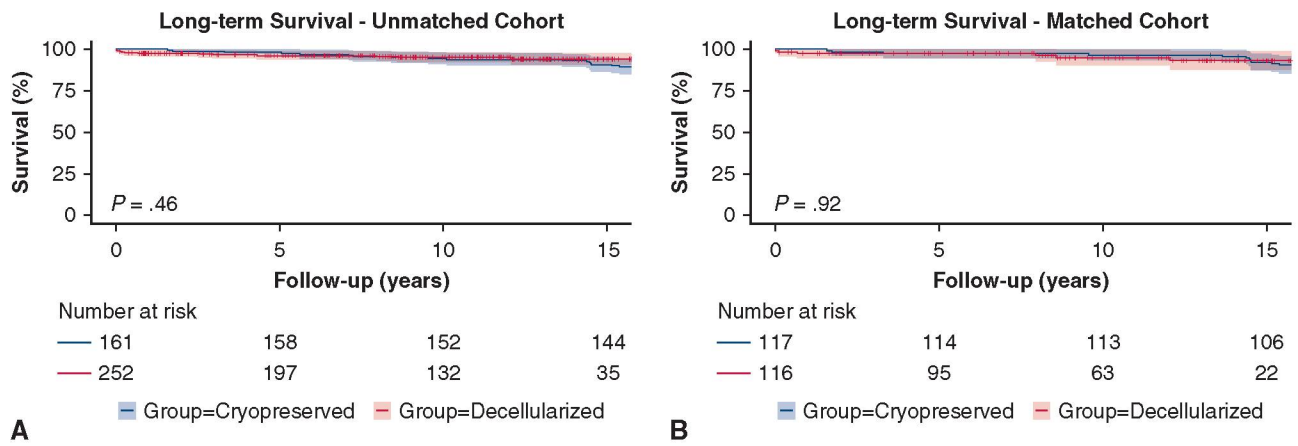


FIGURE E3. Long-term survival after the Ross operation in the unmatched (A) and matched (B) cohort.

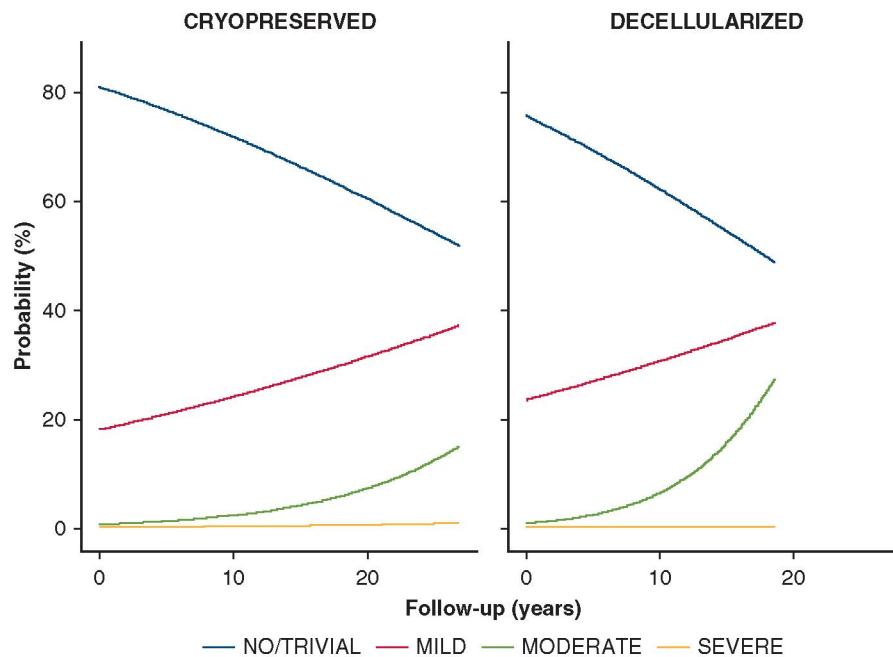


FIGURE E4. Mixed-effects model of homograft regurgitation over time.

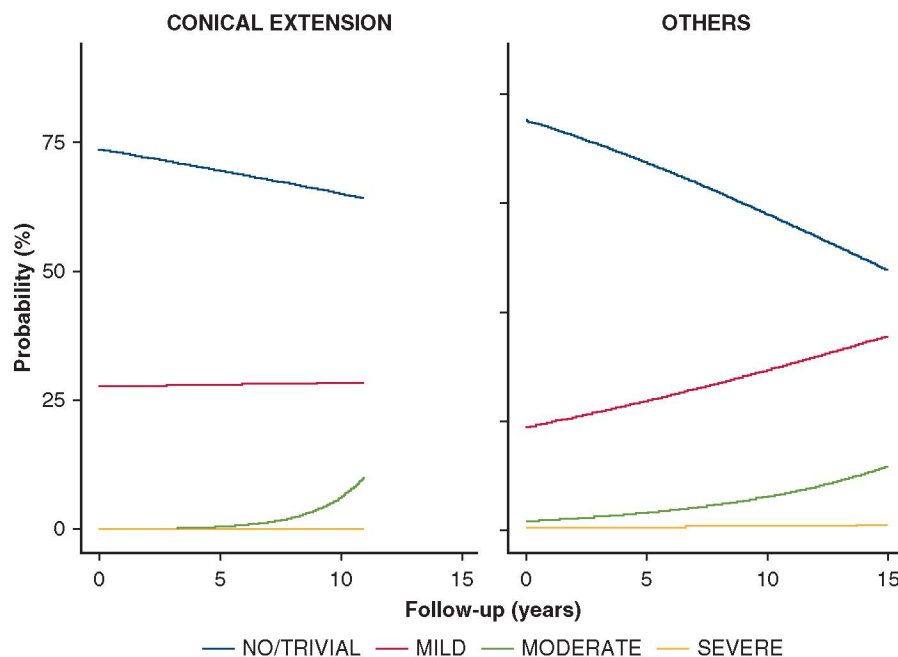


FIGURE E5. Mixed-effects model of decellularized homograft regurgitation over time according to surgical technique: (A) conical extension and (B) other decellularized homografts.

TABLE E1. Final multivariable Cox regression models for homografts with peak gradients >40 mm Hg

Variable	SCH		Matched		DPH		Matched	
	Unmatched				Unmatched			
	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Age at surgery	0.94 (0.00-0.99)	.017	0.94 (0.00-0.98)	.004	3.97 (1.59-9.87)	.003	2.58 (1.03-6.42)	.042
RVOT homograft size	0.80 (0.00-0.99)	.047	0.80 (0.63-1.03)	.082	0.99 (0.77-1.30)	.990	1.00 (0.45-2.23)	1.000

Data are presented as HR (95% CI). SCH, Standard cryopreserved pulmonary valve homograft; DPH, fresh decellularized pulmonary valve homograft; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; RVOT, right ventricular outflow tract.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Operação de Ross é a única opção cirúrgica em que a substituição da valva aórtica é feita por um enxerto autólogo vivo, capaz de simular o dinamismo entre os diferentes componentes do complexo valvar aórtico e se aproximar do funcionamento hemodinâmico fisiológico. Isso explica, pelo menos em parte, resultados superiores àqueles obtidos com próteses valvares convencionais.

A adequada seleção de pacientes também é importante para otimizar os resultados e maximizar os benefícios da Operação de Ross. A importância do nosso trabalho foi demonstrar que a durabilidade do AP e a sobrevida tardia em pacientes reumáticos foram similares à de pacientes com VAB, apesar da preocupação levantada em alguns estudos quanto a suscetibilidade do AP a surtos recorrentes de atividade reumática e potencial necessidade de reoperações por doença mitro-aórtica.

O emprego de próteses metálicas é especialmente problemático em pacientes reumáticos pela dificuldade em se manter adequado controle da anticoagulação em uma população com baixo nível socioeconômico e educacional e que muitas vezes vivem em áreas rurais com difícil acesso ao sistema de saúde. Da mesma forma, a utilização de próteses biológicas com a estratégia percutânea de resgate através de “prótese em prótese” quando da ocorrência de disfunção estrutural tem resultados limitados em decorrência de complicações relacionadas a prótese e menor sobrevida tardia, não podendo ser recomendada como melhor alternativa.

Em nossa opinião, pacientes reumáticos de baixa condição socioeconômica são os que eventualmente mais se beneficiam das potenciais vantagens proporcionadas pela Operação de Ross. Entretanto, por ser uma operação complexa e ainda restrita a poucos centros, existe a necessidade premente de treinamento dedicado para que a técnica possa ser reproduzida de forma mais generalizada e rotineira em nosso meio.

6.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Apesar de nosso trabalho ter demonstrado resultados satisfatórios com a Operação de Ross, tanto em pacientes reumáticos como em pacientes com VAB, o

estudo apresenta algumas limitações que podem ser esclarecidas em estudos futuros.

Uma das limitações de nosso trabalho se deve ao fato de ser uma série operada por um único cirurgião e os resultados não poderem ser generalizados. Assim, pode-se recomendar um estudo multicêntrico randomizado comparando a Operação de Ross com o implante de próteses mecânicas em pacientes reumáticos para verificar se os resultados são efetivamente reprodutíveis.

Um outro aspecto que deve ser analisado de forma mais detalhada são os resultados tardios de homoenxertos descelularizados quando comparados com homoenxertos criopreservados, especialmente nos pacientes pediátricos, que estão sujeitos a uma maior incidência de disfunção estrutural primária.

Por fim, um estudo em pacientes operados na vigência de endocardite bacteriana aguda poderia ser interessante para comprovar que o AP é resistente a recidiva do processo infeccioso e pode ser recomendado no tratamento de endocardite de valvas nativas ou de próteses valvares.

7 CONCLUSÕES

Em pacientes submetidos a Operação de Ross, pacientes reumáticos apresentaram desfechos clínicos de longo prazo semelhantes a pacientes com VAB. A durabilidade do AP não foi negativamente impactada pela etiologia reumática, com taxas similares de reoperação, disfunção estrutural primária e eventos relacionados aos enxertos quando comparados a pacientes com VAB.

REFERÊNCIAS

- ABOUD, A. et al. Long-Term Outcomes of Patients Undergoing the Ross Procedure. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. l.], v. 77, n. 11, p. 1412–1422, 2021.
- AKINS, C. W. et al. Guidelines for Reporting Mortality and Morbidity After Cardiac Valve Interventions. **Annals of Thoracic Surgery**, [S. l.], v. 85, n. 4, p. 1490–1495, 2008.
- AL-HALEES, Z.; KUMAR, N.; GALLO, R.; GOMETZA, B.; DURAN, C. M. G. Pulmonary autograft for aortic valve replacement in rheumatic disease: A caveat. **The Annals of Thoracic Surgery**, [S. l.], v. 60, n. suppl. 2, p. 172-176, 1995.
- ALSOUFI, B.; FADEL, B.; BULBUL, Z.; AL-AHMADI, M.; AL-FAYYADH, M.; KALLOGHLIAN, A.; SIBLINI, G.; AL-HALEES, Z. Cardiac reoperations following the Ross procedure in children: Spectrum of surgery and reoperation results. **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**, [S. l.], v. 42, n. 1, p. 25–31, 2012. a.
- ALSOUFI, B.; MANLHIOT, C.; FADEL, B.; AL-FAYYADH, M.; MCCRINDLE, B. W.; ALWADAI, A.; AL-HALEES, Z. Is the Ross Procedure a Suitable Choice for Aortic Valve Replacement in Children With Rheumatic Aortic Valve Disease? **World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 8–15, 2012. b.
- AMARAL, G.; BUSHEE, J.; CORDANI, U. et al. Transcatheter Heart Valve Systems. **Journal of Petrology**, [S. l.], v. 369, n. 1, p. 1689–1699, 2013.
- BREWER, R. J.; DECK, J. D.; CAPATI, B.; NOLAN, S. P. The dynamic aortic root. Its role in aortic valve function. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, [S. l.], v. 72, n. 3, p. 413–417, 1976.
- BURATTO, E.; SHI, W. Y.; WYNNE, R.; POH, C. L.; LAROBINA, M.; O'KEEFE, M.; GOLDBLATT, J.; TATOULIS, J.; SKILLINGTON, P. D. Improved Survival After the Ross Procedure Compared With Mechanical Aortic Valve Replacement. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. l.], v. 71, n. 12, p. 1337–1344, 2018.
- CHOUDHARY, S. K.; MATHUR, A.; SHARMA, R.; SAXENA, A.; CHOPRA, P.; ROY, R.; KUMAR, A. S. Pulmonary autograft: Should it be used in young patients with rheumatic disease? **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, [S. l.], v. 118, n. 3, p. 483–491, 1999.
- COFFEY, S.; CAIRNS, B. J.; IUNG, B. The modern epidemiology of heart valve disease. **Heart**, [S. l.], v. 102, n. 1, p. 75–85, 2016.
- COSTA, L. P.; DOMICIANO, D. S.; PEREIRA, R. M. R. Características demográficas, clínicas, laboratoriais e radiológicas da febre reumática no Brasil: Revisão sistemática. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [S. l.], v. 49, n. 5, p.

606–616, 2009.

DA COSTA, F. D. A.; ETNEL, J. R. G.; CHARITOS, E. I.; SIEVERS, H. H.; STIERLE, U.; FORNAZARI, D.; TAKKENBERG, J. J. M.; BOGERS, A. J. J. C.; MOKHLES, M. M. Decellularized Versus Standard Pulmonary Allografts in the Ross Procedure: Propensity-Matched Analysis. **Annals of Thoracic Surgery**, [S. l.], v. 105, n. 4, p. 1205–1213, 2018.

DA COSTA, F. D. A.; TAKKENBERG, J. J. M.; FORNAZARI, D.; BALBI FILHO, E. M. et al. Long-term results of the Ross operation: An 18-year single institutional experience. **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**, [S. l.], v. 46, n. 3, p. 415–422, 2014.

DA COSTA, F. D. A.; COLATUSO, D. F.; BALBI FILHO, E. M.; MARCHETTI, R.; DE ARAGON FERREIRA, A. D.; DA COSTA, M. B. A.; RODERJAN, J. G.; COLATUSO, C.. 20 years experience with the Ross operation in middle-aged patients: The autologous principle is still alive. **Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery**, [S. l.], v. 24, n. 3, p. 348–354, 2017.

DAVID, T. E.; DAVID, C.; WOO, A.; MANLHIOT, C. The Ross procedure: Outcomes at 20 years. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, [S. l.], v. 147, n. 1, p. 85–94, 2014.

DAVID, T. E.; OUZOUNIAN, M.; DAVID, C. M.; LAFRENIERE-ROULA, M.; MANLHIOT, C. Late results of the Ross procedure. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, [S. l.], v. 157, n. 1, p. 201–208, 2019.

DAVID, T. E.; WOO, A.; ARMSTRONG, S.; MAGANTI, M. When is the Ross operation a good option to treat aortic valve disease? **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, [S. l.], v. 139, n. 1, p. 68–75, 2010.

DE OLIVEIRA, G. M. M.; BRANT, L. C. C.; POLANCZYK, C. A. et al. Cardiovascular Statistics - Brazil 2023. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S. l.], v. 121, n. 2, p. 1–131, 2024.

DE VRIES, H.; BOGERS, A. J. J. C.; SCHOOF, P. H.; MOCHTAR, B.; SPITAEELS, S. E. C.; PERLROTH, M. G.; HESS, J.; BOS, E. Pulmonary autograft failure caused by a relapse of rheumatic fever. **The Annals of Thoracic Surgery**, [S. l.], v. 57, n. 3, p. 750–751, 1994.

DONALD, J. S.; WALLACE, F. R. O.; NAIMO, P. S.; FRICKE, T. A.; BRINK, J.; BRIZARD, C. P.; D'UDEKEM, Y.; KONSTANTINOV, I. E. Ross Operation in Children: 23-Year Experience From a Single Institution. **Annals of Thoracic Surgery**, [S. l.], v. 109, n. 4, p. 1251–1259, 2020.

EL-HAMAMSY, I.; ERYIGIT, Z.; STEVENS, L. M.; SARANG, Z.; GEORGE, R.; CLARK, L.; MELINA, G.; TAKKENBERG, J. J.; YACOUN, M. H. Long-term outcomes after autograft versus homograft aortic root replacement in adults with aortic valve disease: A randomised controlled trial. **The Lancet**, [S. l.], v. 376, n. 9740, p. 524–531, 2010.

ETNEL, J. R. G.; GRASHUIS, P.; HUYGENS, S. A.; PEKBAY, B. et al. The Ross Procedure: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Microsimulation. **Circulation. Cardiovascular quality and outcomes**, [S. l.], v. 11, n. 12, p. e004748, 2018.

EVEBORN, G. W.; SCHIRMER, H.; HEGGELUND, G.; LUNDE, P.; RASMUSSEN, K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø Study. **Heart**, [S. l.], v. 99, n. 6, p. 396–400, 2013.

FLINT et al. Aortic regurgitation. **Curr Cardiol Rep**, [S. l.], p. 277–283, 2019.

GOMES, W. J. et al. The Brazilian registry of adult patient undergoing cardiovascular surgery, the BYPASS project: Results of the first 1,722 patients. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, [S. l.], v. 32, n. 2, p. 71–76, 2017.

HUNTLEY, G. D.; THADEN, J. J.; NKOMO, V. T. **Epidemiology of heart valve disease**. Principles of Heart Valve Engineering. [S. l.]: Elsevier Inc., 2019.

JOSEPH, J.; NAQVI, S. Y.; GIRI, J.; GOLDBERG, S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. **American Journal of Medicine**, [S. l.], v. 130, n. 3, p. 253–263, 2017.

KUMAR, N.; GALLO, R.; GOMETZA, B.; AL-HALEES, Z.; DURAN, C. M. G. Pulmonary autograft for aortic valve replacement in rheumatic disease - An ideal solution? **Journal of Heart Valve Disease**, [S. l.], n. 3, n. 4, p. 384–387, 1994.

KUMAR, A. S.; TALWAR, S.; SAXENA, A.; SINGH, R.; LORUSSO, R.; AL-HALEES, Z.; YALCINBAS, Y.; CHOTIVATANAPONG, T.; AKL, E. Ross procedure in rheumatic aortic valve disease. **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**, [S. l.], v. 29, n. 2, p. 156–161, 2006.

LEAL, M. T. B. C. et al. Rheumatic heart disease in the modern era: Recent developments and current challenges. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S. l.], v. 52, p. 1–9, 2019.

LUCIANI, G. B. et al. Two decades of experience with the Ross operation in neonates, infants and children from the Italian Paediatric Ross Registry. **Heart**, [S. l.], v. 100, n. 24, p. 1954–1959, 2014.

MARTIN, E.; MOHAMMADI, S.; JACQUES, F.; KALAVROUZOTIS, D.; VOISINE, P.; DOYLE, D.; PERRON, J. Clinical Outcomes Following the Ross Procedure in Adults: A 25-Year Longitudinal Study. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. l.], v. 70, n. 15, p. 1890–1899, 2017.

MAZINE, A.; DAVID, T. E.; STOKLOSA, K.; CHUNG, J.; LAFRENIERE-ROULA, M.; OUZOUNIAN, M. Improved Outcomes Following the Ross Procedure Compared With Bioprosthetic Aortic Valve Replacement. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. l.], v. 79, n. 10, p. 993–1005, 2022.

MAZINE, A.; EL-HAMAMSY, I.; VERMA, S.; PETERSON, M. D.; BONOW, R. O.;

YACoub, M. H.; DAVID, T. E.; BHATT, D. L. Ross Procedure in Adults for Cardiologists and Cardiac Surgeons: JACC State-of-the-Art Review. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. l.], v. 72, n. 22, p. 2761–2777, 2018. a.

MAZINE, A.; ROCHA, R. V.; EL-HAMAMSY, I.; OUZOUNIAN, M.; YANAGAWA, B.; BHATT, D. L.; VERMA, S.; FRIEDRICH, J. O. Ross Procedure vs Mechanical Aortic Valve Replacement in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Cardiology**, [S. l.], v. 3, n. 10, p. 978–987, 2018. b.

MERCER, J. L.; BENEDICTY, M.; BAHNSON, H. T. The geometry and construction of the aortic leaflet. **The Journal of thoracic and cardiovascular surgery**, [S. l.], v. 65, n. 4, p. 511–518, 1973.

MOOKHOEK, A. et al. European multicenter experience with valve-sparing reoperations after the Ross procedure. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, [S. l.], v. 150, n. 5, p. 1132–1137, 2015.

NELSON, J. S.; PASQUALI, S. K.; PRATT, C. N.; YU, S.; DONOHUE, J. E.; LOCCOH, E.; OHYE, R. G.; BOVE, E. L.; HIRSCH-ROMANO, J. C. Long-term survival and reintervention after the Ross procedure across the pediatric age spectrum. **Annals of Thoracic Surgery**, [S. l.], v. 99, n. 6, p. 2086–2095, 2015.

PERGOLA, V.; DI SALVO, G.; FADEL, B.; GALZERANO, D.; AL-SHAID, M.; AL-ADMAWI, M.; AL AMRI, M.; AL-AHMADI, M.; AL-HALEES, Z. The long term results of the Ross procedure: The importance of candidate selection. **International Journal of Cardiology**, [S. l.], v. 320, p. 35–41, 2020.

PERRY, G. J.; HELMCKE, F.; NANDA, N. C.; BYARD, C.; SOTO, B. Evaluation of aortic insufficiency by Doppler color flow mapping. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 952–959, 1987.

PIETERS F. A. A.; AL-HALEES Z.; ZWAAN F. E.; HATLE, L. Autograft Failure After the Ross Operation in a Rheumatic Population: Pre- and Postoperative Echocardiographic Observations. **The Journal of Heart Valve Disease**, [S. l.], v. 5, n. 4, p. 404–409, 1996.

PIETERS, F. A. A.; AL-HALEES, Z.; HATLE, L.; SHAHID, M. S.; AL-AMRI, M. Results of the Ross operation in rheumatic versus non-rheumatic aortic valve disease. **Journal of Heart Valve Disease**, v. 9, n.1, p. 38-44, 2000.

RAJA, S. G.; ATAMANYUK, I.; KOSTOLNY, M.; TSANG, V. In young patients with rheumatic aortic regurgitation compared to non-rheumatics is a Ross operation associated with increased incidence of autograft failure? **Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery**, [S. l.], v. 10, n. 4, p. 600–604, 2010.

RATSCILLER, T.; SAMES-DOLZER, E.; PAULUS, P.; SCHIMETTA, W.; MÜLLER, H.; ZIERER, A. F.; MAIR, R. Long-term Evaluation of the Ross Procedure in Acute Infective Endocarditis. **Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery**, [S. l.], v. 29, n. 4, p. 494–501, 2017.

ROSS, D. N. Replacement of Aortic and Mitral Valves with a Pulmonary Autograft. **The Lancet**, [S. l.], v. 290, n. 7523, p. 956–958, 1967.

RUEL, M.; KULIK, A.; LAM, B. K.; RUBENS, F. D.; HENDRY, P. J.; MASTERS, R. G.; BÉDARD, P.; MESANA, T. G. Long-term outcomes of valve replacement with modern prostheses in young adults. **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**, [S. l.], v. 27, n. 3, p. 425–433, 2005.

SCHWARZ, F.; NEMES, A.; FORSTER, T.; GELEIJNSE, M. L.; TEN CATE, F. J.; CSANÁDY, M. The effect of aortic valve replacement on coronary flow reserve. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, [S. l.], v. 132, n. 3, p. 726–727, 2006.

SHARABIANI, M. T. A.; DOROBANTU, D. M.; MAHANI, A. S.; TURNER, M.; PETER TOMETZKI, A. J.; ANGELINI, G. D.; PARRY, A. J.; CAPUTO, M.; STOICA, S. C. Aortic Valve Replacement and the Ross Operation in Children and Young Adults. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. l.], v. 67, n. 24, p. 2858–2870, 2016.

SIEVERS, H. H.; SCHMIDTKE, C. A classification system for the bicuspid aortic valve from 304 surgical specimens. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, [S. l.], v. 133, n. 5, p. 1226–1233, 2007.

SIEVERS, H. H. et al. A multicentre evaluation of the autograft procedure for young patients undergoing aortic valve replacement: Update on the German Ross Registry. **European Journal of Cardio-thoracic Surgery**, [S. l.], v. 49, n. 1, p. 212–218, 2016.

SUTTON, J. P.; HO, S. Y.; ANDERSON, R. H. The forgotten interleaflet triangles: A review of the surgical anatomy of the aortic valve. **The Annals of Thoracic Surgery**, [S. l.], v. 59, n. 2, p. 419–427, 1995.

TAKKENBERG, J. J. M. et al. The Ross procedure: A systematic review and meta-analysis. **Circulation**, [S. l.], v. 119, n. 2, p. 222–228, 2009.

TARASOUTCHI et al. Atualização das Diretrizes Brasileiras de Valvopatias: Abordagem das Lesões Anatomicamente Importantes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S. l.], v. 109, n. 6, suppl. 2, 2017.

TARASOUTCHI, F.; MONTERA, M. W.; GRINBERG, M.; BARBOSA, M. R.; PIÑEIRO, D. J.; SÁNCHEZ, C. R. M.; BARBOSA, M. M. Diretriz Brasileira de Valvopatias - SBC 2011 / I Diretriz Interamericana de Valvopatias - SIAC 2011. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S. l.], v. 97, n. 5, p. 01–67, 2011.

THUBRIKAR, M.; NOLAN, S. P.; BOSHER, L. P.; DECK, J. D. The cyclic changes and structure of the base of the aortic valve. **American Heart Journal**, [S. l.], v. 99, n. 2, p. 217–224, 1980.

VAHANIAN, A. et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart

disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). **European Heart Journal**, [S. l.], v. 75, n. 6, p. 524, 2022.

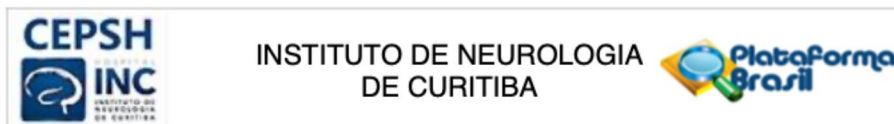
VERMA, S.; SIU, S. C. Aortic Dilatation in Patients with Bicuspid Aortic Valve. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 370, n. 20, p. 1920–1929, 2014.

YACOUB, M. H.; KILNER, P. J.; BIRKS, E. J.; MISFELD, M. The aortic outflow and root: A tale of dynamism and crosstalk. **Annals of Thoracic Surgery**, [S. l.], v. 68, n. 3 Suppl., p. 37-43, 1999.

YANG, L. T.; ENRIQUEZ-SARANO, M.; MICHELENA, H. I.; NKOMO, V. T.; SCOTT, C. G.; BAILEY, K. R.; OGUZ, D.; WAJIH ULLAH, M.; PELLIKKA, P. A. Predictors of Progression in Patients With Stage B Aortic Regurgitation. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. l.], v. 74, n. 20, p. 2480–2492, 2019.

ZOGHBI, W. A. et al. Recommendations for Evaluation of the Severity of Native Valvular Regurgitation with Two-dimensional and Doppler Echocardiography. **Journal of the American Society of Echocardiography**, [S. l.], v. 16, n. 7, p. 777–802, 2003.

ANEXO 1 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTO DA ETIOLOGIA REUMÁTICA NOS RESULTADOS TARDIOS DA OPERAÇÃO DE ROSS

Pesquisador: Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea

Área Temática: Projetos de pesquisa que envolvam organismos geneticamente modificados (OGM), células-tronco embrionárias e organismos que representem alto risco coletivo, incluindo organismos relacionados a eles, nos âmbitos de: experimentação, construção, cultivo, manipulação, transporte, transferência, importação, exportação, armazenamento, liberação no meio ambiente e descarte;

Versão: 2

CAAE: 35193520.8.0000.5227

Instituição Proponente: Hospital ECOVILLE/ Instituto de Neurologia de Curitiba S/C Ltda

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.277.194

Apresentação do Projeto:

A pesquisa consistirá em um estudo observacional através de análise de prontuário de 510 pacientes submetidos à Operação de Ross entre 1995 e 2020 em que se avaliará os desfechos clínicos e ecocardiográficos de pacientes com doença valvar aórtica de etiologia reumática, comparando-os à população não reumática.

Objetivo da Pesquisa:

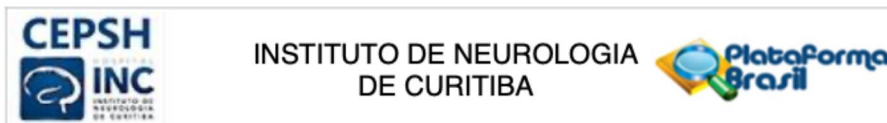
Determinar os desfechos clínicos e ecocardiográficos da Operação de Ross em pacientes com doença valvar de etiologia reumática com até 25 anos de seguimento, comparando sua evolução com a de pacientes com valvopatia aórtica de outras etiologias.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Benefícios:

Este estudo trará enorme benefício para a comunidade científica, acadêmica e médica ao proporcionar evidência quanto ao comportamento do autoenxerto pulmonar em pacientes reumáticos a fim de definir se os resultados da Operação de Ross são adequados nesta população

Endereço: Rua Jeremias Maciel Perreto, 300
Bairro: Campo Comprido **CEP:** 81.210-310
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3028-9570 **Fax:** (41)3028-8580 **E-mail:** cep@inc-neuro.com.br



Continuação do Parecer: 4.277.194

e quais são suas possíveis limitações. Benefícios futuros aos novos pacientes com o melhor entendimento.

Riscos:

Em relação à pesquisa, os pacientes não são expostos a riscos uma vez que se trata de uma avaliação de prontuários. Os riscos incluem o extravio ou perda de informações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Entendemos que o estudo proposto possa ser essencial uma vez que o desfecho do mesmo possa ser de bastante impacto no entendimento da evolução clínica do paciente submetido à cirurgia de Ross ao longo do período de tempo estipulado, assim como o N apresentado para as análises dos prontuários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Pesquisador solicita dispensa de TCLE, devido ao fato de ser pesquisa em prontuário e retrospectiva. Dados serão planilhados em Excel e mentido com pesquisador principal, que se compromete com seu sigilo em carta enviada a este CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

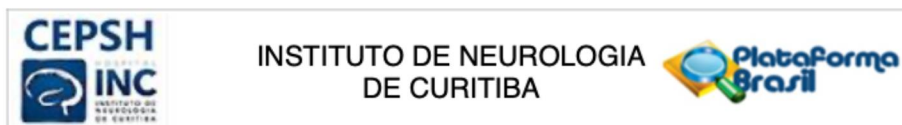
Pesquisador cumpriu com todas as recomendações sugeridas, estando esta relatoria em total acordo com o projeto e sua viabilização.

O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1596309.pdf	21/08/2020 14:08:12		Aceito
Outros	Resposta_parecer.docx	21/08/2020 14:03:24	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
Outros	dispensa.pdf	21/08/2020 14:01:36	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	21/08/2020 13:59:38	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
Brochura Pesquisa	projeto_pesquisa.pdf	21/08/2020 13:57:22	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
Projeto Detalhado	Brochura.pdf	21/08/2020	Ana Beatriz Brenner	Aceito

Endereço: Rua Jeremias Maciel Perreto, 300
Bairro: Campo Comprido **CEP:** 81.210-310
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3028-9570 **Fax:** (41)3028-8580 **E-mail:** cep@inc-neuro.com.br



Continuação do Parecer: 4.277.194

/ Brochura Investigador	Brochura.pdf	13:56:54	Afonso da Costa Rea	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	21/08/2020 13:56:29	Ana Beatriz Brenner Afonso da Costa Rea	Aceito
Brochura Pesquisa	analise.pdf	16/07/2020 15:12:12	Ana Beatriz Brenner Afonso da Costa	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	16/07/2020 15:11:05	Ana Beatriz Brenner Afonso da Costa	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	dados.pdf	16/07/2020 15:04:25	Ana Beatriz Brenner Afonso da Costa	Aceito
Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável	Encaminhamento.pdf	16/07/2020 15:01:16	Ana Beatriz Brenner Afonso da Costa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	confidencialidade.pdf	16/07/2020 15:00:27	Ana Beatriz Brenner Afonso da Costa	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	instituicao.pdf	16/07/2020 14:59:37	Ana Beatriz Brenner Afonso da Costa	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	16/07/2020 14:51:48	Ana Beatriz Brenner Afonso da Costa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Sim

CURITIBA, 15 de Setembro de 2020

Assinado por:
Samanta Fabricio Blattes da Rocha
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Jeremias Maciel Perreto, 300
Bairro: Campo Comprido CEP: 81.210-310
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3028-9570 Fax: (41)3028-8580 E-mail: cep@inc-neuro.com.br

**INSTITUTO DE NEUROLOGIA
DE CURITIBA - INC****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Operação de Ross com Homoenxertos Pulmonares - Descelularizados - Resultados de longo prazo.

Pesquisador: Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 76837123.3.0000.5227

Instituição Proponente: Hospital ECOVILLE/ Instituto de Neurologia de Curitiba S/C Ltda

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.853.825

Apresentação do Projeto:

Operação de Ross com Homoenxertos Pulmonares - Descelularizados - Resultados de longo prazo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Determinar os desfechos clínicos e ecocardiográfico da Operação de Ross com até 28 anos de seguimento, comparando a evolução de pacientes que receberam homoenxertos descelularizados e criopreservados.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Em relação a cirurgia, os riscos são inerentes ao procedimento. A Operação de Ross apesar de ser uma operação tecnicamente mais complexa, apresenta uma taxa de mortalidade imediata baixa e semelhante ao das próteses valvares convencionais, quando realizada em centros de referência. Em relação a pesquisa, os pacientes não são expostos a riscos uma vez que se trata de uma avaliação de prontuários. Os riscos incluem o extravio ou perda de informações.

Benefícios:

Estudos recentes sugerem que a Operação de Ross está associada com melhor qualidade de vida e maior sobrevida tardia, sendo uma excelente opção para pacientes aórticos jovens. Os

Endereço: Rua Jeremias Maciel Perreto, 300

Bairro: Campo Comprido

CEP: 81.210-310

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3046-5501

Fax: (41)3028-8580

E-mail: cep@inc-neuro.com.br

INSTITUTO DE NEUROLOGIA DE CURITIBA - INC



Continuação do Parecer: 6.853.825

benefícios estariam relacionados aos melhores resultados da função hemodinâmica e de durabilidade, além de dispensar o uso de anticoagulação evitando as complicações trombóticas e hemorrágicas associadas a seu uso. Por outro lado, este estudo trará enorme benefício para a comunidade científica, acadêmica e médica ao proporcionar evidência quanto ao comportamento do homoenxerto pulmonar implantado para reconstrução da via de saída do ventrículo direito a fim de definir se os resultados da Operação de Ross são adequados nesta população e quais são suas possíveis limitações.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A metodologia do estudo consiste na avaliação de dados de prontuário de pacientes submetidos a Operação de Ross. Esses pacientes mantêm acompanhamento clínico e ecocardiográfico regular para vigilância ativa de piora da classe funcional e disfunções dos enxertos. Esta base de dados já foi utilizada para demonstrar os resultados de 18 anos de evolução desses pacientes e foi publicado em 2014 na *European Journal of Cardio- Thoracic Surgery*. A partir destes prontuários atualizados, pretendemos avaliar os desfechos dos pacientes descelularizados estendendo o tempo de seguimento para 28 anos com enfoque na detecção dos benefícios e possíveis limitações da Operação de Ross nesta população. Serão incluídos no estudo de pacientes que foram submetidos à Operação de Ross no Instituto de Neurologia e Cardiologia de Curitiba e Hospital Infantil Pequeno Príncipe entre maio de 1995 a junho de 2023. Os pacientes serão divididos em dois grupos de acordo com o homoenxerto utilizado para reconstrução da via de saída do ventrículo direito: homoenxertos descelularizados (Grupo 1) e homoenxertos criopreservados (Grupo 2). As variáveis analisadas serão: mortalidade imediata e tardia, necessidade de reoperação, incidência e prevalência de disfunção do homoenxerto, avaliação ecocardiográfica do perfil hemodinâmico dos homoenxertos pulmonares e eventos tardios relacionados aos enxertos implantados. Para esta análise retrospectiva, os prontuários serão acessados e os dados referentes às variáveis acima planilhados em Excel. Não haverá intervenção direta no sujeito de pesquisa, limitando-se somente à coleta das informações contidas no prontuário, não havendo necessidade do uso de TCLE. Trabalhos anteriores realizados em nossa Instituição com até 10 anos de evolução sugerem que homoenxertos descelularizados possam apresentar evolução tardia mais favorável quando comparados a pacientes com homoenxertos criopreservados. Este estudo, com maior número de pacientes e tempo de seguimento, visa verificar estes achados iniciais.

Endereço: Rua Jeremias Maciel Perreto, 300

Bairro: Campo Comprido

CEP: 81.210-310

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3046-5501

Fax: (41)3028-8580

E-mail: cep@inc-neuro.com.br

INSTITUTO DE NEUROLOGIA DE CURITIBA - INC



Continuação do Parecer: 6.853.825

Estudo multicentrico - 542 divididos em 3 centros de estudos (IRMANDADE DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE CURITIBA, ASSOCIACAO HOSPITALAR DE PROT INFANCIA DR RAUL CARNEIRO)
Data de início: maio de 2024 término: dezembro de 2024

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide Conclusões, Pendências e Lista de Inadequações.

Recomendações:

Vide Conclusões, Pendências e Lista de Inadequações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pendências:

1. Dispensa do TCLE: devido ao prazo estabelecido pelo pesquisador em que se refere ao período de maio de 1995 e maio de 2023 entende-se que estaríamos de acordo.

RESPOSTA: APROVADO

2. Ajuste início do projeto:

RESPOSTA: APROVADO

3. Adequação do orçamento:

RESPOSTA: APROVADO

4. Centros de pesquisas a serem citados

RESPOSTA: APROVADO

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Rua Jeremias Maciel Perreto, 300

Bairro: Campo Comprido

CEP: 81.210-310

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3046-5501

Fax: (41)3028-8580

E-mail: cep@inc-neuro.com.br

INSTITUTO DE NEUROLOGIA DE CURITIBA - INC



Continuação do Parecer: 6.853.825

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2194506.pdf	22/04/2024 11:20:52		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	22/04/2024 11:20:21	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
Outros	Encaminhamento.docx	22/03/2024 13:51:53	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Declaracao.docx	22/03/2024 13:50:55	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
Outros	Confidencialidade.docx	22/03/2024 13:49:35	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
Outros	dispensa.docx	22/03/2024 13:49:14	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
Outros	Concordancia.docx	22/03/2024 13:48:20	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
Outros	Publico.docx	22/03/2024 13:48:01	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
Outros	AnaliseM.docx	22/03/2024 13:45:20	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	09/01/2024 12:39:16	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
Outros	ENCAMINHAMENTO.pdf	09/01/2024 12:38:03	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
Outros	CONFIDENCIALIDADE.pdf	09/01/2024 12:31:22	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
Declaração de concordância	AOCOORDENADOR.pdf	09/01/2024 12:27:47	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
Outros	DECLARACAOPUBLICO.pdf	09/01/2024 12:19:21	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório /	DECLARACAO.pdf	09/01/2024 12:15:11	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito

Endereço: Rua Jeremias Maciel Perreto, 300

Bairro: Campo Comprido

CEP: 81.210-310

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3046-5501

Fax: (41)3028-8580

E-mail: cep@inc-neuro.com.br

**INSTITUTO DE NEUROLOGIA
DE CURITIBA - INC**



Continuação do Parecer: 6.853.825

Biobanco	DECLARACAO.pdf	09/01/2024 12:15:11	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DISPENSA.pdf	09/01/2024 12:11:55	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
Outros	ANALISE.pdf	09/01/2024 12:05:40	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
Outros	Tomografia.pdf	28/08/2023 14:15:32	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	28/08/2023 14:08:36	Ana Beatriz Brenner Affonso da Costa Rea	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 28 de Maio de 2024

Assinado por:

Samanta Fabricio Blattes da Rocha
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Jeremias Maciel Perreto, 300

Bairro: Campo Comprido

CEP: 81.210-310

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3046-5501

Fax: (41)3028-8580

E-mail: cep@inc-neuro.com.br

ANEXO 2 – COLETA DE DADOS: FICHA DE ACOMPANHAMENTO



FICHA DE ACOMPANHAMENTO

Data do acompanhamento:
Paciente:

Data da cirurgia:

Nome do investigador:
Local de investigação:
Hospital:
Endereço:
Telefone:
Cardiologista:

Prontuário:

Comorbidades pré-op: ☐ HAS ☐ DPOC ☐ DM ☐ Tabagista ☐ DRC
☐ Doença cerebrovascular ☐ Doença vascular periférica
☐ Estenose carotídea >50% ☐ Dislipidemia ☐ Obesidade ☐ Anemia
☐ Doenças sistêmicas:
☐ Operações prévias:
 Classe funcional pré: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV

Tempo na UTI:
Complicações peri-operatórias:

Classe funcional pós: ☐ I ☐ II ☐ III ☐ IV
 Ritmo: ☐ Sinusal ☐ Juncional ☐ FA ☐ Marca-passo ☐ BAVT ☐ Outro:

História clínica:

Medicações em uso:

Uso de anticoagulante: ☐ Não ☐ Dipiridamol ☐ Marcoumar ☐ Pradaxa ☐ Eliquis
☐ AAS ☐ Plavix ☐ Marevan ☐ Xarelto

Uso de Benzetacil: ☐ Não ☐ Sim Data início: Data término:

Disfunção primária de prótese (DPP): ☐ Não
 Data DPP: ☐ Estenose por Calcificação
☐ Estenose por Deformação do anel protético
☐ Insuficiência por Rotura
☐ Insuficiência por Prolapso - Sagging
☐ Dilatação do Autoenxerto
☐ Estenose por Retração de enxerto

Disfunção não-estrutural da prótese (DNEP): ☐ Não
 Data DNEP: ☐ Leaking Paravalvar
☐ Disfunção por Pannus
☐ Desproporção Prótese-Paciente
☐ Posicionamento Inadequado da Prótese
☐ Pseudoaneurisma

Trombose valvar: ☐ Não ☐ Sim
 Data trombose valvar:

Endocardite infecciosa: ☐ Não ☐ Sim
 Data endocardite:

Embolia cerebral: ☐ Não ☐ AIT ☐ DNIR ☐ AVC com sequelas ☐ AVC sem sequelas
 Data embolia:

Embolia periférica: ☐ Não ☐ MMII ☐ MMSS ☐ Renal ☐ Mesentérica ☐ Outra:
 Data embolia:

Evento hemorrágico: ☐ Não ☐ Externo ☐ AVC ☐ Abdominal ☐ Outro:
 Data evento hemorrágico:

ICC: ☐ Não ☐ Sim

Reoperação: () Não () DEP () DNEP () Trombose valvar () Endocardite infecciosa () Outra:
Data reoperação: Resultado da reoperação: () Alta () Óbito

Status atual: () Vivo () Óbito

Data óbito:

Causa óbito: () Não () Trombose Prótese () Arritmias comprovadas
() Disf. Prótese () Endocardite () ICC progressiva
() Reop () Hemorragia súbita () Outras:

Ecocardiograma:

Explante do enxerto: () Não () Sim

- Data explante:
- Descrição explante:
- Local estudo histológico:
- Estudo histológico explante:

Data próxima consulta: