

JOSE CICERO STOCCO GUILHEN

**ESTUDO EXPERIMENTAL DO IMPLANTE
TRANSCATETER DE PRÓTESE VALVULADA
AUTOEXPANSÍVEL NA VIA DE SAÍDA DO
VENTRÍCULO DIREITO EM PORCOS**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

**SÃO PAULO
2014**

JOSE CICERO STOCCO GUILHEN

**ESTUDO EXPERIMENTAL DO IMPLANTE
TRANSCATETER DE PRÓTESE VALVULADA
AUTOEXPANSÍVEL NA VIA DE SAÍDA DO
VENTRÍCULO DIREITO EM PORCOS**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

ORIENTADOR: Prof. Dr. ENIO BUFFOLO
Co-Orientador: Prof. Dr. JOSE HONÓRIO PALMA

SÃO PAULO
2014

Guilhen Jose Cícero Stocco.

Estudo experimental do implante transcater de prótese valvulada autoexpansível na via de saída do ventrículo direito em porcos. / José Cícero Stocco. -- São Paulo, 2014.
xiii, 106f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional.

Título em inglês: Transcatheter implantation of self-expandable valved prosthesis in outlet right ventricle: an experimental study in pigs.

1. Próteses Valvulares Cardíacas. 2. Implante transcater de válvulas cardíacas. 3. Estudo experimental. 4. Disfunção da via de saída do ventrículo direito.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIRURGIA TRANSLACIONAL**

COORDENADOR: Prof. Dr. MIGUEL SABINO NETO

DEDICATÓRIA

Ao meu pai, Jose Cicero Guilhen, médico, pai e amigo, exemplo de sabedoria, honestidade e humildade. Sempre presente em todas as fases de minha formação, me incentivando a sempre ir mais longe.

À minha mãe, Rosana M. P. S. Guilhen, exemplo de amor, dedicação e compreensão na educação de seus filhos.

Ao meu irmão, José Fernando S. Guilhen, amigo e companheiro com o qual compartilhei os melhores anos de minha vida.

À minha amada esposa Carolina, por tornar cada momento de minha vida mais agradável e por compreender os períodos de ausência e privações que minha profissão impõe.

Aos meus avôs Jose Guilhen (*in memoriam*) e José Francisco Stocco (*in memoriam*) e às minhas avós Aparecida e Lourdes.

A todas as crianças portadoras de cardiopatias congênitas que sofreram, sofrem ou sofrerão durante sua passagem neste mundo, razão maior para tudo isto.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a DEUS por me presentear com o convívio de pessoas extraordinárias, muitas delas citadas aqui, que de maneira direta ou indireta contribuíram para minha formação e a concretização deste trabalho.

Ao PROF. DR. **ENIO BUFFOLO**, meu orientador, mestre na arte da cirurgia cardiovascular, exemplo de liderança e determinação, com o qual tive o privilégio de conviver durante minha formação acadêmica e profissional. Meus sinceros agradecimentos pela disponibilidade em compartilhar seu conhecimento durante a realização deste projeto.

Ao PROF. DR. **JOSÉ HONÓRIO PALMA DA FONSECA**, co-orientador desta tese, com o qual tenho o prazer de conviver desde minha residência em Cirurgia Cardiovascular, exemplo de dedicação incansável, empreendedorismo e criatividade. Meu sincero agradecimento pelo seu incentivo e cobrança, imprescindíveis para a elaboração deste projeto.

Ao DR. **AYRTON BERTINI JR.**, por ter contribuído diretamente no desenho e desenvolvimento deste projeto desde sua fase inicial, bem como pela sua imensurável contribuição em minha formação como cirurgião cardíaco pediátrico.

Ao PROF. DR. **DIEGO FELIPE GAIA DOS SANTOS**, colega de residência em Cirurgia Cardiovascular, com o qual tive a oportunidade de conviver durante minha formação como cirurgião. Meus sinceros agradecimentos pela sua contribuição na execução deste projeto.

À empresa Braile Biomédica, na pessoa do PROF. DR. **DOMINGO MARCOLINO BRAILE**, que há muitos anos contribui de maneira imprescindível para o desenvolvimento da Cirurgia Cardiovascular neste País.

À PROFA. DRA. **SUELY SUSIGAN**, pela sua disponibilidade em realizar os estudos histopatológicos das próteses.

Ao bioengenheiro **GUILHERME AGRELI** e a toda a equipe de profissionais da empresa Braile Biomédica, que foram responsáveis pelo desenvolvimento da prótese utilizada neste projeto.

Ao PROF. DR. **CLÁUDIO HENRIQUE FISHER** e à DRA. **LAISE ANTONIA B. GUIMARÃES**, pela contribuição na realização dos exames ecocardiográficos deste estudo, meus sinceros agradecimentos.

À DRA. **VALÉRIA SHIDA**, médica veterinária do CETEC, responsável pelos procedimentos anestésicos e cuidados pós-operatórios dos animais utilizados neste estudo.

À PROF. DRA. **LUCIANA FONSECA DA SILVA**, pela sua contribuição em minha formação como cirurgião cardíaco pediátrico e por sua cuidadosa e valorosa contribuição na correção do texto desta tese, assim como na apresentação.

Ao DR. **ANDRÉ TELIS DE VILELA ARAÚJO**, companheiro de residência e amigo, pelas experiências compartilhadas e pelo auxílio na execução desta tese.

Ao PROF. DR. **MIGUEL SABINO NETO**, coordenador da Pós-Graduação em Cirurgia Translacional, pela sua ajuda e compreensão durante todas as etapas da minha pós-graduação.

Ao DR. **HYONG CHUM KIM**, colega de profissão pelo suporte e compreensão pelos períodos de ausência em nossas atividades laborativas.

Aos professores da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da UNIFESP – Escola Paulista de Medicina: PROF. DR. **WALTER JOSE GOMES**, PROF. DR. **ROBERTO CATANI**, PROF. DR. **JOÃO NELSON RODRIGUES BRANCO**, PROF. DR. **MIGUEL ANGEL MALUF**, DR. **CARLOS ALBERTO TELES**, DR. **GUILHERME FLORA VARGAS** e PROF. DR. **ROBERTO GEROLA** (*in memoriam*), pelo apoio e contribuição em minha formação acadêmica.

Aos médicos residentes da disciplina de Cirurgia Cardiovascular da UNIFESP-EPM, que ajudaram em diversos momentos na realização dos implantes e me ajudam diariamente no cuidado das crianças portadoras de cardiopatias congênitas no Hospital São Paulo.

Ao fotógrafo **HENRIQUE JONAS**, pela sua ajuda na documentação e preparo das imagens utilizadas neste trabalho.

Aos engenheiros do CEB-UNICAMP, pela avaliação *in vitro* das próteses utilizadas neste estudo.

A todos os técnicos e funcionários do CETEC que participaram dos cuidados com os animais durante o projeto.

Às secretárias do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia Translacional, em especial a **EDILEUZA GERMANO** e **SANDRA DA SILVA**.

Agradeço à **FAPESP** pelo custeio dos animais utilizados nesse projeto.

Agradeço à empresa **BRAILE BIOMÉDICA LTDA** (São José do Rio Preto, SP) que doou as próteses utilizadas nesse estudo.

Meus sinceros agradecimentos a todos que, por equívoco ou falha de minha memória, aqui não foram citados.

CREDO

CREIO na Medicina, que é ato contínuo de aprimoramento; que evita, na sucessão dos dias, o aniquilamento de um patrimônio cultural que é a própria razão de seu mister; que não cessa de buscar, nos homens e nos livros, a forma correta de se exercer...

Na Medicina, que procura não apenas o combate à doença e sua prevenção, mas também o avanço do conhecimento científico; que investiga, compara, discute e conclui. Não tanto para a exaltação do próprio prestígio, como para o progresso do homem, porque sabe que a recompensa do investigador não é a obtenção de prêmio, mas o privilégio de ter trazido seu grão de areia ou seu tijolo ao sempre renovado edifício da verdade científica.

Na Medicina que serve os doentes e nunca se serve deles.

Luiz Venere Décourt

Revista do Hospital das Clínicas, 1970.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	iv
AGRADECIMENTOS	v
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE ABREVIATURAS	xii
RESUMO	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	11
3 LITERATURA	12
4 MÉTODO	29
5 RESULTADOS	50
6 DISCUSSÃO	65
7 CONCLUSÃO	74
8 REFERÊNCIAS	77
NORMAS ADOTADAS	92
ABSTRACT	97
ANEXOS	95
APÊNDICE	96
FONTES CONSULTADAS	100

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Prótese valvulada (diâmetro 22 mm) de pericárdio bovino revestida de poliéster	37
Figura 2.	Dispositivo (Introdutor) utilizado para o implante da prótese	38
Figura 3	Dispositivo (Introdutor) utilizado para o implante, com a prótese comprimida em seu interior (seta)	38
Figura 4	Sala cirúrgica utilizada para os implantes (CETEC)	39
Figura 5	Imagem ecocardiográfica de eixo curto ao nível do anel valvar aórtico (seta amarela), podendo visualizar a Via de saída do ventrículo direito (seta branca)	43
Figura 6.	Face anterior do ventrículo direito. Seta: sutura em bolsa	45
Figura 7.	Face anterior do ventrículo direito. Introdutor e cateter de angiografia posicionados (seta).	46
Figura 8.	Imagem de arteriografia pulmonar	46
Figura 9	Imagem mostrando o introdutor com a prótese em seu interior antes da liberação (seta)	47
Figura 10.	Imagem radioscópica do dispositivo após implante (seta)	47
Figura 11.	Esquema das Áreas Amostradas	51
Figura 12.	Gradientes pré-implante (azul), gradiente imediatamente pós-implante (vermelho) e último gradiente mensurado (verde)	55
Figura 13.	Aspecto da face ventricular da prótese com endotelização da armação de nitinol em uma prótese recuperada de um animal após 4 semanas de seguimento	62

- Figura 14. Fragmento de pericárdio demonstrando integridade das fibras colágenas (seta); coloração de Verhoeff, aumento 40 vezes.... 63
- Figura 15. Fragmento de artéria pulmonar junto à armação de nitinol, demonstrando a integridade das camadas. Tricrômio de Masson, aumento de 4 vezes..... 64
- Figura 16. Hematoxilina Eosina, aumento de dez vezes. Pericárdio na porção superior com grande quantidade de células inflamatórias (seta)..... 65
- Figura 17. Coloração de Verhoeff, aumento de 40 vezes. Pericárdio: fibras elásticas fragmentadas junto a infiltrado inflamatório (seta) ... 66

LISTA DE ABREVIATURAS

CEB	Centro de Engenharia Biomédica
CEC	Circulação Extracorpórea
CETEC	Centro de Experimentação e Treinamento em Cirurgia
CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animais
CIV	Comunicação Interventricular
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
DVSVD	Disfunção na via de saída do ventrículo direito
EP	Estenose Pulmonar
Fr	Medida diâmetro em “French”
HE	Hematoxilina-eosina
Kg	Quilogramas
MHz	Mega-hertz
mcg	Microgramas
mg	Miligramas
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de Mercúrio
NaCl	Cloreto de Sódio
Psi	Libra por Polegada Quadrada
PTFE	Politetrafluoroetileno
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
TM	Tricrômio de Masson
TP	Tronco da Artéria Pulmonar
UI	Unidades Internacionais
UNICAMP ..	Universidade de Campinas
V	Verhoeff
VD	Ventrículo Direito
VP	Valva Pulmonar
VSVD	Via de saída do ventrículo direito

RESUMO

Introdução: A disfunção da via de saída do ventrículo direito (VSVD) é uma alteração frequentemente encontrada no seguimento de pacientes submetidos à correção de cardiopatias congênitas complexas, sobretudo nas doenças que necessitam de ampliação da via de saída do ventrículo direito para sua correção. A insuficiência ou estenose pulmonar residual pode acarretar falência cardíaca direita com deterioração clínica. Esses pacientes necessitam de múltiplas intervenções ao longo de suas vidas. **Objetivo:** O presente estudo tem por objetivo o desenvolvimento de uma prótese valvulada para implante na via de saída do ventrículo direito com técnica menos invasiva, sem a necessidade de circulação extracorpórea. **Método:** A prótese consiste em um anel metálico autoexpansível, construído com nitinol, revestido de poliéster, onde três cúspides de pericárdio bovino foram montadas. Doze porcos foram utilizados para a realização dos implantes. Foi realizado controle ecocardiográfico para avaliar o gradiente transvalvar e a presença de refluxo na prótese. **Resultados:** O implante foi realizado em todos os 12 animais. Um animal apresentou refluxo de grau moderado, e outros quatro, refluxo de grau leve. Logo após o implante houve aumento dos gradientes que variaram de 7 a 45 mmHg. Em apenas quatro dos 12 animais os gradientes se mantiveram acima de 20 mmHg. Em seis animais ocorreu formação de trombo na prótese, sendo esta a complicação mais frequente. **Conclusão:** O implante transventricular de válvula pulmonar através de cateter pode ser realizado em porcos demonstrando funcionamento hemodinâmico satisfatório com gradientes baixos. A trombose mostrou-se uma complicação frequente no estudo.

1 INTRODUÇÃO

Os avanços extraordinários na cirurgia cardíaca, nos diagnósticos não invasivos e nos cuidados intensivos ao longo dos últimos 50 anos permitiram um crescimento em todo o mundo no número de pacientes com cardiopatias congênitas que atingem a adolescência e a idade adulta. Espera-se que aproximadamente 80% das crianças nascidas com cardiopatias congênitas irão sobreviver até a idade adulta, e com a contínua melhora nas técnicas cirúrgicas, este número poderá aumentar ainda mais nas próximas décadas (LILLEHEI *et al.*, 1986; MOLLER *et al.*, 1994). Estima-se que a prevalência de adultos portadores de alguma forma de cardiopatia congênita, corrigida ou não, seja de 856.000 pacientes nos Estados Unidos da América (HOFFMAN *et al.*, 2004; MARELLI *et al.*, 2007). No Brasil, a incidência das cardiopatias congênitas varia de 5,5 a 13,2 casos a cada 1.000 nascidos vivos (GUITTI *et al.*, 2000; RIVERA *et al.*, 2007), sendo a necessidade de procedimentos cirúrgicos estimada em aproximadamente 23.000 procedimentos por ano, dentre os quais 20% correspondem a pacientes adultos (PINTO JUNIOR *et al.*, 2004).

A disfunção da via de saída do ventrículo direito (VSVD), com insuficiência e/ou estenose pulmonar (EP), é uma alteração frequentemente encontrada no seguimento de pacientes, crianças e adultos, submetidos à correção de cardiopatias congênitas complexas, sobretudo nas doenças que se apresentam com algum grau de obstrução ao fluxo sanguíneo pulmonar, sejam elas subvalvares, valvares ou supravalvares. Estas situações podem requerer intervenção sobre a VSVD para sua correção, através da

Introdução

ampliação desta ou da interposição de condutos valvulados entre o ventrículo direito (VD) e a artéria pulmonar, em até 50% dos pacientes em 10 anos (CHEUNG *et al.*, 2010; FERRAZ CAVALCANTI *et al.*, 2013; ONG *et al.*, 2013).

As cardiopatias congênitas mais associadas ao desenvolvimento de disfunção na VSVD são: a tetralogia de Fallot corrigida, a estenose pulmonar após procedimentos de valvoplastia percutânea, ou pacientes submetidos a tratamento cirúrgico por estenose pulmonar crítica, bem como pacientes submetidos à correção de doenças menos comuns, como atresia pulmonar, truncus arteriosus, dupla via de saída do ventrículo direito com estenose pulmonar, e pacientes portadores de transposição das grandes artérias com estenose pulmonar (McGOON *et al.*, 1982; THERRIEN *et al.*, 2002; BROWN *et al.*, 2011). E ainda pacientes com obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo, que realizam procedimento de Ross com implante de homoenxerto em posição pulmonar também podem evoluir com disfunção da VSVD (TAN TANNY *et al.*, 2013).

Na tetralogia de Fallot, as alterações encontradas no seguimento pós-operatório tardio ilustram bem a disfunção da VSVD após os procedimentos de correção cirúrgica. Essa doença está entre as cardiopatias congênitas de maior incidência (HOFFMAN & KAPLAN, 2002) e consiste em três alterações anatômicas (defeito do septo interventricular subaórtico, desalinhamento do septo ventricular anteriormente, e estenose pulmonar, mais frequentemente infundibular) e uma alteração funcional (hipertrofia do ventrículo direito), sendo sua correlação anatomoclínica descrita pela primeira vez em 1888, por Etienne Fallot (VAN PRAAGH, 2009). O tratamento cirúrgico ideal da tetralogia de Fallot deve resultar no

Introdução

fechamento completo da comunicação interventricular (CIV), preservação da forma e função do ventrículo direito com desobstrução da VSVD, mantendo a competência da válvula pulmonar (VP) sempre que possível.

Infelizmente, devido à natureza da obstrução valvar pulmonar, em muitos casos há a necessidade de ampliação do anel valvar pulmonar. A primeira cirurgia de correção da tetralogia de Fallot foi realizada em 1954, por Lillehei, com fechamento da CIV e desobstrução da VSVD (LILLEHEI *et al.*, 1955). No Brasil o tratamento cirúrgico da tetralogia de Fallot teve início na década de 60, com mais de 220 pacientes operados nos primeiros cinco anos de experiência. O que tornou nosso país referência mundial à época (ZERBINI *et al.*, 1960, 1965).

A princípio recorria-se a uma extensa ventriculotomia para a correção da CIV e para a desobstrução da via de saída do ventrículo direito, com ressecção extensa de sua musculatura e ampliação do anel pulmonar. O que impunha altos índices de lesões residuais para esses pacientes, sendo a estenose pulmonar moderada a grave encontrada em até 15% desses pacientes. Enquanto a insuficiência pulmonar estava presente na totalidade dos casos, sendo graduada como moderada a importante em aproximadamente 50% dos pacientes (OLIVER RUIZ, *et al.*, 2003).

Modificações na técnica operatória, com abordagens que tentam evitar a ventriculotomia e esforço para preservar a válvula pulmonar integral ou parcialmente, têm sido empregadas nas últimas décadas, com melhora nos resultados em curto e médio prazo (KARL *et al.*, 1992; VAN ARSDELL & YUN, 2005). No entanto, nos pacientes com tetralogia de Fallot, mesmo com técnicas menos agressivas, a necessidade de reoperação

Introdução

para correção de disfunção da VSVD está em torno de 15-20% em 20 anos. (ALEXIOU *et al.*; 2001, BACHA *et al.*, 2001).

A estenose pulmonar (EP) é também uma cardiopatia congênita muito frequente (8% das cardiopatias congênitas), caracterizada por um obstáculo à ejeção do ventrículo direito na qual, muitas vezes, é preciso haver uma abordagem da VSVD para alívio da obstrução (VAN DER LINDE *et al.*, 2011). Na apresentação mais comum, a obstrução ocorre ao nível da valva pulmonar, porém pode acometer porções sub ou supraavulares em muitos pacientes (CUYPERS *et al.*, 2013).

Descrita pela primeira vez em 1761 por Morgagni, essa doença foi abordada cirurgicamente com sucesso por BROCK (1948), através de dilatação da valva pulmonar (valvotomia), com a introdução de um dilatador pelo ventrículo direito. No Brasil Felipozzi *et al.* (1955) publicaram a experiência inicial no País, com tratamento da estenose valvar pulmonar através de valvotomia transventricular. Gallucci (1962), publicou uma série de casos de valvotomia pulmonar sob visão direta, com utilização de hipotermia de superfície, sem utilizar a circulação extracorpórea. O procedimento consistia no garroteamento das veias cavas, superior e inferior, seguido de arteriotomia do tronco pulmonar e transformação da valva estenótica em uma valva bicúspide por intermédio de duas incisões simétricas contralaterais.

Com o advento da circulação extracorpórea, a realização da valvotomia aberta foi a técnica de preferência na maioria das instituições, até o início do tratamento percutâneo com valvoplastia por balão, introduzida por KAN *et al.* (1982).

Atualmente a valvoplastia por balão é o tratamento de escolha para os pacientes com estenose pulmonar valvar, sendo a valvotomia cirúrgica

Introdução

reservada aos pacientes com comprometimento supra ou subvalvar importante. Independentemente da técnica utilizada para o alívio desta condição, seja ela percutânea, ou cirúrgica, graus variados de insuficiência pulmonar são encontrados em grande parte dos pacientes, parecendo ser esta insuficiência menos frequente após valvoplastia por balão (McCRINDLE & KAN, 1991; HAYES *et al.*, 1993; McCRINDLE, 1994). HAYES *et al.* (1993) publicaram um estudo no qual 87% dos pacientes submetidos à correção cirúrgica da EP apresentavam insuficiência pulmonar no período pós-operatório, sendo graduada como moderada a importante em 28% dos casos.

As lesões residuais, tanto a insuficiência como a estenose pulmonar, presentes no pós-operatório das doenças que necessitam de procedimentos sobre a VSVD, foi por muito tempo interpretada como consequência natural e de evolução benigna. Entretanto, estudos com seguimento em longo prazo têm revelado efeitos hemodinâmicos deletérios na função ventricular, presença de arritmias e morte súbita neste grupo de pacientes (ZAHKA *et al.*, 1988; THERRIEN *et al.*, 2002). Inclusive na função ventricular esquerda, demonstrando um possível mecanismo de interação entre os ventrículos esquerdo e direito na evolução desses pacientes (GEVA *et al.*, 2004).

Com o refluxo pulmonar, o ventrículo direito sofre uma adaptação à sobrecarga volumétrica imposta, que será dependente do grau e duração da insuficiência, bem como das características do próprio ventrículo e das artérias pulmonares. Quando há regurgitação pulmonar moderada ou grave por período prolongado, se estabelece sobrecarga volumétrica ao VD com aumento do volume diastólico final e, com a evolução, aumento do volume

Introdução

sistólico final e progressiva deterioração da função miocárdica. Isto acarreta diminuição da capacidade ao exercício, o que muitas vezes precede o início dos sintomas de insuficiência cardíaca, dispneia, arritmias e morte súbita (CARVALHO *et al.*, 1992; GATZOULIS *et al.*, 2000).

O momento ideal da indicação cirúrgica permanece controverso, no entanto esse momento pode estar ocorrendo tardiamente, quando já está instalada a disfunção do ventrículo direito. A demora no reconhecimento e na indicação cirúrgica pode permitir o desenvolvimento de alterações irreversíveis na função ventricular direita, diminuindo assim a expectativa e a qualidade de vida desses pacientes.

Estudos utilizando ressonância nuclear magnética (RNM) têm demonstrado que tanto o volume diastólico final do VD, como o volume sistólico final do VD, quando aumentados estão associados a um pior prognóstico. Atualmente sabe-se que volumes diastólicos indexados para a superfície corpórea próximos de 160 ml/m², ou volumes sistólicos indexados para a superfície corpórea próximos de 82 ml/m² indicam a necessidade de intervenção sobre a VSVD, na tentativa de normalização dos diâmetros ventriculares e de minimizar os efeitos deletérios provenientes da sobrecarga ventricular e suas consequências (OOSTERHOF *et al.*, 2007).

Atualmente o tratamento-padrão para os casos de disfunção da VSVD, no pós-operatório de doenças cardíacas complexas, consiste na troca valvar cirúrgica, que pode ser realizada com baixas taxas de mortalidade em centros com experiência (DEARANI *et al.*, 2003). São utilizados convencionalmente homoenxertos aórtico ou pulmonar (FORBESS *et al.*, 2001), monocúspide de pericárdio autólogo ou

Introdução

heterólogo (GUNDRY *et al.*, 1994) ou politetrafluoroetileno (TURRENTINE *et al.*, 2002). Também podem ser utilizados os xenoenxertos valvulados (HOMANN *et al.*, 2000) e próteses mecânicas (OVCINA *et al.*, 2011). Mais recentemente, os condutos valvulados confeccionados com veia jugular bovina (BREYMANN *et al.*, 2004), válvula bicúspide confeccionada com PTFE (QUINTESSENZA *et al.*, 2005) e a utilização de homoenxerto fresco decelularizado (CEBOTARI *et al.*, 2011) têm sido utilizados na reconstrução da VSVD com resultados satisfatórios.

Dentre as várias opções para a correção da disfunção da VSVD, assim como na correção inicial, o uso de homoenxerto valvado tem sido utilizado preferencialmente, sobretudo nas crianças pequenas (YUAN *et al.*, 2008). A utilização de homoenxerto para correção de cardiopatias congênitas foi realizada pela primeira vez, em posição aórtica, por ROSS (1962). Apesar do implante cirúrgico dos homoenxertos ou outros condutos valvulados (sejam sintéticos ou biológicos) poderem ser realizados com baixa mortalidade, a duração desses condutos é limitada, com durabilidade média em torno de dez anos (STARK *et al.*, 1998; TWEDDELL *et al.*, 2000; BROWN *et al.*, 2005). Degeneração do enxerto, calcificação e proliferação intimal acarretam estenose e/ou regurgitação progressivas. Portanto, a maioria desses pacientes submetidos a implante de condutos valvulados, sejam homoenxertos ou não, estará sujeita a múltiplas intervenções cirúrgicas para correção da insuficiência ou estenose da VSVD durante a vida.

No intuito de minimizar o trauma cirúrgico, evitando os inconvenientes da circulação extracorpórea e a morbidade relacionada às

Introdução

reoperações, iniciou-se a procura de técnicas menos invasivas para o alívio da disfunção da VSVD. Isto poderia prolongar o intervalo entre as cirurgias e diminuir a morbidade relacionada a elas. Com este intuito, procedimentos como angioplastia com cateter-balão e posteriormente a utilização de “stents” metálicos por meio de cateterização percutânea tem se mostrado efetivos na desobstrução da VSVD (POWELL *et al.*, 1995; OVAERT *et al.*, 1999). No entanto, essa técnica é útil apenas para os pacientes que se apresentam com obstrução grave à ejeção do ventrículo direito, não sendo efetiva naqueles que apresentam regurgitação pulmonar, podendo até mesmo agravar tal situação (PENG *et al.*, 2006). Essas complicações frequentemente requerem novas intervenções cirúrgicas, com acréscimo na morbidade e mortalidade, tendo suscitado o interesse no desenvolvimento de técnicas menos invasivas para o implante de próteses valvuladas em posição pulmonar.

O tratamento percutâneo das valvas cardíacas tem recebido grande atenção nas últimas décadas, sendo um dos campos mais promissores dentro da cardiologia e cirurgia cardiovascular. As primeiras tentativas realizadas no intuito de sanar as disfunções das valvas cardíacas com técnicas menos invasivas datam da década de 50, antes mesmo do advento da circulação extracorpórea. Em 1951, Hufnagel desenvolveu uma prótese valvulada para inserção rápida na aorta descendente, com vistas ao tratamento de pacientes com insuficiência aórtica, sendo essa prótese implantada em mais de 25 pacientes até 1954 (ROSE *et al.*, 1954). A conceituação do tratamento das doenças valvares com próteses valvuladas montadas em cateter teve início há mais de três décadas (MOULOPOULOS *et al.*, 1971; PHILLIPS *et al.*, 1976). ANDERSEN *et al.* (1992) propuseram o implante transcater em

Introdução

posição aórtica, de uma prótese biológica porcina montada em um “*stent*”, em modelo animal.

Diante desse cenário buscou-se, em associação com a iniciativa privada, o desenvolvimento de uma prótese valvulada com tecnologia nacional e utilizando materiais já conhecidos da indústria brasileira de biopróteses e endopróteses.

2 OBJETIVOS

2 Objetivos

Objetivo primário: desenvolvimento de uma prótese valvulada autoexpansível para implante na via de saída do ventrículo direito, sem a necessidade de circulação extracorpórea.

Objetivos secundários: demonstração da aplicabilidade e funcionalidade da prótese em implante na posição pulmonar em porcos; e a avaliação hemodinâmica inicial, com seguimento em curto prazo.

3 LITERATURA

3 Literatura

O desenvolvimento de uma prótese valvulada para implante transcater em posição pulmonar foi liderado por BONHOEFFER *et al.* (2000a), com a primeira publicação do implante de uma prótese valvulada em ovinos. Foi utilizada válvula obtida de um segmento de veia jugular bovina, montada (saturada) no interior de um “*stent*” vascular composto de platina (90%) e irídio (10%), a qual era prensada sobre um cateter-balão para então ser implantada na posição da valva pulmonar.

Nesse estudo pioneiro, as próteses foram implantadas com sucesso em sete de 11 animais com seguimento de dois meses, demonstrando pela primeira vez a viabilidade do método. O implante foi realizado através de cateterização de veia jugular interna. Dos sete animais, cinco receberam implante sobre a valva nativa, e nos outros dois a prótese foi posicionada proximal (um animal) ou distal (um animal) à valva nativa. Das cinco próteses implantadas no local apropriado, quatro se mostraram funcionalmente normais após 60 dias de seguimento, sendo que em uma houve calcificação nos folhetos.

BONHOEFFER *et al.* (2000b) realizaram o primeiro implante em humanos com essa mesma prótese. O caso-índice consistia em um menino de 12 anos de idade que apresentava disfunção da VSVD (implante inicial de um conduto valvulado de 18 mm), com estenose e insuficiência moderadas, e dilatação moderada do ventrículo direito após correção

cirúrgica de atresia pulmonar com comunicação interventricular (CIV). O implante foi realizado com a cateterização da veia femoral direita, por onde o introdutor transportando o cateter-balão contendo a prótese foi avançado até o conduto com disfunção. Houve queda do gradiente entre VD e TP e melhora completa da insuficiência pulmonar tanto imediata quanto após um mês do implante.

BONHOEFFER *et al.* (2002) publicaram em 2002 uma série de casos com o implante percutâneo dessa mesma prótese descrita previamente (Melody[®]; Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota), num total de oito pacientes, sendo sete crianças (idade entre 10 e 17 anos) e um adulto (38 anos). Destes, três haviam sido submetidos à correção de atresia pulmonar com CIV, quatro à correção de tetralogia de Fallot, e um à correção de agenesia valvar pulmonar. Todos os pacientes desta série eram sintomáticos, Classe Funcional NYHA II ou III, necessitando de reoperação por estenose e/ou insuficiência significativa da VSVD.

Os implantes foram realizados por meio de cateterização da veia femoral direita. Houve sucesso nos implantes em todos os pacientes, sendo que em cinco, o alívio completo da estenose e a correção da insuficiência foram obtidos. O seguimento ecocardiográfico com tempo médio de dez meses demonstrou função valvar normal, com diminuição do tamanho e melhora na função do VD, e também melhora dos sintomas e da capacidade funcional naqueles que apresentaram alívio completo da obstrução.

Esse estudo demonstrou a aplicabilidade e a segurança da abordagem percutânea para o reparo da disfunção da VSVD, e no grupo avaliado de

pacientes, constatou que a melhora da insuficiência pulmonar foi associada com a recuperação da função ventricular direita, inclusive com potencial benefício em relação à redução das arritmias.

KHAMBADKONE *et al.* (2005) publicaram os resultados de pesquisa em uma série de 59 pacientes (32 homens), onde 58 foram submetidos a implante percutâneo dessa prótese (Melody[®]; Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota) na VSVD. Um paciente não recebeu o implante em razão de dificuldade técnica. Nessa série, a média de idade era de 16 anos, e a maioria dos pacientes encontrava-se em pós-operatório de correção de tetralogia de Fallot. A maioria dos pacientes (78%) recebeu implante de condutos valvulados para correção da doença de base. Houve queda do gradiente na VSVD de 33 ± 26.4 para 19.5 ± 15.3 mmHg ($P<0.001$) e nenhum paciente apresentou regurgitação maior que leve após o procedimento. Dos 58 pacientes tratados, 28 foram submetidos à RNM previamente e após o procedimento, demonstrando queda da fração de regurgitação pulmonar, do volume diastólico final e aumento do volume sistólico do VD.

Os pacientes foram seguidos pelo tempo médio de 10 meses, não havendo nenhum óbito durante esse período. Verificaram-se três complicações durante o procedimento, e em dois pacientes ocorreu migração da prótese, necessitando de cirurgia aberta para a correção. Em um indivíduo houve sangramento importante por dissecação do conduto durante o implante, exigindo cirurgia de emergência para correção do sangramento. Complicações relacionadas ao dispositivo aconteceram em

14 pacientes, sendo sete relacionadas à estenose da prótese e outras sete apresentaram fratura do “stent” durante o seguimento.

LURZ *et al.* (2008) publicaram os dados dessa mesma série descrita anteriormente, expandida para 155 casos. O tempo de seguimento variou de um a 83.7 meses (média de 28.4 meses), a idade de 7 a 71 anos (média de 21.2 anos), sendo 42% de mulheres. Em relação à doença de base, 61% eram portadores de tetralogia de Fallot e 92% dos pacientes haviam recebido implante de conduto valvulado como procedimento corretivo inicial.

Os implantes foram realizados via veia femoral em 148 pacientes e nos sete restantes o dispositivo foi liberado através de cateterização de veia jugular interna direita. O gradiente na VSVD apresentou queda significativa (37 ± 20 para 17 ± 10 mmHg, $P < 0.001$) e nenhum paciente teve regurgitação pulmonar maior que leve, demonstrada pelo aumento da pressão diastólica da artéria pulmonar (10 ± 4 para 14 ± 9 mmHg, $P < 0.001$).

Houve sete casos de complicações graves, três casos de rotura do conduto (homoenxerto), dois casos de migração da prótese, um caso de compressão da artéria coronária esquerda e um caso de oclusão da origem do ramo direito da artéria pulmonar. Nenhuma complicação fatal ocorreu, sendo a sobrevida livre de reoperação de $93 \pm 2\%$, $86 \pm 3\%$, $84 \pm 4\%$, e $70 \pm 13\%$ em 10, 30, 50, e 70 meses, respectivamente.

Estudo prospectivo multicêntrico foi publicado por ZAHN *et al.* (2009), com os resultados iniciais da utilização da prótese Melody[®]

(Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota) nos Estados Unidos. Foram selecionados 34 pacientes portadores de disfunção do conduto entre VD e TP, dos quais 30 receberam o implante, sendo 23 portadores de regurgitação pulmonar, seis com estenose do conduto entre VD-TP e cinco com estenose do conduto associada à regurgitação.

Dois foram excluídos por risco de compressão da artéria coronária, um por necessidade de dilatação concomitante da artéria pulmonar e um paciente por não apresentar estenose crítica ao estudo hemodinâmico. Três pacientes apresentaram eventos adversos, um com rotura do conduto necessitando de cirurgia de emergência, um com taquicardia tratada com cardioversão e um com perfuração de ramo distal da artéria pulmonar.

O sucesso no implante foi caracterizado em 93% dos pacientes (28 de 30). A avaliação ecocardiográfica antes da alta hospitalar demonstrou ausência ou refluxo pulmonar mínimo em 86% dos pacientes e refluxo leve nos restantes. Após seis meses de seguimento, 93% dos pacientes apresentavam refluxo mínimo ou ausência de refluxo e nenhum com refluxo maior que leve. Em relação aos gradientes, houve queda de 28.8 ± 10 mmHg pré-implante para 22.4 ± 8.1 mmHg seis meses após ($p < 0.001$).

Uma ressonância nuclear magnética foi realizada em 86% dos pacientes antes e após seis meses do implante, evidenciando queda da fração de regurgitação de $27.6 \pm 13.3\%$ (4.3–61.0) para $3.3 \pm 3.6\%$ (0.0 - 11.6), com $p < 0.001$ e queda do volume diastólico final de VD de 144.7 ± 54.8 ml/m² (72.5–290.8) para 117.3 ± 48.3 ml/m² (54.3–256.1).

Em relação ao consumo de O₂, não houve diferença estatística nos testes pré e pós-implante. Ocorreu fratura em oito das 29 próteses implantadas (28%), uma aos três meses e as outras aos seis meses de

seguimento. Três desses pacientes foram submetidos ao implante de uma segunda prótese para corrigir estenose progressiva do conduto.

A respeito da segurança, 100% dos pacientes foram considerados livres de morte relacionada ao procedimento ou problemas com o dispositivo, e 91%, livres de eventos adversos relacionados ao procedimento ou dispositivo.

McELHINNEY *et al.* (2010) publicaram resultados desse estudo multicêntrico expandido para cinco centros, onde foram incluídos 136 pacientes com idade entre 7 e 53 anos. Destes, 124 receberam implante e os 12 restantes foram excluídos por risco de compressão da artéria coronária (n=6) ou outro critério de exclusão.

Em relação à indicação do implante, 70 pacientes (52%) apresentavam regurgitação pulmonar, 36 (26%) estenose pulmonar, e estenose mais regurgitação em 30 deles (22%). Os implantes foram realizados via veia femoral em 120 pacientes, através da veia jugular interna direita em três e via veia subclávia esquerda em um. Seis pacientes (8%) tiveram eventos adversos graves, sendo que um paciente morreu devido à hemorragia intracraniana após disseção da artéria coronária esquerda e necessidade de suporte circulatório mecânico. Em mais de 90% dos pacientes, a ausência de regurgitação ou regurgitação pulmonar mínima foi evidenciada pela avaliação ecocardiográfica durante o seguimento.

O gradiente médio na VSVD apresentou decréscimo de 28 mmHg (8 a 63 mm Hg) para 19 mmHg (6 a 48 mm Hg; $p < 0.001$). Houve 25 diagnósticos de fratura do “stent”, sendo que em um caso esse evento

comprometeu agudamente o funcionamento da válvula e em outros seis pacientes houve deterioração progressiva. A sobrevida livre de disfunção da prótese em dois anos foi de $85.6 \pm 4.7\%$.

Os autores concluem que essa tecnologia pode ser utilizada com segurança e reprodutibilidade por equipes adequadamente treinadas. E ressaltam a importância da seleção dos pacientes como ponto fundamental para um desfecho favorável.

ZHOU *et al.* (2003) conduziram um estudo experimental em suínos, quando seis animais receberam implante de uma prótese valvulada em posição pulmonar. A prótese consistia em um segmento valvado de veia jugular bovina (22 mm) preservada em glutaraldeído e montada dentro de uma armação autoexpansível de nitinol constituída de dois anéis em “Z”.

Os implantes foram realizados por intermédio de esternotomia mediana, através do VD, sem o uso de circulação extracorpórea. O diâmetro interno da prótese expandida era de 24 mm. O gradiente de pressão através da prótese foi de 6.33 ± 2.8 mmHg (4.5 – 9.6 mmHg) mensurado pelo ecocardiograma Doppler. Não houve regurgitação valvar ou paravalvar em nenhum animal. Todos os animais foram eletivamente sacrificados ao final do estudo e realizada a inspeção macroscópica das próteses, que evidenciaram bom posicionamento, bem como ausência de trombos.

BOUDJEMLINE *et al.* (2004) publicaram sua experiência utilizando uma prótese autoexpansível de nitinol, em formato de conduto (com porções proximal e distal de 30 mm e porção central com 18 mm de diâmetro), recoberta por uma fina membrana de PTFE, para implante na

VSVD. Dez ovelhas foram utilizadas (peso 60 a 70 kg), e em sete delas este dispositivo foi implantado contendo um seguimento valvado de veia jugular bovina preparado e fixado em glutaraldeído.

Os três animais restantes receberam o implante do dispositivo não contendo a válvula, sendo então submetidos posteriormente (intervalo de seis a 10 semanas) ao implante de uma prótese valvulada (Melody[®]; Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota) com diâmetro compatível ao da prótese já implantada. O diâmetro médio do tronco pulmonar nesses animais era de 26 mm.

Os implantes foram realizados através da cateterização da veia jugular interna direita. Dos sete animais que receberiam o dispositivo contendo a válvula de veia jugular bovina, o dispositivo foi implantado com sucesso em seis animais. A média do gradiente sistólico transvalvar após implante foi de 11 mmHg (8 a 16 mmHg). Em um animal houve dificuldade técnica de transpor a valva tricúspide. O mesmo ocorreu em um dos três animais que receberiam a prótese valvulada em um segundo estágio. A média do gradiente sistólico nesse grupo foi de 9 mmHg (5 a 15 mmHg). A avaliação angiográfica evidenciou que os implantes ocorreram no local desejado, não havendo vazamento paraprotético em nenhum dos animais.

Essa mesma prótese (Melody[®]; Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota) foi utilizada por BOUDJEMLINE *et al.* (2005) em associação com bandagem pulmonar (procedimento híbrido) em oito ovelhas (peso 60 a 70 kg), para simular o tratamento da DVSVD com mais de 22 mm de diâmetro (limite para o implante desta prótese). Para tanto, os autores

Literatura

propuseram a bandagem pulmonar cirúrgica utilizando-se dois anéis de nitinol com diâmetro de 18 mm, que foram implantados no tronco da artéria pulmonar para diminuir o diâmetro desta e possibilitar o implante da prótese valvulada. Foi possível diminuir de $30 \pm 1,6$ mm para $17,6 \pm 0,5$ mm o diâmetro do tronco da artéria pulmonar, o que possibilitou o implante da prótese valvulada em todos os animais.

Todas as próteses foram implantadas na posição desejada (entre os anéis da bandagem) e não houve migração da prótese em nenhum animal. Em quatro animais o implante se realizou via percutânea através de cateterização da veia jugular interna direita, e nos quatro restantes o implante se deu diretamente pela via de saída do VD pela parede do ventrículo. Em relação às medidas hemodinâmicas, houve aumento significativo da pressão sistólica do VD de 25 ± 3 mmHg para 36 ± 6 mmHg ($P = .003$) após a bandagem.

MOLLET *et al.* (2007), no intuito de desenvolver um dispositivo para abranger os casos onde há dilatação da VSVD, propuseram o implante de uma prótese redutora previamente ao de uma prótese valvulada. O dispositivo redutor consistia em uma armação de nitinol autoexpansível com diâmetro de 35 mm nas extremidades e de 15 mm na região central, recoberta internamente por uma membrana (espessura de 0,1 mm) de PTFE, que fora suturada à armação de nitinol.

As próteses valvuladas utilizadas foram confeccionadas com seguimento de veia jugular bovina suturada internamente em um “stent” vascular (Melody[®]; Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota) com o

diâmetro máximo de 22 mm. Para os implantes, 18 ovelhas (peso 55 a 80 kg) foram divididas em três grupos, de acordo com o tempo de seguimento antes da remoção das próteses. No Grupo 1 (n = 6), os animais foram sacrificados logo após os implantes; no Grupo 2 (n = 3) e no Grupo 3 (n = 9), os animais foram mantidos vivos por um e dois meses respectivamente. Os implantes do dispositivo redutor foram seguidos imediatamente pelo implante da prótese valvulada.

Os implantes foram realizados por técnica percutânea, através da cateterização da veia jugular interna direita, sendo o redutor liberado sobre a valva pulmonar nativa pelo mesmo dispositivo que na sequência realizou o implante da prótese valvulada na porção central do redutor. O diâmetro médio do TP no Grupo 1 era de 28 mm (26 – 30 mm), e após o implante do dispositivo redutor o diâmetro médio de sua porção central era de 13.4 mm (12 – 15 mm), enquanto na parte externa era de 32.6 mm (30 – 34 mm). Neste grupo houve migração de um dispositivo.

Todas as próteses valvuladas puderam ser implantadas, dilatando assim a porção interna do redutor para um diâmetro médio de 21.5 mm (21 – 22 mm). Nos Grupos 2 e 3, o diâmetro médio do TP era de 27.4 mm (25 – 30 mm). Todos os redutores foram implantados sobre a valva pulmonar nativa. O diâmetro da parte externa do redutor era de 30.8 mm (27 – 34 mm), sendo a interna de 11.2 mm (10 – 12 mm). Após liberação da prótese valvulada, o diâmetro interno aumentou para 21.8 mm (21 – 22 mm).

Um animal morreu durante o segundo implante decorrente de arritmia. Medidas hemodinâmicas mostraram o gradiente sistólico médio transvalvar de 11.1 mmHg (5-24-mmHg). A relação entre pressão de VD e

aórtica ficou abaixo de 35% em todos os animais. A avaliação angiográfica não evidenciou vazamento entre o dispositivo e a artéria pulmonar.

ATTMANN *et al.* (2005) publicaram seu trabalho inicial com o implante de uma prótese autoexpansível constituída de nitinol (28 mm comprimento e 22 ou 24 mm de diâmetro, quando expandidos), onde um seguimento de veia jugular bovina (22 mm diâmetro), preservada em glutaraldeído, foi suturado em seu interior. Nesse estudo foram utilizadas seis ovelhas (peso 22 a 29 kg), que receberam implante do dispositivo via percutânea através de cateterização da veia femoral direita. Após os implantes, os animais foram submetidos a um exame de tomografia computadorizada antes do sacrifício e explante das próteses.

Um animal morreu antes do implante devido à perfuração do átrio direito pelo fio-guia. Os outros cinco animais receberam o implante sobre a valva pulmonar nativa como programado, sendo que ao estudo tomográfico foi evidenciada a migração distal da prótese em um animal. Ao estudo angiográfico nenhuma prótese mostrava-se incompetente, com medidas de pressão evidenciando gradiente transvalvar de 8.2 ± 3.9 mmHg em média.

ATTMANN *et al.* (2006) publicaram sua experiência com o implante dessa mesma prótese descrita no parágrafo anterior, agora com seguimento de três meses. Foram realizados implantes em nove ovelhas (peso 25 a 32 kg) e os animais seguidos por 90 dias antes da remoção das próteses. Efetuou-se técnica percutânea com cateterização da veia femoral direita

para os implantes e utilização de introdutor 24Fr, por onde o sistema de liberação da prótese (22Fr) era avançado até o tronco da artéria pulmonar e a prótese liberada sobre a valva pulmonar nativa.

Seis das nove ovelhas sobreviveram durante os três meses de seguimento. Dois animais morreram logo após o implante devido à laceração da veia ilíaca comum ou veia cava inferior pelo sistema de liberação da prótese. Um animal morreu com dois meses e meio de seguimento por causa da obstrução pulmonar causada por endocardite.

A avaliação angiográfica após três meses revelou competência das próteses. O gradiente pico a pico, através da prótese, foi de 5.1 ± 4 mmHg imediatamente depois do implante, e de 3.6 ± 1.6 mmHg após três meses de implante. A avaliação pós-morte revelou que cinco das seis próteses estavam bem posicionadas, e uma prótese havia migrado para o tronco pulmonar distal.

BERDAT *et al.* (2006) publicaram experiência inicial com a utilização de uma prótese constituída de valva pulmonar porcina montada dentro de uma armação metálica autoexpansível, recoberta de pericárdio bovino e tratada com agente anticalcificante (Shelhigh Injectable Stented Pulmonic Valve NR4000-PA MIS; Shelhigh Inc, Union, NJ).

Quatro pacientes com idade entre 11 e 40 anos foram submetidos ao implante, sendo três portadores de tetralogia de Fallot corrigida, e um de estenose pulmonar grave. Todos os pacientes eram sintomáticos e apresentavam regurgitação pulmonar grave, além de dilatação do VD e intolerância a esforços.

Os implantes foram realizados através de esternotomia mediana, com inserção de um trocater por uma pequena incisão na via de saída do ventrículo direito e liberação da prótese com controle radiológico. Após o implante foram realizadas suturas para fixação da prótese ao tronco da artéria pulmonar. Todas as próteses foram implantadas com sucesso e não foram relatadas complicações imediatas.

Um paciente necessitou de reoperação após dois meses do implante devido à migração da prótese, o que ocasionou obstrução do TP e regurgitação pulmonar. No seguimento tardio com 4, 9, 12 e 18 meses, três dos quatro pacientes apresentavam ao ecocardiograma boa função da prótese, com baixos gradientes transvalvares em todos, e regurgitação paravalvar em um.

SCHREIBER *et al.* (2007) publicaram sua experiência com a mesma prótese descrita no parágrafo anterior (Shelhigh Injectable Stented Pulmonic Valve NR4000-PA MIS; Shelhigh Inc, Union, NJ) em um total de seis pacientes. Todos os pacientes haviam sido submetidos à correção cirúrgica de tetralogia de Fallot com ventriculoseptoplastia mais comissurotomia valvar pulmonar e ampliação infundibular. A idade dos pacientes variava de 10 a 27 anos e todos foram submetidos à RNM previamente ao implante.

Os implantes foram realizados por esternotomia mediana com inserção da prótese através da VSVD a 2,5 cm abaixo do plano valvar; o local do implante foi confirmado com a utilização de ecocardiograma transesofágico e epicárdico. Após liberação, a prótese era fixada na parede

do TP por suturas em sua porção proximal e distal. Todos os pacientes receberam anticoagulante oral por três meses, no intuito de atingir um INR (*international normalized ratio*) de 2,0 – 3,0. Todos os implantes foram realizados com sucesso, não ocorrendo complicações imediatas.

Em um paciente, a cirurgia para implante de homoenxerto foi realizada dois dias depois do implante devido a vazamento paravalvar importante. Dois pacientes tiveram sangramento acima do esperado no pós-operatório e dois apresentaram bradiarritmia com necessidade de marca-passo epicárdico até o primeiro pós-operatório. Nos seguimentos de seis e 12 meses, nenhum paciente apresentou regurgitação pulmonar maior que leve, sendo que houve queda do volume diastólico final do VD indexado para a superfície corpórea.

MARIANESCHI *et al.* (2008) publicaram experiência envolvendo três centros com o uso da prótese discutida nos dois parágrafos anteriores. Um total de 12 pacientes receberam o implante do dispositivo através de esternotomia mediana sem a necessidade de circulação extracorpórea. A idade dos pacientes variava de 5,8 a 53,5 anos, sendo nove em pós-operatório de ampliação da via de saída do ventrículo direito, dois após valvoplastia pulmonar cirúrgica e um após valvoplastia pulmonar por balão. Todos os pacientes apresentavam refluxo pulmonar importante, dilatação progressiva do ventrículo direito e eram sintomáticos.

A avaliação hemodinâmica demonstrou ausência de regurgitação em 10 dos 12 pacientes, e dois casos com regurgitação paravalvar leve. O gradiente sistólico transvalvar variou de 10 a 20mmHg (média

14,5mmHg). Em três pacientes foram realizados procedimentos complementares com uso de circulação extracorpórea. Não houve nenhuma complicação grave, com todos os pacientes assintomáticos no seguimento médio de seis meses.

VON WATTENWYL *et al.* (2011), utilizou uma versão mais recente da prótese descrita nos dois parágrafos anteriores (No-React[®] Injectable Pulmonic Valve; Biointegral[®] Surgical Inc.) em sete pacientes que apresentavam insuficiência pulmonar grave após correção de tetralogia de Fallot (n=3) e estenose pulmonar grave (n=4). As próteses foram implantadas em cinco homens e duas mulheres, com idade variando de 2 a 24 anos e peso corpóreo de 8 a 54 kg. Os implantes foram realizados sob anestesia geral diretamente na VSVD (via esternotomia mediana) em cinco pacientes, utilizando-se o apex do VD (via subxifoide) em um deles, e através do tronco pulmonar (via toracotomia) em um paciente. Em cinco pacientes o implante foi realizado com o uso de CEC, em três devido à necessidade de correção de outras mal formações e em dois pelo baixo peso corporal (< 30 kg). Todos os implantes foram efetivados com sucesso e não houve complicações pós-operatórias. O tempo de permanência em UTI variou de 12 a 85 horas e o tempo de internação hospitalar de quatro a 20 dias.

No seguimento de seis meses, a avaliação ecocardiográfica mostrou queda do diâmetro do VD de 33 mm (17-59) para 23 mm (12-40) ($p < 0.01$) e queda da pressão de VD de 28 mmHg (25-80) para 26 mmHg (20-45), porém sem significância estatística. Não foi observado nenhum caso de

insuficiência pulmonar ou migração da prótese no seguimento em longo prazo (5 a 40 meses).

MENG *et al.* (2009) publicaram estudo experimental referente a seis carneiros (35 a 45 kg) que receberam uma prótese em posição pulmonar. Este dispositivo era constituído por uma armação com três anéis de nitinol em “Z”, com sua porção distal 20% maior comparada à porção tubular central, contendo um seguimento de veia jugular bovina suturada em seu interior.

Os implantes foram realizados via transventricular sem uso de circulação extracorpórea. Todas as próteses apresentavam-se funcionalmente competentes imediatamente após os implantes. Em um animal houve refluxo valvar leve no seguimento em 60 dias. Ao final de dois meses, uma prótese apresentava estenose com gradiente de 24 mmHg. A avaliação macroscópica ao final do estudo evidenciou bom posicionamento do dispositivo e ausência de erosão da artéria pulmonar por ele.

DODGE-KHATAMI *et al.* (2012) publicaram estudo experimental sobre uma prótese valvulada constituída de uma armação autoexpansível de nitinol, onde um seguimento de veia jugular equina descelularizada foi suturado em seu interior. A conformação da armação de nitinol apresentava uma porção mais dilatada para mimetizar a conformação natural. As próteses foram produzidas em dois tamanhos, de 22 e 25 mm de diâmetro

Literatura

em sua menor porção e de 25 a 27,5 mm de diâmetro em sua porção dilatada, tendo o dispositivo de liberação 25Fr de diâmetro.

Foram realizados implantes em sete ovelhas (peso 34 a 56 kg), diretamente no VD, com técnica de cateter sobre guia, através de minitoracotomia direita sem uso de CEC. Todas as próteses foram implantadas sobre a valva pulmonar nativa e um animal morreu por fibrilação ventricular logo após a liberação da prótese. A avaliação com ecocardiografia transesofágica demonstrou posicionamento adequado da prótese, refluxo valvar leve em um animal e gradientes na VSVD de 3 -16 mmHg no seguimento de seis meses.

4 MÉTODO

Este protocolo foi conduzido de acordo com os procedimentos operacionais-padrão do Centro de Experimentação e Treinamento em Cirurgia (CETEC) do Hospital Israelita Albert Einstein.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Experimentação e Treinamento em Cirurgia (CETEC) do Hospital Israelita Albert Einstein (protocolo 219-06/2007) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP protocolo: 1676/11 (Anexo 1).

Todos os animais foram tratados conforme os princípios éticos internacionais do “*National Research Council – Institute of Laboratory Animal Resources*” e daqueles elaborados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), junto ao Comitê de Ética no Uso de Animais local (CEUA/Einstein).

Os implantes foram realizados no período entre maio de 2007 e janeiro de 2008, conforme descrito nos itens seguintes.

O projeto teve patrocínio da FAPESP para custeio dos animais (FAPESP/04462-0), e as próteses foram doadas pela empresa Braille Biomédica LTDA (São José do Rio Preto, SP).

4.1 Escolha da espécie utilizada – suíno

Justificativa: O suíno da raça *Large White* foi escolhido pelas seguintes características:

- 1- O tamanho do animal permite o implante da prótese a ser testada.
- 2- As dimensões do coração desse animal são semelhantes às do coração humano, permitindo o implante de prótese de tamanho compatível com aqueles utilizados em cenário clínico.
- 3- Facilidade de obtenção desses animais e seu custo relativamente baixo em comparação com outras espécies.

4.2 Descrição dos animais

- 1- Doze animais pesando entre 25 e 32 kg, sendo todos machos castrados.
- 2- Todos os animais com idades entre 2,5 e 3,5 meses.
- 3- Os animais foram considerados livres de doenças e receberam certificado fornecido pelo médico veterinário do CETEC, sendo sua origem documentada.

4.3 Desenvolvimento da prótese

Os modelos de endopróteses valvuladas foram produzidos em parceria com a iniciativa privada, pela empresa Braile Biomédica, organização com larga experiência na produção comercial de biopróteses valvares e endopróteses.

Sua elaboração baseia-se na união de duas tecnologias já conhecidas:

- 1- Biopróteses confeccionadas com pericárdio bovino, utilizadas rotineiramente na prática clínica para correção cirúrgica como substitutos valvares.
- 2- Endopróteses, que são dispositivos constituídos de armação autoexpansível de nitinol, muitas vezes recobertas por tecido inorgânico e utilizadas para o tratamento das afecções da aorta torácica e abdominal.

A prótese consiste em três anéis metálicos, revestidos de poliéster em sua porção central, onde três cúspides de pericárdio bovino foram montadas para formar uma válvula.

4.3.1 Estrutura metálica

A estrutura metálica da prótese apresenta conformação em “Z” de Gianturco, construído com uma liga de níquel (55,8%) e titânio (44,2%), sendo o nitinol autoexpansível. Apresentando duas importantes características: superelasticidade (mas de 20 vezes metal comum) e uma grande memória de forma. O nitinol utilizado possui 0,5 mm de espessura e cada anel é composto por seis vértices.

4.3.2 Válvula de pericárdio bovino

Os folhetos da válvula foram confeccionados com pericárdio bovino tratado com glutaraldeído e conservados em formaldeído a 4% como descrito por BRAILE (1990), sendo o mesmo processo utilizado para produção de biopróteses comercializadas atualmente (BRAILE *et al.*, 2003). A espessura do pericárdio utilizado na confecção dos folhetos é de $0,3 \pm 0,1$ mm, sendo utilizados três folhetos para formação da válvula (Figura 1). As próteses foram produzidas em quatro tamanhos, com 20, 22, 24 e 26 milímetros (mm) de diâmetro externo, quando expandidas, sendo o diâmetro interno um milímetro menor que o externo.

4.3.3 Testes em replicadores de fluxo

Os dispositivos foram testados em replicadores de fluxo do Centro de Engenharia Biomédica (CEB) associado à Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), apresentando bom desempenho hemodinâmico, com baixos gradientes em situações fisiológicas (CHEADE & COSTA, 2008). Os resultados dos testes com replicadores de fluxo em uma prótese com 22 mm de diâmetro estão disponíveis no capítulo Apêndice.

Após o aperfeiçoamento de alguns modelos iniciais, o modelo selecionado e utilizado para a realização deste projeto está ilustrado na Figura 1.

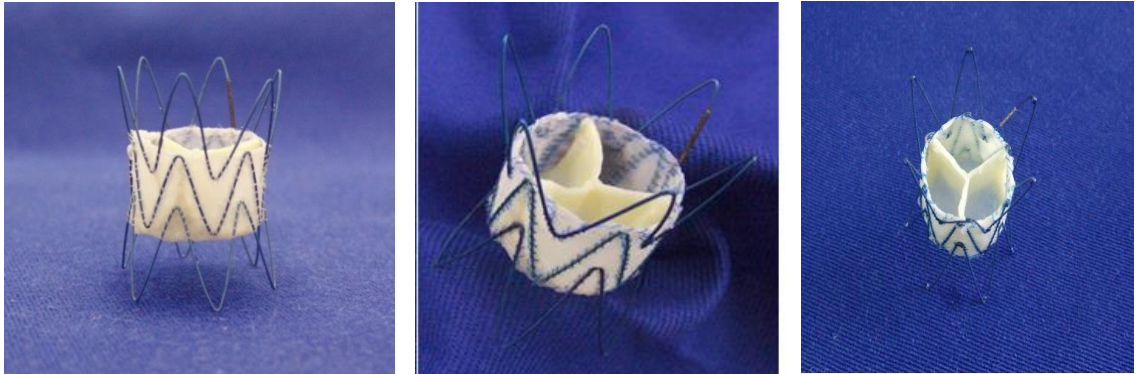


Figura 1. Prótese valvulada (diâmetro 22 mm) de pericárdio bovino revestida de poliéster

4.3.4 Dispositivo de liberação

Para o implante foi desenvolvido um introdutor constituído de um trilho no qual a prótese é inserida e recoberta por uma bainha retrátil, semelhante aos dispositivos utilizados para implante de endopróteses de aorta, o qual permite a liberação gradual e controlada da prótese conforme a bainha é recuada. O calibre do introdutor é de 22 French (Fr) ou 7,3 mm de diâmetro (Figuras 2 e 3).

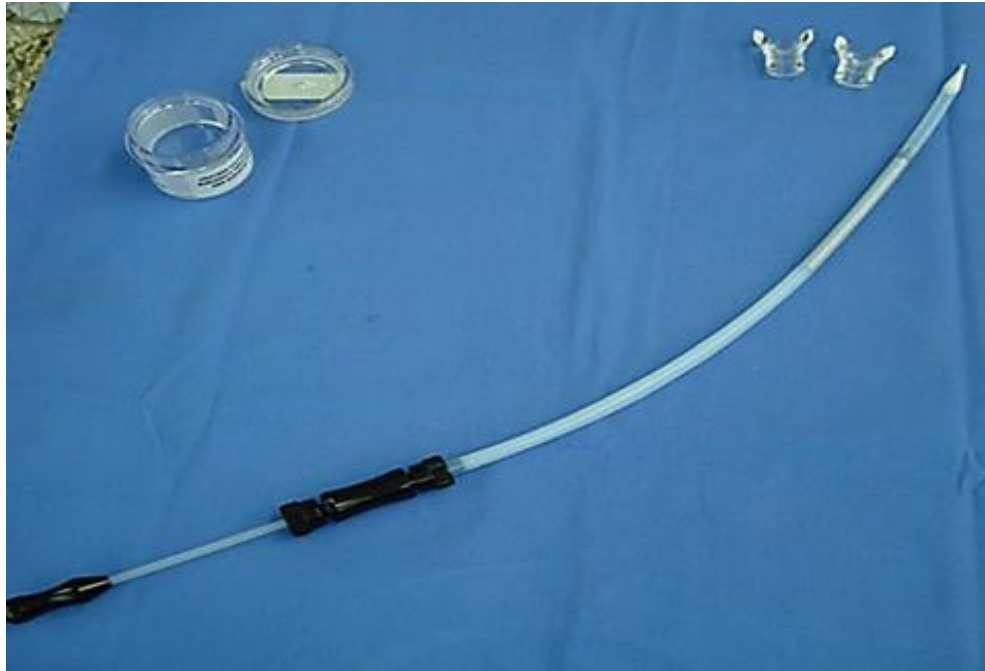


Figura 2. Dispositivo (Introdutor) utilizado para o implante da prótese

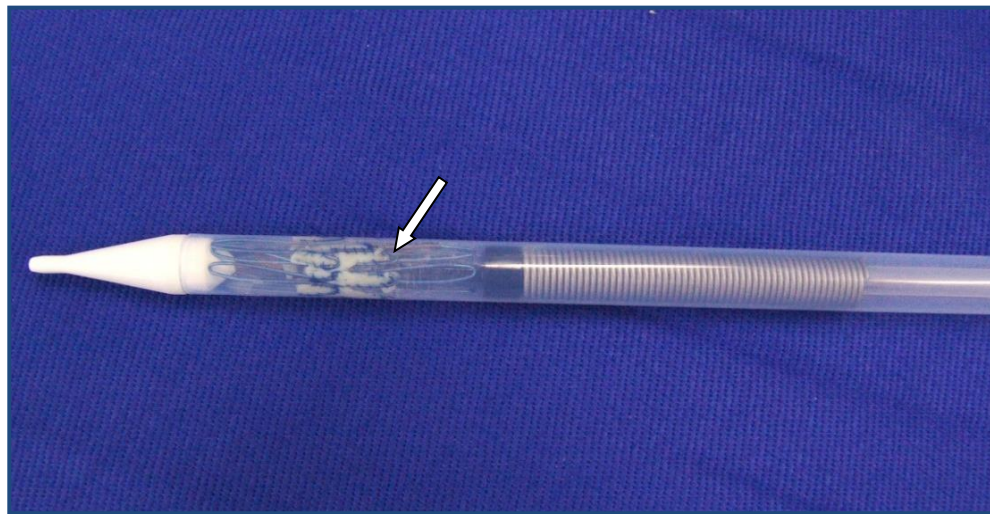


Figura 3. Dispositivo (Introdutor) utilizado para o implante, com a prótese comprimida em seu interior (seta)

4.4 Local de realização dos implantes

O protocolo experimental foi conduzido no Centro de Experimentação e Treinamento em Cirurgia (CETEC) do Hospital Israelita Albert Einstein (Figura 4). Trata-se de um centro de pesquisa em cirurgia experimental que possui todos os recursos necessários para a realização do projeto, como equipe de veterinários, aparelhos de anestesia, aparelhos de ecocardiograma e radioscopia, arco em “C”, além de toda a infraestrutura para a acomodação e seguimento dos animais após o implante.



Figura 4. Sala cirúrgica utilizada para os implantes (CETEC)

4.5 Protocolo de implante

4.5.1 Preparo dos animais

Todos os animais foram avaliados por um veterinário do CETEC e nenhum apresentava sinais de infecção ou anormalidade congênita que justificasse a sua rejeição.

Após o exame clínico, os animais foram identificados com um brinco contendo as informações do animal que foi afixado na orelha esquerda, sendo confeccionado um prontuário individual contendo os cuidados recebidos durante a sua permanência no estudo. O histórico de cada animal foi arquivado em um prontuário no próprio CETEC.

Os animais permaneceram sob cuidados veterinários diários e foram mantidos em instalações adequadas, onde recebiam alimentação e água de acordo com seu peso e idade.

4.5.2 Anestesia dos animais

Todos os animais foram submetidos a jejum de sólidos por 12 horas e hídrico por 6 horas previamente ao procedimento.

Os animais receberam medicação pré-anestésica antes de serem levados do biotério ao centro cirúrgico, que consistiu em cloridrato de

Método

cetamina (Ketalar®) na dose de 15 mg/kg via intramuscular profunda e maleato de Midazolam (Dormonid®) na dose de 0,2 mg/kg via intramuscular profunda. Após iniciado o efeito das medicações pré-anestésicas, era realizado banho com ducha para limpeza do animal antes de ser encaminhado ao centro cirúrgico. No centro cirúrgico o animal era posicionado e contido na mesa cirúrgica, sendo realizadas: venóclise em veia superficial da orelha, monitorização com eletrocardiograma contínuo de cinco derivações, oximetria de pulso e pressão arterial invasiva por punção da artéria inguinal direita. A técnica anestésica utilizada foi venosa, associada à inalatória com intubação orotraqueal e ventilação mecânica assistido-controlada.

As medicações utilizadas para anestesia foram: Etomidato (Hypnomidate®), na dose de 1 mg/kg; cloridrato de fentanila (Fentanil®), na dose de 2,5 mcg/kg; brometo de pancurônio (Pavulon®), na dose de 0,4 mg/kg/h, e Isoflurane® a 1,5% inalatório, associado à ventilação mecânica.

A assepsia da pele foi realizada com antisséptico à base de iodo, solução degermante (Povidine Degermante®) e solução alcoólica (Povidine Tintura®). Na sequência, foram utilizados campos cirúrgicos estéreis para cobrir os animais, permanecendo apenas a região torácica anterior exposta para a realização do procedimento.

4.6 Avaliação ecocardiográfica e escolha das próteses

Para realizar as medidas ecocardiográficas foi utilizado aparelho de ultrassom modelo Philips EnVisor[®] (Philips Electronics N.V., Netherlands), com transdutor de 3,5 mega-hertz (MHz). Todas as avaliações ecocardiográficas foram executadas por dois examinadores que trabalhavam em conjunto.

As medidas ecocardiográficas foram realizadas antes e logo após o implante. As mensurações feitas antes do implante tinham por objetivo a obtenção do diâmetro do anel da válvula pulmonar para escolha da prótese adequada a cada animal, e a medida do gradiente, através da válvula pulmonar para as comparações futuras.

A escolha do diâmetro adequado para o implante em cada animal foi realizada da seguinte maneira: ao diâmetro do anel valvar pulmonar, medido através de ecocardiografia com corte de eixo curto ao nível do anel valvar aórtico (Figura 5), foi acrescido 20% a esse valor. O resultado em milímetros corresponderia, aproximadamente, ao que deveria ser utilizado em cada animal, no intuito de conferir suficiente força radial para que a prótese permanecesse firme na posição após liberada. Quando esse valor não era exato procurou-se, na medida do possível, escolher a prótese com diâmetro mais próximo ao ideal.

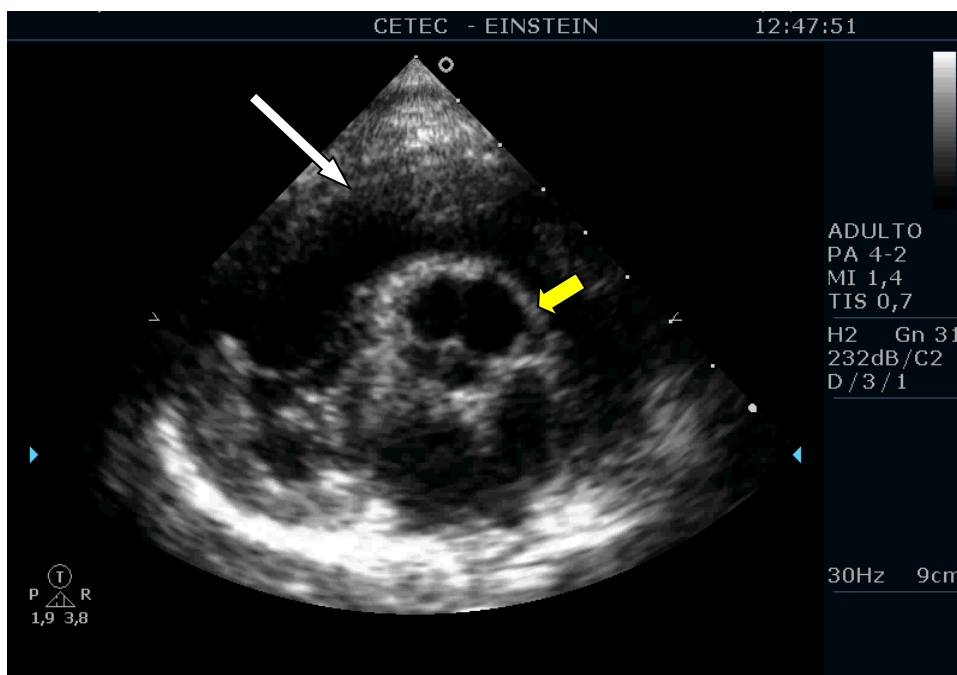


Figura 5. Imagem ecocardiográfica de eixo curto ao nível do anel valvar aórtico (seta amarela), podendo visualizar a Via de saída do ventrículo direito (seta branca)

As medidas ecocardiográficas foram repetidas com uma, quatro, oito e até doze semanas de seguimento.

Para a quantificação de refluxo foi utilizado critério quantitativo em cruces, com refluxo mínimo caracterizado por uma cruz, leve por duas cruces, moderado por três cruces e refluxo grave por quatro cruces.

As medidas dos gradientes foram realizadas com avaliação ecocardiográfica pelo método Doppler em cores.

4.7 Implante das próteses

Para a realização do implante no presente estudo foi optado pelo acesso diretamente através do ventrículo direito (transventricular) devido à relativa facilidade deste acesso em relação ao percutâneo via ilíaco/femoral nesse modelo experimental, tendo em vista o pequeno calibre desses vasos em suínos.

Após anestesia geral e intubação orotraqueal, uma toracotomia mediana longitudinal foi realizada seguida de pericardiotomia e reparo dos bordos do pericárdio com pontos de algodão. Confeccionou-se sutura em bolsa com fio de poliéster verde dois zeros ou polipropileno três zeros na face anterior do ventrículo direito, próximo à via de saída, para inserção da prótese (Figura 6). Nesse momento uma dose de heparina não fracionada de 2ml ou aproximadamente 300UI/Kg era administrada. Na sequência procedeu-se à punção do ventrículo direito (no local da sutura em bolsa) com agulha de grosso calibre e passagem de fio-guia até a artéria pulmonar distal, seguida do introdutor (7 Fr), e após fez-se a inserção de cateter de angiografia diagnóstica formato “pig-tail” sobre fio-guia (Figura 7). Realizou-se a arteriografia pulmonar para localização da válvula pulmonar, com utilização de contraste iodado de baixa osmolaridade, com bomba de infusão e volume de 15-20 ml por injeção, em velocidade de 30 ml/segundo e 600 psi de pressão (Figura 8).

A prótese, previamente escolhida, era então lavada em solução salina (NaCl 0,9%) em abundância para remoção completa do formaldeído, e em seguida montada no dispositivo (introdutor) para posterior liberação.

Método

Através do cateter de angiografia (*pig-tail*) foi avançado um fio-guia rígido *extra-stiff* 0.035” (Amplatzer, Golden Valley, USA), sobre o qual o dispositivo de liberação da prótese (introdutor 22Fr) foi posicionado sobre a valva pulmonar com ajuda de radioscopia (Figura 9). Efetivou-se a liberação da prótese na posição da valva pulmonar com auxílio de radioscopia (Figura 10).

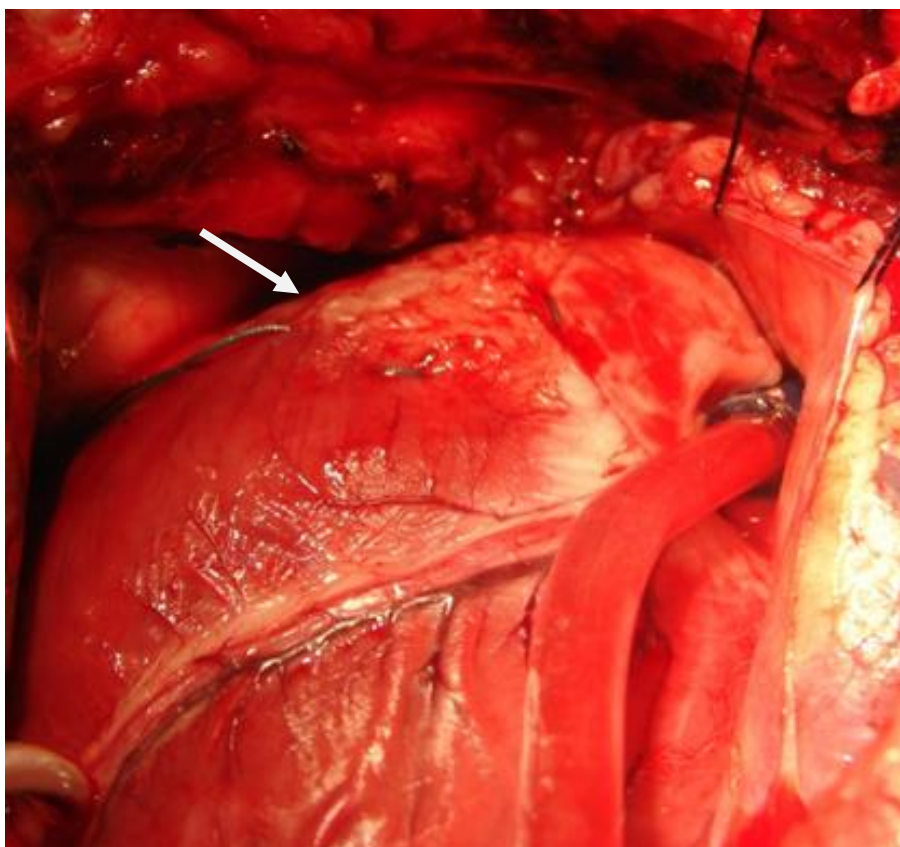


Figura 6. Face anterior do ventrículo direito. Seta: sutura em bolsa

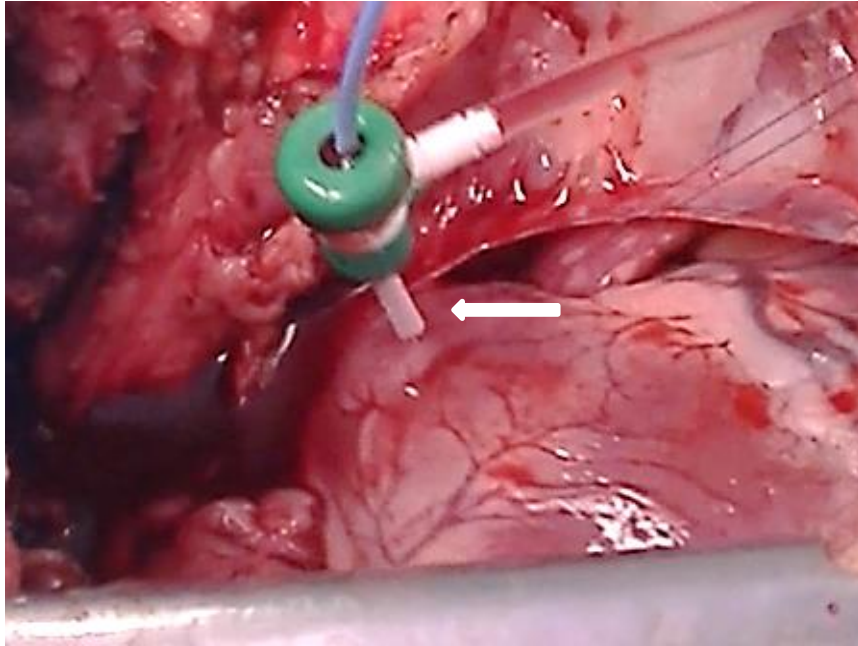


Figura 7. Face anterior do ventrículo direito. Introduutor e cateter de angiografia posicionados (seta)

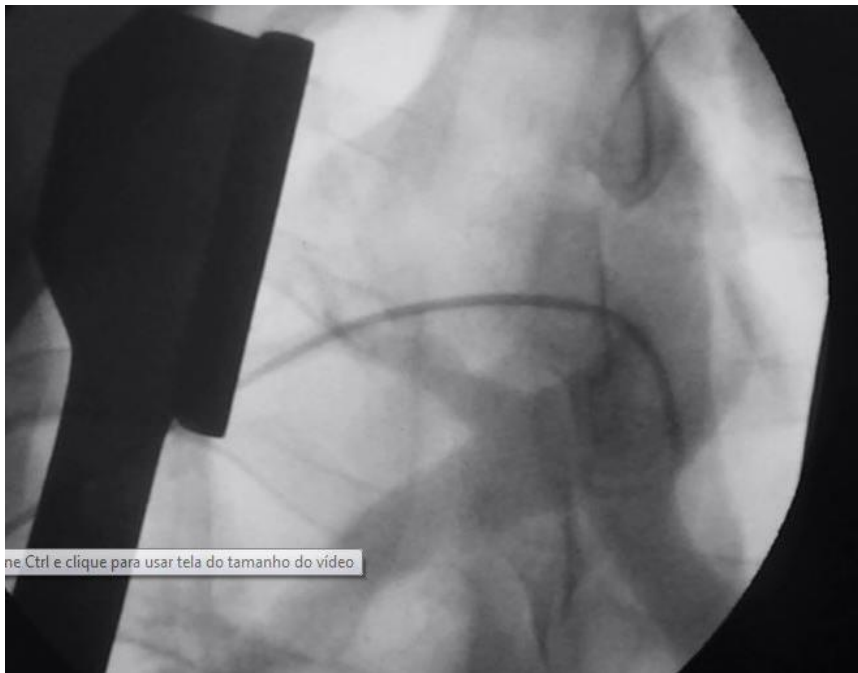


Figura 8. Imagem de arteriografia pulmonar

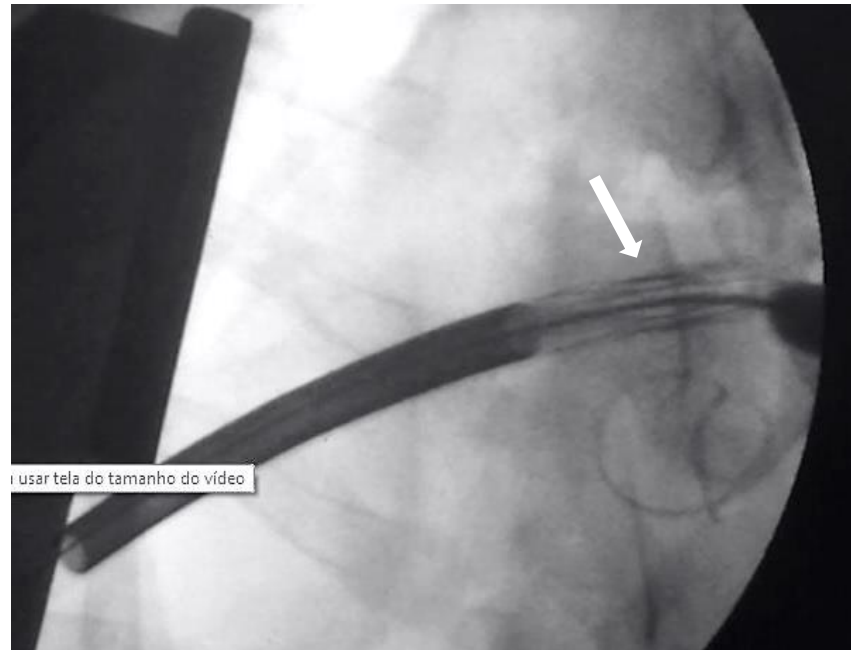


Figura 9. Imagem mostrando o introdutor com a prótese em seu interior antes da liberação (seta)

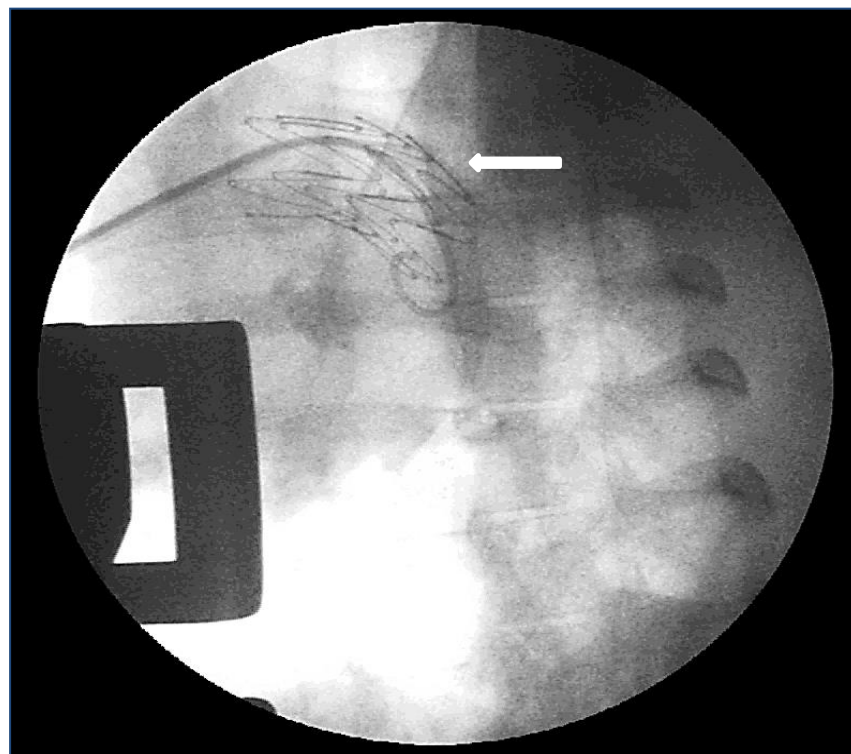


Figura 10. Imagem radioscópica do dispositivo após implante (seta)

Método

Após o implante foi realizada nova arteriografia pulmonar, da mesma forma que a inicial, para avaliar o adequado funcionamento da prótese e diagnosticar a presença de refluxo protético ou paraprotético.

Ao término do implante foram realizadas: revisão da hemostasia, síntese do esterno, subcutâneo e pele, seguidos de limpeza e curativo da ferida operatória e identificação do animal. Depois de cessado o efeito dos agentes anestésicos, os animais foram extubados e encaminhados às baias individuais.

4.8 Cuidados pós-operatórios

Os animais eram observados no período pós-operatório imediato por quatro a seis horas e então encaminhados às suas baias, onde diariamente eram submetidos à avaliação clínica pelo veterinário responsável. Água e alimentação eram fornecidas de acordo com idade e peso de cada animal.

Todos os animais receberam antibioticoterapia profilática com enrofloxacina a 10% (Flotril[®]), 1,0 ml por via subcutânea 30 minutos antes do procedimento e uma vez ao dia, até sete dias após o implante. Como agente analgésico foi utilizado Lisador[®] uma ampola por via subcutânea uma vez ao dia durante os três primeiros dias de pós-operatório.

4.9 Seguimento ecocardiográfico

Foi realizado o seguimento ecocardiográfico com medidas dos gradientes e avaliação da posição, e presença de refluxo nas próteses com intervalos de uma, quatro, oito e doze semanas.

O aparelho utilizado foi o mesmo usado na mensuração do anel valvar pulmonar na ocasião do implante (Phillips EnVisor[®]; Philips Electronics N.V., Netherlands).

Para a realização dessas medidas foi utilizada sedação dos animais com emprego de maleato de midazolam (Dormonid[®]) na dose de 0,2 a 0,5 mg/kg via intramuscular profunda, previamente ao procedimento.

Todas as avaliações foram efetuadas pelo mesmo examinador.

4.10 Eutanásia dos animais e remoção das próteses

Os animais foram divididos em quatro grupos de três cada para programação do explante das próteses, após uma, quatro, oito ou doze semanas de seguimento.

Para a remoção das próteses, os animais foram submetidos à eutanásia, respeitando-se os preceitos éticos da manipulação de animais de experimentação. Após medicação pré-anestésica e anestesia geral com intubação orotraqueal, os animais receberam 300 UI/kg de heparina não

Método

fracionada. Após a realização de estudo ecocardiográfico, uma dose letal de tiopental sódico e cloreto de potássio foi-lhes administrada.

Em seguida à eutanásia, as próteses eram retiradas em bloco com o coração do animal. Posteriormente foram lavadas com solução salina (NaCl 0,9%) e inspecionadas para a existência ou não de trombos. Cinco das 12 próteses foram fixadas em formaldeído a 10% tamponado e submetidas à análise histopatológica.

4.11 Avaliação histopatológica

A análise histopatológica foi realizada em cinco das 12 próteses, sendo analisados dois fragmentos de cada prótese (Figura 11): um fragmento de pericárdio, correspondente ao folheto de pericárdio que constitui a válvula, e um fragmento da artéria pulmonar junto à armação de nitinol. Em relação ao tempo entre implante e explante das próteses, duas próteses foram provenientes de animais com oito semanas de seguimento, e outras três próteses provenientes de animais com uma, quatro e doze semanas, respectivamente.

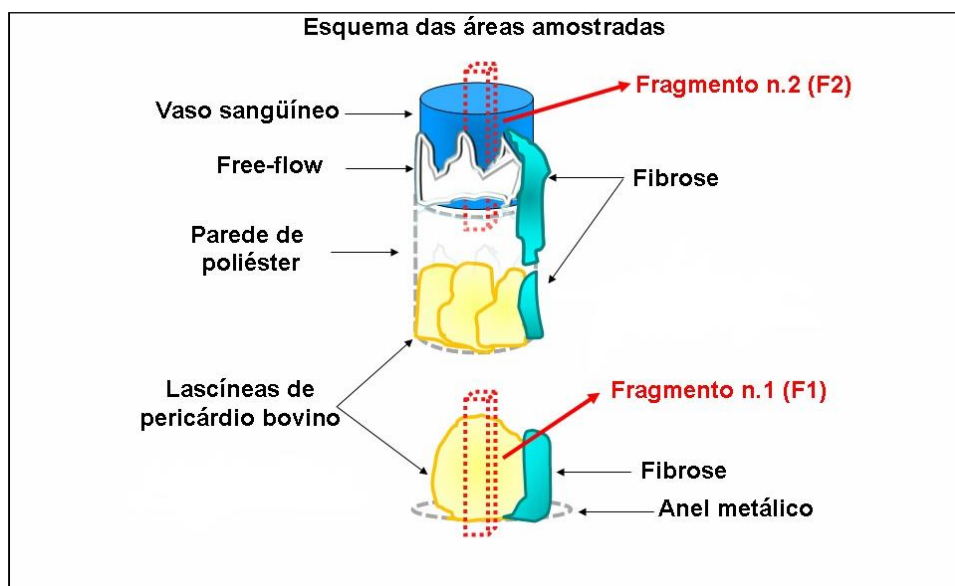


Figura 11. Esquema das Áreas Amostradas

Foram observadas três técnicas de coloração para cada fragmento analisado, sendo elas: **Hematoxilina-eosina (HE)**, que cora núcleos em roxo, citoplasma e estroma em rosa; **Tricrômio de Masson (TM)**, de fundo azul, que cora fibras colágenas em azul, hemácias e fibrina em vermelho e núcleos em roxo; e coloração de **Verhoeff (V)**, que cora fibras elásticas em negro.

4.12 Caracterização do sucesso do implante

O sucesso do implante foi considerado quando a liberação da prótese ocorreu sobre a válvula pulmonar, com exclusão completa de seus folhetos, sendo a existência de refluxo leve considerada como aceitável, não caracterizando falha no procedimento.

5 RESULTADOS

5.1 Desenvolvimento da prótese

Em parceria com a empresa Braile Biomédica foi possível desenvolver uma prótese valvulada para implante na posição pulmonar, sem a necessidade de circulação extracorpórea.

Como já referido anteriormente, as próteses foram confeccionadas utilizando-se três anéis de nitinol em conformação em “Z”, com seis vértices cada anel, sendo sua porção central revestida de poliéster onde três cúspides de pericárdio bovino foram montadas para formar uma válvula. As características da prótese quando expandidas são:

1. Comprimento total: 50 mm.
2. Comprimento da porção central (revestida de poliéster): 20 mm.
3. Diâmetro da porção central (contendo a válvula): de 22 a 26 mm, podendo ser confeccionada com até 33 mm conforme a necessidade.
4. Comprimento das extremidades (não revestidas): 15 mm cada.
5. Diâmetro das extremidades: correspondendo a 30% maior que o diâmetro da porção central.

Em testes com replicadores de fluxo, essa prótese mostrou-se eficiente tanto em relação aos gradientes gerados por ela quanto pela sua competência (Apêndice). Em relação à sua durabilidade, foram realizados

Resultados

testes de fadiga com replicador de pulsos, tendo a prótese atingido mais de 400 milhões de ciclos. Mantendo suas características hemodinâmicas e de resistência.

Foi desenvolvido também um dispositivo introdutor, composto por uma haste de metal flexível que funciona como um trilho sobre o qual desliza uma bainha retrátil, que possibilita a liberação controlada da prótese. Com diâmetro de 22 Fr, sua estrutura permite que este navegue sobre um fio-guia de 0,035” de diâmetro para facilitar o posicionamento e a liberação da prótese.

Em 2009 foi solicitado registro de patente ao Depósito de Pedido Nacional de Patente: PI 090 1411-0 A2 – Classificação: A61F 2/24.

5.2 Medidas ecocardiográficas pré-implante e escolha das próteses

As mensurações ecocardiográficas realizadas antes dos implantes para avaliar o diâmetro do anel pulmonar e o gradiente sistólico transvalvar pulmonar evidenciaram:

- a- Diâmetros anulares variando de 17 a 20 milímetros (mm), com média de 19,1 mm;
- b- Gradiente transvalvar pulmonar variando entre três e seis milímetros de mercúrio (mmHg), com média de 4,1 mmHg.

As medidas do anel pulmonar, os gradientes pré-implante e o tamanho das próteses utilizadas em cada animal estão expostos na Tabela 1.

Tabela 1. Medidas pré-implante do anel pulmonar, gradiente transvalvar e tamanho da prótese utilizada no implante

	Diâmetro do anel pulmonar (mm)	Gradiente pré (mmHg)	Tamanho prótese escolhida (mm)
1	20	5	24
2	20	6	24
3	20	4	24
4	20	4	24
5	19	5	24
6	19	3	24
7	18	3	24
8	17	3	22
9	20	4	24
10	20	5	24
11	20	4	24
12	20	4	24

Como já descrito, ao diâmetro do anel pulmonar foi acrescentado 20% para se obter o tamanho da prótese a ser utilizada, com o intuito de assegurar um bom acoplamento da prótese às paredes da artéria pulmonar. Deste modo, em 11 dos doze animais, as medidas do anel pulmonar se aproximaram de 20 mm, sendo uma prótese de 24 mm utilizada para o implante. Em um animal (n° 8) com diâmetro de anel de 17 mm optou-se por utilizar uma prótese com 22 mm de diâmetro.

5.3 Sucesso do implante

Não houve falhas técnicas durante o implante. Todas as próteses foram implantadas com a intenção de que a válvula pulmonar nativa fosse comprimida contra as paredes da artéria pulmonar. Em todos os animais foi possível o implante da prótese, no entanto, em três animais a prótese foi implantada no tronco da artéria pulmonar, acima do plano valvar.

Onze das 12 próteses implantadas mostraram-se competentes à angiografia e à ecocardiografia logo após o implante. Apenas em um animal (n° 2) houve presença de vazamento paraprotético logo após o implante, sendo esse quantificado como de grau moderado, ou três cruces em uma escala de uma a quatro. As medidas ecocardiográficas do anel da valva pulmonar e os gradientes entre o ventrículo direito e o tronco da artéria pulmonar antes e após o implante das próteses, bem como a posição na qual a prótese foi liberada estão ilustrados na Tabela 2.

Tabela 2. Gradientes VD-TP pré e pós-implante imediato, presença de refluxo e local do implante. (VP: valva pulmonar, TP: tronco pulmonar)

	Diâmetro do anel pulmonar (mm)	Gradiente pré (mmHg)	Gradiente pós (mmHg)	Vazamento paraprotético	Posição do Implante
1	20	5	45	NÃO	VP
2	20	6	25	Moderado	VP
3	20	4	10	NÃO	VP
4	20	4	25	NÃO	TP
5	19	5	28	NÃO	VP
6	19	3	15	NÃO	TP
7	18	3	25	NÃO	VP
8	17	3	17	NÃO	TP
9	20	4	10	NÃO	VP
10	20	5	9	NÃO	VP
11	20	4	8	NÃO	VP
12	20	4	7	NÃO	VP

5.4 Seguimento

Em relação ao tempo de seguimento, quatro animais tiveram a prótese explantada após uma semana (n^{os} 6, 8, 11 e 12), sendo que um deles, pertencente ao grupo de doze semanas de seguimento, foi sacrificado antecipadamente (18 dias de seguimento) por infecção na ferida operatória (n^o 11). Um animal foi sacrificado após quatro semanas (n^o 5), três após oito semanas (n^{os} 2, 3 e 7) e dois após 12 semanas de seguimento (n^{os} 1 e 4).

Resultados

Dois animais foram encontrados mortos nas baias (9 e 10), um com 85 dias e outro com 31 dias de seguimento, e em nenhum desses animais havia formação de trombo na prótese, segundo avaliação macroscópica. Em um dos animais (n° 10) havia refluxo mínimo (+/4+) que fora diagnosticado na última avaliação ecocardiográfica. Outro animal (n° 12) evoluiu com quadro de infecção em ferida operatória, sendo submetido à eutanásia com 11 dias de pós-operatório. Também neste não havia trombo na prótese ou indícios de disfunção.

5.5 Avaliação da competência da prótese

Um refluxo paraprotético ou valvar foi observado no seguimento em cinco dos doze animais, sendo que apenas em um houve refluxo moderado (n° 2), logo após o implante, como já referido. Os outros quatro animais apresentaram refluxo mínimo (+/4+), diagnosticado na primeira semana em três animais (n°s 1, 7 e 9) e na quarta semana em um deles (n° 10).

Nos animais 1 e 2 o refluxo era predominantemente paraprotético, e nos outros três animais (n°s 7, 9 e 10) o refluxo valvar central predominava.

Em um dos animais que apresentou refluxo na primeira semana, houve regressão do refluxo na quarta semana de seguimento (n° 9). Em um dos animais (n° 1) o refluxo foi detectado após a migração da prótese de sua posição inicial para o tronco da artéria pulmonar, ocorrido na primeira semana de seguimento. Nos outros animais o refluxo não foi precedido ou acompanhado de outras alterações.

5.6 Avaliação dos gradientes transvalvares

Os valores dos gradientes pré-implante variavam de 3 a 6 mmHg (média de 4,1 mmHg), os quais se elevaram para 7 a 45 mmHg (média de 18,6 mmHg) logo após o implante (Tabela 2). As medidas ecocardiográficas realizadas durante o seguimento mostraram aumento discreto nos valores dos gradientes transvalvares com média de 21,5 mmHg (Apêndice); no entanto, em apenas quatro dos doze animais (n^{os} 2, 5, 7 e 8) os gradientes se mantiveram acima de 20 mmHg (23, 24, 42 e 59 mmHg) (Figura 12).

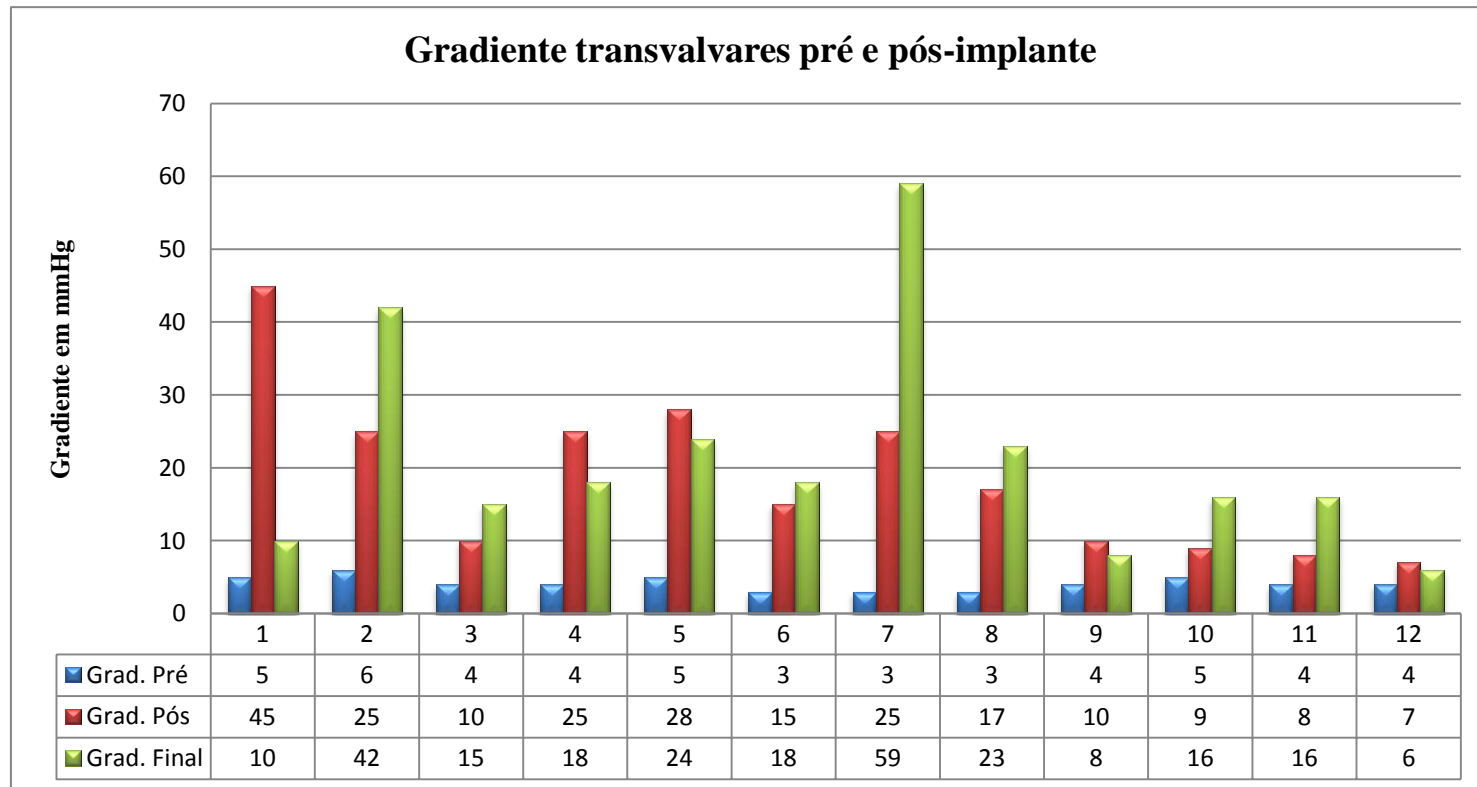


Figura 12. Gradientes pré-implante (azul), gradiente imediatamente pós-implante (vermelho) e último gradiente mensurado (verde)

5.7 Avaliação de migração da prótese

A migração da prótese foi diagnosticada em dois animais (n^{os} 1 e 3), ambos na primeira semana de seguimento, o que acarretou o aparecimento de refluxo de grau mínimo (+/4+) em um dos animais (n^o 1), como já relatado.

5.8 Formação de trombo nas próteses

A avaliação ecocardiográfica revelou a formação de trombo na prótese em seis dos doze animais (1, 2, 3, 4, 7, e 8), o que foi confirmado com os achados de necropsia. Destes, em um o trombo foi diagnosticado já na primeira semana de seguimento (n^o 8), sendo que nos outros cinco animais o diagnóstico foi realizado na quarta semana de seguimento. Em três dos seis animais (2, 7 e 8) com trombo houve repercussão hemodinâmica, com aumento do gradiente transvalvar, de 15 para 42 mmHg, de 8 para 45 mmHg e de 17 para 24 mmHg, respectivamente.

5.9 Análise macroscópica e histopatológica

A análise macroscópica realizada demonstrou boa fixação da prótese à parede da artéria pulmonar, com endotelização da armação de nitinol pelo endotélio da via de saída do ventrículo direito e da artéria pulmonar em todas as próteses implantadas (Figura 13).

Os folhetos das próteses recuperadas apresentavam boa mobilidade em sete dos 12 animais (n^{os} 3, 4, 5, 6, 8, 11 e 12). Aderência de uma ou mais cúspides à parede da prótese foi evidenciada em cinco animais (n^{os} 1, 2, 7, 9, e 10).

Houve formação de trombo na prótese em seis dos doze animais, como já descrito, diagnosticada com os exames ecocardiográficos e confirmada na necropsia.

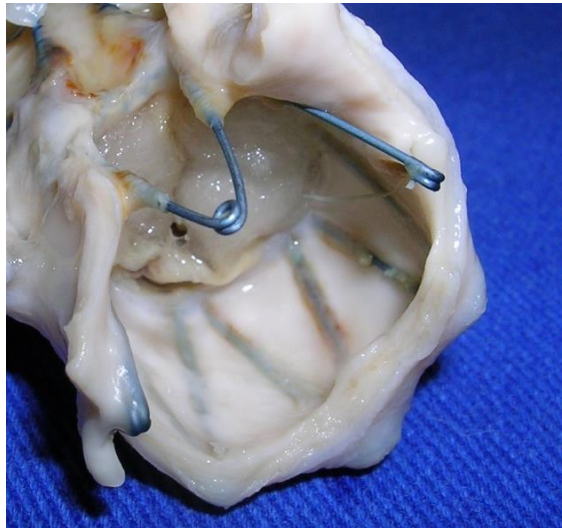


Figura 13. Aspecto da face ventricular da prótese com endotelização da armação de nitinol em uma prótese recuperada de um animal após 4 semanas de seguimento

Resultados

Como já descrito, a avaliação microscópica foi realizada com amostra de um fragmento de pericárdio, correspondente ao folheto da prótese (Figura 14) e um fragmento da artéria pulmonar em contato com a armação de nitinol (Figura 15).

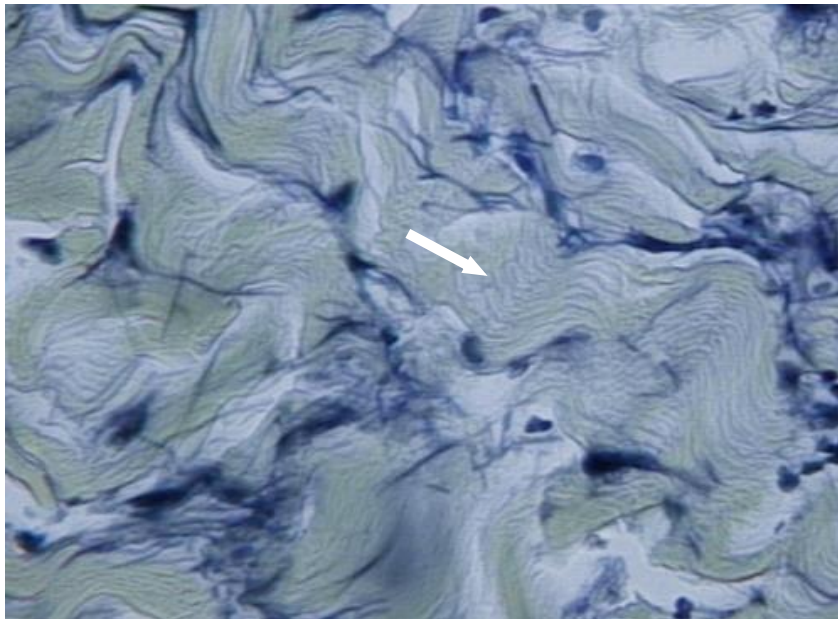


Figura 14. Fragmento de pericárdio demonstrando integridade das fibras colágenas (seta); coloração de Verhoeff, aumento 40 vezes

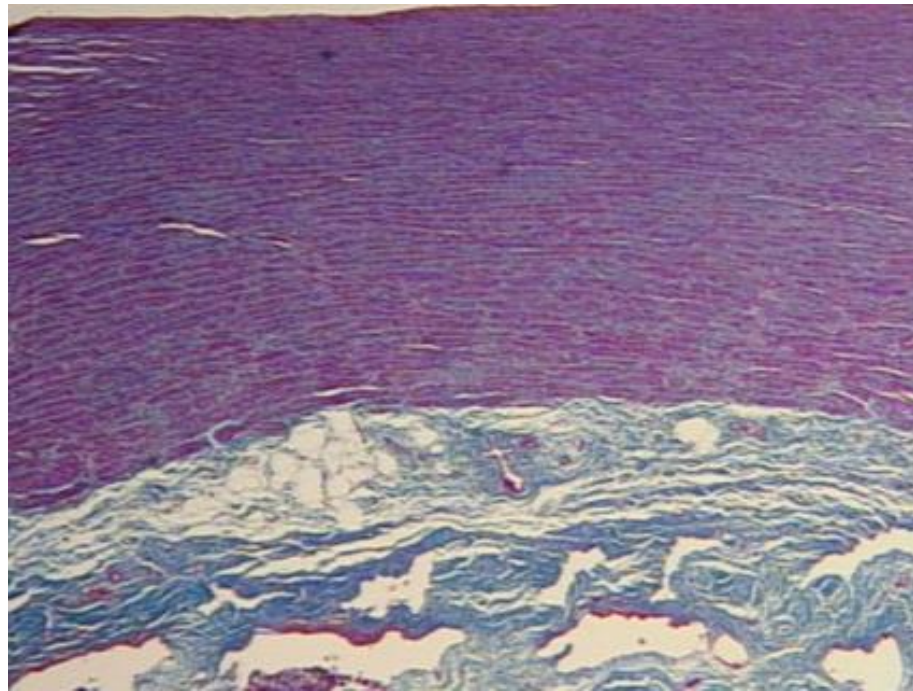


Figura 15. Fragmento de artéria pulmonar junto à armação de nitinol, demonstrando a integridade das camadas. Tricrômio de Masson, aumento de 4 vezes

Das cinco próteses submetidas à análise histopatológica (animais 1, 2, 6, 8 e 10), três apresentavam trombo aderido tanto à porção do folheto de pericárdio como à área correspondente à armação de nitinol em contato com a artéria pulmonar (animais 1, 2 e 8). Em duas havia indícios de contaminação bacteriana, tanto com presença de piócitos como com achados sugestivos de flora bacteriana, além de infiltrado inflamatório adjacente (Figura 16).

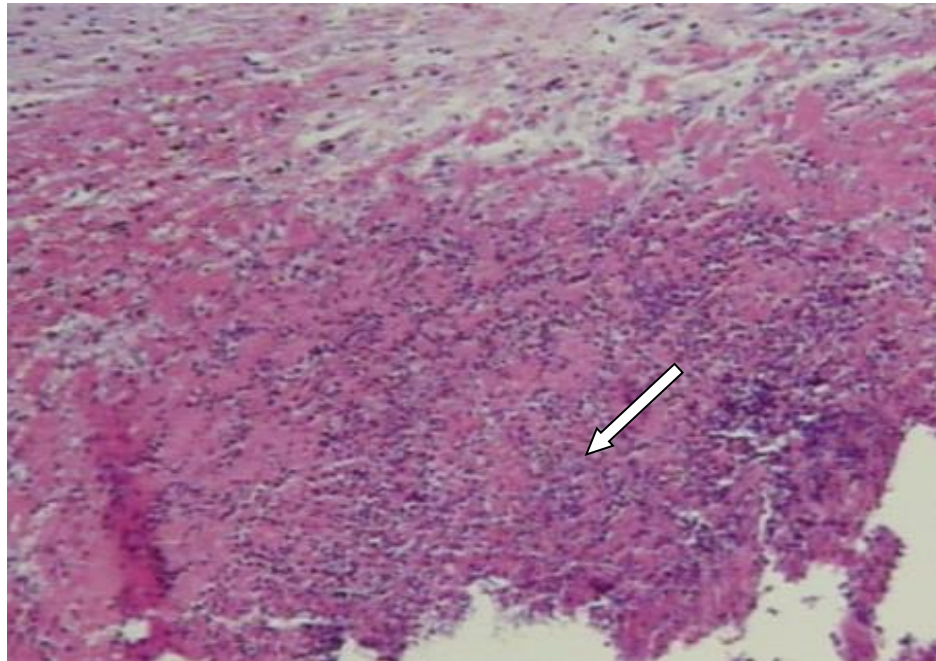


Figura 16. Hematoxilina Eosina, aumento de dez vezes. Pericárdio na porção superior com grande quantidade de células inflamatórias (seta)

Nas duas próteses que não apresentavam trombos (animais 6 e 10), uma apresentava sinais sugestivos de contaminação, com pontilhados basófilos, sugestivos de flora bacteriana (animal 10), além de infiltrado inflamatório mono e polimorfonuclear, e áreas de destruição das fibras elásticas associadas a infiltrado inflamatório no folheto de pericárdio (Figura 17).

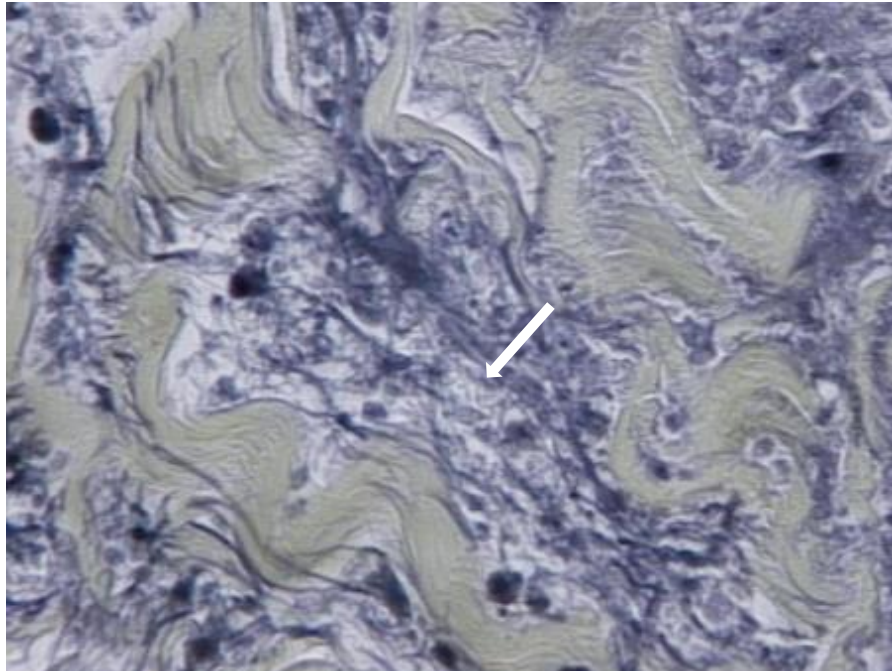


Figura 17. Coloração de Verhoeff, aumento de 40 vezes. Pericárdio: fibras elásticas fragmentadas junto a infiltrado inflamatório (seta)

6 DISCUSSÃO

A disfunção da via de saída do ventrículo direito, com estenose e/ou insuficiência pulmonar, representa um problema importante em pacientes submetidos a cirurgias para correção de cardiopatias congênitas, sobretudo nas quais há a necessidade de reconstrução da via de saída do ventrículo direito.

Essa disfunção pode conduzir à grave deterioração ventricular direita, propiciando o aparecimento de dispneia aos esforços e arritmias atriais ou ventriculares, podendo acarretar morte súbita (GATZOULIS *et al.*, 2000). A cirurgia para correção desta disfunção pode resultar em melhora da classe funcional, com melhor capacidade ao exercício, diminuir a dilatação ventricular direita e reduzir a incidência de arritmias graves e morte súbita (BUECHEL *et al.*, 2005; FRIGIOLA *et al.*, 2008; PLYMEN *et al.*, 2011).

A substituição da válvula pulmonar é recomendada nos pacientes com deterioração do estado clínico, ou sinais objetivos de disfunção ventricular direita, como intolerância aos esforços, dilatação ventricular e/ou arritmias ventriculares frequentes. O procedimento cirúrgico, com a substituição da válvula pulmonar (ou via de saída do ventrículo direito), é a estratégia utilizada capaz de melhorar o estado clínico e a sobrevida desses pacientes.

No entanto, além dos riscos existentes em uma reoperação, a circulação extracorpórea utilizada para a substituição valvar pode piorar a disfunção ventricular direita logo no período pós-operatório imediato,

aumentando o risco cirúrgico, bem como em longo prazo, podendo diminuir o benefício clínico da substituição valvar (WRANNE *et al.*, 1991; ALAM *et al.*, 2003; HEDMAN *et al.*, 2004).

O tratamento percutâneo da disfunção da VSVD tem se mostrado um campo promissor com a possibilidade da correção sem os efeitos adversos e os riscos de uma intervenção convencional com circulação extracorpórea, diminuindo o número de procedimentos cirúrgicos complexos aos quais esses pacientes deverão ser submetidos ao longo da vida (BONHOEFFER *et al.*, 2002; LURZ *et al.*, 2008).

Em relação à prótese disponível atualmente para uso clínico, Melody[®] (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota), mais de 4.500 pacientes já receberam este dispositivo para o tratamento da disfunção da via de saída do ventrículo direito em 35 países (McELHINNEY *et al.*, 2013). Sendo seu uso rotineiro em muitos países da Europa, América Latina, no Canadá e Estados Unidos, entre outros.

Estudos avaliando os custos da intervenção percutânea, em comparação com o tratamento cirúrgico convencional, demonstraram uma tendência a menos gastos em cinco e 10 anos nos pacientes submetidos ao tratamento percutâneo (GATLIN *et al.*, 2011, VERGALES *et al.*, 2013). Estes achados se devem principalmente à menor permanência hospitalar nesse grupo e à não necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (VERGALES *et al.*, 2013).

Outra informação relevante evidenciada por esses trabalhos se refere ao custo da prótese, que correspondeu à grande parte do gasto final nos pacientes submetidos ao tratamento percutâneo. Tal custo deve diminuir

conforme o aumento da disponibilidade da prótese e na medida em que outras próteses cheguem ao mercado.

A disciplina de Cirurgia Cardiovascular, da Escola Paulista de Medicina-UNIFESP, esteve diretamente envolvida no desenvolvimento e utilização de endopróteses autoexpansíveis de aorta para tratamento de afecções – como a dissecação, os aneurismas e úlceras da aorta – relatadas em diversas publicações (PALMA *et al.*, 1998, 2000, 2002a, 2002b e 2003). Possui também experiência no tratamento das cardiopatias congênitas com obstrução ao fluxo pulmonar, inclusive com o desenvolvimento de próteses para esse fim (MALUF *et al.*, 2000 e 2011; MALUF, 2009).

Recentemente nossa equipe publicou sua experiência inicial com a utilização de uma prótese expansível por balão, para ser implantada via transcateter em posição aórtica, em pacientes de alto risco cirúrgico com estenose aórtica severa ou disfunção de bioprótese aórtica (GAIA *et al.*, 2009 e 2010). Tendo sido esta prótese desenvolvida em uma parceria da universidade com a iniciativa privada, atualmente disponível no mercado para uso clínico e reconhecida internacionalmente como uma das opções no tratamento da estenose aórtica (RODES-CABAU, 2012).

Com a experiência da empresa Braile Biomédica na produção de próteses valvulares de pericárdio bovino, associada ao conhecimento adquirido na utilização de armações autoexpansíveis de nitinol na confecção de endopróteses de aorta, foi possível desenvolver uma prótese e um dispositivo (introdutor) para a realização dos implantes. A utilização de materiais já conhecidos da indústria nacional permitirá a incorporação desta tecnologia ao mercado brasileiro a um custo acessível.

No presente estudo foi desenvolvida uma prótese para implante por cateter constituída por uma armação (*stent*) de nitinol revestida de poliéster, onde uma válvula confeccionada com pericárdio bovino foi montada. A escolha do nitinol para a armação da prótese deve-se ao fato de ele possuir características favoráveis, como alta biocompatibilidade e menor tendência trombogênica quando comparado ao aço inoxidável, resistência à corrosão, elasticidade, memória e força radial suficiente para se manter fixo na posição após ser liberado (RYHANEN, 1999; THIERRY *et al.*, 2002). Atualmente o nitinol é utilizado como material de escolha para confecção de endopróteses de aorta e próteses autoexpansíveis.

A prótese se mostrou funcionalmente adequada nos testes de bancada em replicadores de fluxo, apresentando características semelhantes às das biopróteses disponíveis no mercado para uso clínico.

Em relação ao implante, nove dos 12 animais foram submetidos ao implante da prótese valvulada na posição pulmonar com sucesso, e nos outros três a prótese foi implantada no tronco da artéria pulmonar, o que não repercutiu no funcionamento da prótese. Isto confirmou a possibilidade do procedimento, sendo a técnica do implante através do VD simples, segura e reprodutível, sem a necessidade de circulação extracorpórea, de instrumental diferenciado, ou de alto custo.

A opção pelo implante diretamente no VD foi feita devido ao calibre inadequado do sistema ilíaco-femoral dos suínos, que acarretaria risco de lesão vascular, como relatado por ATTMANN *et al.* (2006) em modelo ovino, onde dois animais morreram durante o implante por lesão vascular.

Cinco animais apresentaram refluxo após o implante, um animal com refluxo paraprotético moderado (+++/4+) logo após o implante. Nos

Discussão

outros quatro, o refluxo foi graduado como mínimo (+/4+), sendo destes, três correspondendo a refluxo valvar central e um com refluxo paraprotético. Tais resultados demonstram a efetividade da prótese testada, sendo equiparáveis aos apresentados por outros autores em estudos experimentais de próteses para implante via transcateter para correção da disfunção da VSVD (BONHOEFFER *et al.*, 2000; ZHOU *et al.*, 2003; ATTMANN *et al.*, 2005).

Houve aumento considerável nos gradientes entre o ventrículo direito e o tronco da artéria pulmonar logo após o implante das próteses. Os valores dos gradientes pré-implante variavam de 3 a 6 mmHg (média de 4,1 mmHg), os quais se elevaram para 7 a 45 mmHg (média de 18,6 mmHg) logo após o implante. Com exceção do primeiro animal, que apresentou aumento significativo (de 5 para 45 mmHg) – o que pode ser explicado em parte por provável erro na escolha do tamanho da prótese –, em todos os outros animais o gradiente ficou abaixo de 30 mmHg. Esses resultados são aceitáveis tendo em vista que o implante acarreta uma estenose relativa em uma estrutura previamente saudável, elástica e complacente.

As medidas ecocardiográficas realizadas durante o seguimento mostraram queda gradual nos valores dos gradientes pulmonares em cinco animais. Nos outros houve aumento do gradiente, porém, em apenas quatro dos doze animais os gradientes se mantiveram acima de 20 mmHg (23, 24, 42 e 59 mmHg) na última mensuração, estando dois deles muito próximos desse valor. Destes, três apresentaram formação de trombo na prótese, podendo justificar a manutenção de um gradiente elevado.

A formação de trombo na prótese foi a complicação mais encontrada, acometendo seis dos doze animais. Em um dos animais, o trombo foi

evidenciado já na primeira semana de seguimento. Nos outros cinco, o diagnóstico foi feito na quarta semana de seguimento. Dos seis animais com trombo, em três houve aumento do gradiente transvalvar após o diagnóstico, com medidas acima de 20 mmHg (24, 42 e 45 mmHg). O alto índice de trombose encontrado pode ser explicado por fatores como a tendência à hipercoagulabilidade encontrada em suínos (VELIK-SALCHNER *et al.*, 2006), a presença de baixo fluxo nas câmaras cardíacas direitas, e a possível presença de infecção (endocardite bacteriana), como demonstrado na análise histopatológica, e que poderia aumentar a tendência à formação de trombos (McGILVRAY & ROTSTEIN, 1998).

Esses achados evidenciam a necessidade da realização de estudos com a utilização de anticoagulantes e/ou antiagregantes plaquetários, na tentativa de diminuir esse evento. É necessária também a utilização de técnicas assépticas mais rigorosas durante e após o procedimento cirúrgico, na tentativa de minimizar a contaminação.

O tratamento percutâneo – seja ele realizado via transventricular, através de esternotomia, como neste estudo, ou através da introdução de cateteres pela veia femoral, como outros autores já propuseram – é uma opção terapêutica que parece trazer benefícios em relação à não utilização de circulação extracorpórea, e menor morbidade se comparada ao procedimento cirúrgico convencional, inclusive com menor tempo de permanência em Unidade de Terapia Intensiva e hospitalar.

Diversas publicações têm apresentado o tratamento percutâneo da disfunção da via de saída do ventrículo direito como uma opção terapêutica ao procedimento convencional em humanos, sendo esta modalidade o tratamento de rotina em alguns centros.

A prótese disponível atualmente no mercado pode ser utilizada para o tratamento da disfunção da VSVD quando o diâmetro é igual ou inferior a 22 mm, correspondendo a uma pequena porcentagem dos potenciais pacientes (FRIGIOLA *et al.*, 2009). Tem-se em vista principalmente que, no Brasil, a grande maioria dos pacientes submetidos à correção de tetralogia de Fallot e estenose pulmonar recebe ampliação da VSVD com retalhos ou monocúspide de pericárdio bovino, ou outro material. Esta circunstância propicia, na grande maioria das vezes, dilatação da VSVD, que facilmente excede os 22 mm de diâmetro. A prótese testada neste estudo foi produzida em quatro tamanhos, de 20 a 26 mm de diâmetro. Contudo, é possível com a tecnologia disponível produzir próteses com até 33 mm de diâmetro, com as mesmas características das aqui apresentadas.

Outros modelos de prótese têm sido desenvolvidos nos últimos anos com igual propósito e no intuito de abranger os casos onde há dilatação da VSVD. Na tentativa de sanar esta limitação, mudanças na conformação das próteses, bem como a associação com procedimentos cirúrgicos – como bandagem pulmonar – ao implante de prótese valvulada foram testadas. Além da utilização de próteses inicialmente desenvolvidas para implante em posição aórtica, como o caso da prótese SAPIEN[®] (*Edwards Lifesciences LLC, Irvine, California*) (KENNY *et al.*, 2011), que tem sido utilizada para o tratamento de pacientes com disfunção da VSVD, com diâmetro maior que 22 milímetros, onde não é possível a utilização da prótese Melody[®] (*Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota*), assim como nos casos onde há implante prévio de prótese biológica utilizando-se a técnica denominada “*valve-in-valve*” (HAAS *et al.*, 2013).

A obtenção de um dispositivo funcionalmente adequado, desenvolvido com tecnologia nacional, representa um grande ganho para todos os profissionais comprometidos com o tratamento dos pacientes portadores de cardiopatias congênitas. E ainda para os pacientes que poderão ser tratados de maneira menos invasiva, diminuindo o número de reoperações ao qual são normalmente submetidos ao longo da vida.

Este estudo pretende apresentar subsídios para o início do emprego de próteses valvares que podem ser implantadas através de técnicas menos invasivas para o tratamento da disfunção da via de saída do ventrículo direito, frequentemente encontrada no pós-operatório de cirurgia cardíaca pediátrica. Por utilizar tecnologia nacional, essas próteses terão custos efetivamente menores que as próteses produzidas no exterior, permitindo maior aplicabilidade desse tratamento.

Um campo promissor que ainda carece de exploração refere-se ao uso de engenharia tecidual com implantação e cultivo de células-tronco para esses pacientes que necessitam de cirurgias valvares de repetição. A utilização de matriz descelularizada, com a finalidade de confeccionar folhetos de próteses para implante convencional ou através de cateteres, os quais teoricamente não sofreriam o processo degenerativo habitual, tem sido testada nos últimos anos (METZNER *et al.*, 2010; PERRI *et al.*, 2012; BOLDT *et al.*, 2013; WEYMANN *et al.*, 2013). O uso de homoenxerto descelularizado e colonizado com células endoteliais autólogas abre perspectivas para tratamentos mais duradouros, ou até mesmo definitivos para aqueles pacientes fadados constantemente a se submeterem a múltiplos procedimentos (DOHMEN *et al.*, 2011).

Discussão

Acredita-se que o desenvolvimento de tais dispositivos com tecnologia nacional poderá beneficiar um número grande de crianças e adultos jovens, que sofrem de disfunção da via de saída do ventrículo direito e necessitam de reintervenções cirúrgicas frequentes.

Uma fase clínica do projeto já foi desenhada e aprovada pelo Comitê de Ética local (CEP-UNIFESP: 0311/10) e aguarda aprovação do Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) para ser iniciado.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

O desenvolvimento de uma prótese valvulada para implante em posição pulmonar, com tecnologia nacional, mostrou-se viável, resultando em um dispositivo funcionalmente efetivo.

O implante transventricular de válvula pulmonar através de cateter, sem circulação extracorpórea, é possível de ser realizado em porcos, demonstrando funcionamento hemodinâmico satisfatório com gradientes aceitáveis.

A trombose mostrou-se uma complicação importante e frequente no estudo, evidenciando a necessidade de pesquisas futuras com utilização de antiagregantes plaquetários e agentes anticoagulantes.

8 REFERÊNCIAS

Referências

Alam M, Hedman A, Nordlander R, Samad B. Right ventricular function before and after an uncomplicated coronary artery bypass graft as assessed by pulsed wave Doppler tissue imaging of the tricuspid annulus. *Am Heart J.* 2003;146(3):520-6.

Alexiou C, Mahmoud H, Al-Khaddour A, Gnanapragasam J, Salmon AP, Keeton BR, *et al.* Outcome after repair of tetralogy of Fallot in the first year of life. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(2):494-500.

Andersen HR, Knudsen LL, Hasenkam JM. Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs. *Eur Heart J.* 1992;13(5):704-8.

Attmann T, Jahnke T, Quaden R, Boening A, Muller-Hulsbeck S, Cremer J, *et al.* Advances in experimental percutaneous pulmonary valve replacement. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(3):969-75.

Attmann T, Quaden R, Jahnke T, Muller-Hulsbeck S, Boening A, Cremer J, *et al.* Percutaneous pulmonary valve replacement: 3-month evaluation of self-expanding valved stents. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(2):708-13.

Bacha EA, Scheule AM, Zurakowski D, Erickson LC, Hung J, Lang P, *et al.* Long-term results after early primary repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(1):154-61.

Berdar PA, Carrel T. Off-pump pulmonary valve replacement with the new Shelhigh Injectable Stented Pulmonic Valve. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(5):1192-3.

Referências

Boldt J, Lutter G, Pohanke J, Fischer G, Schoettler J, Cremer J, *et al.* Percutaneous tissue-engineered pulmonary valved stent implantation: comparison of bone marrow-derived CD133+-cells and cells obtained from carotid artery. *Tissue Eng Part C Methods*. 2013;19(5):363-74.

Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Hausse A, Aggoun Y, Bonnet D, *et al.* Transcatheter implantation of a bovine valve in pulmonary position: a lamb study. *Circulation*. 2000a;102(7):813-6.

Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Saliba Z, Merckx J, Aggoun Y, Bonnet D, *et al.* Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction. *Lancet*. 2000b;356(9239):1403-5.

Bonhoeffer P, Boudjemline Y, Qureshi SA, Le Bidois J, Iserin L, Acar P, *et al.* Percutaneous insertion of the pulmonary valve. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(10):1664-9.

Boudjemline Y, Agnoletti G, Bonnet D, Sidi D, Bonhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve replacement in a large right ventricular outflow tract: an experimental study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(6):1082-7.

Boudjemline Y, Schievano S, Bonnet C, Coats L, Agnoletti G, Khambadkone S, *et al.* Off-pump replacement of the pulmonary valve in large right ventricular outflow tracts: a hybrid approach. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(4):831-7.

Braile DM. Prótese valvular de pericárdio bovino: desenvolvimento e aplicação clínica em posição mitral [Tese de doutorado]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, 1990. 110p.

Braile D, Leal J, Godoy M, Braile M, Paula Neto A. Aortic valve replacement using bovine pericardial bioprostheses: 12 years of experience. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2003;18(3):217-20.

Referências

- Breymann T, Boethig D, Goerg R, Thies W. The Contegra bovine valved jugular vein conduit for pediatric RVOT reconstruction: 4 years experience with 108 patients. *J Card Surg.* 2004;19(5):426-31.
- Brock RC. Pulmonary valvulotomy for the relief of congenital pulmonary stenosis; report of three cases. *Br Med J.* 1948;1(4562):1121-6.
- Brown JW, Ruzmetov M, Rodefeld MD, Vijay P, Turrentine MW. Right ventricular outflow tract reconstruction with an allograft conduit in non-ross patients: risk factors for allograft dysfunction and failure. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(2):655-63; discussion 63-4.
- Brown JW, Ruzmetov M, Huynh D, Rodefeld MD, Turrentine MW, Fiore AC. Rastelli operation for transposition of the great arteries with ventricular septal defect and pulmonary stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(1):188-93; discussion 93-4.
- Buechel ER, Dave HH, Kellenberger CJ, Dodge-Khatami A, Pretre R, Berger F, *et al.* Remodelling of the right ventricle after early pulmonary valve replacement in children with repaired tetralogy of Fallot: assessment by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2005;26(24):2721-7.
- Carvalho JS, Shinebourne EA, Busst C, Rigby ML, Redington AN. Exercise capacity after complete repair of tetralogy of Fallot: deleterious effects of residual pulmonary regurgitation. *Br Heart J.* 1992;67(6):470-3.
- Cebotari S, Tudorache I, Ciubotaru A, Boethig D, Sarikouch S, Goerler A, *et al.* Use of fresh decellularized allografts for pulmonary valve replacement may reduce the reoperation rate in children and young adults: early report. *Circulation.* 2011;124(11 Suppl):S115-23.

Referências

Cheade EL, Costa ET. Desenvolvimento de hardware e software para atualização de duplicador de pulso para teste de próteses de válvulas cardíacas. 2008;CD1:1-4. Apresentado no Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica (CBEB), 2008; Salvador, BA, Brasil.

Cheung EW, Wong WH, Cheung YF. Meta-analysis of pulmonary valve replacement after operative repair of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol.* 2010;106(4):552-7.

Cuypers JA, Witsenburg M, van der Linde D, Roos-Hesselink JW. Pulmonary stenosis: update on diagnosis and therapeutic options. *Heart.* 2013;99(5):339-47.

Dearani JA, Danielson GK, Puga FJ, Schaff HV, Warnes CW, Driscoll DJ, *et al.* Late follow-up of 1095 patients undergoing operation for complex congenital heart disease utilizing pulmonary ventricle to pulmonary artery conduits. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(2):399-410; discussion -1.

Dodge-Khatami A, Hallhagen S, Limacher K, Soderberg B, Jenni R. Minimally invasive insertion of an equine stented pulmonary valve with a built-in sinus portion in a sheep model. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012;79(4):654-8.

Dohmen PM, Lembcke A, Holinski S, Pruss A, Konertz W. Ten years of clinical results with a tissue-engineered pulmonary valve. *Ann Thorac Surg.* 2011;92(4):1308-14.

Felipozzi HJ, Margutti R, Zerbini EJ, Curti P. [Results of surgical treatment of congenital pulmonary stenosis, study of 44 operated patients]. *Arq Bras Cardiol.* 1955;8(1):41-54.

Referências

Ferraz Cavalcanti PE, Sá MPBO, Santos CA, Esmeraldo IM, Escobar RRd, Menezes AMd, *et al.* Pulmonary valve replacement after operative repair of Tetralogy of Fallot: meta-analysis and meta-regression of 3,118 patients from 48 studies. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(23):2227-43.

Forbess JM, Shah AS, St Louis JD, Jagers JJ, Ungerleider RM. Cryopreserved homografts in the pulmonary position: determinants of durability. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(1):54-9; discussion 9-60.

Frigiola A, Tsang V, Nordmeyer J, Lurz P, van Doorn C, Taylor A, *et al.* Current approaches to pulmonary regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(3):576-80; discussion 81-2.

Frigiola A, Nordmeyer J, Bonhoeffer P. Percutaneous pulmonary valve replacement. *Coron Artery Dis.* 2009;20(3):189-91.

Gaia DF, Palma JH, Souza JA, Guilhen JC, Telis A, Fischer CH, *et al.* Off-pump transapical balloon-expandable aortic valve endoprosthesis implantation. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):233-8.

Gaia DF, Palma JH, Ferreira C, de Souza JAM, Agreli G, Guilhen JCS, *et al.* Transapical aortic valve implantation: results of a Brazilian prosthesis. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2010;25(3):293-302.

Gallucci C. Tratamento Cirúrgico da Estenose Pulmonar Valvar (Valvotomia Pulmonar sob visão direta, com Hipotermia). São Paulo: Escola Paulista de Medicina; 1962.

Gatlin SW, Kim DW, Mahle WT. Cost analysis of percutaneous pulmonary valve replacement. *Am J Cardiol.* 2011;108(4):572-4.

Referências

Gatzoulis M, Balaji S, Webber S, Siu S, Hokanson J, Poile C, *et al.* Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet.* 2000;356(9234):975-81.

Geva T, Sandweiss BM, Gauvreau K, Lock JE, Powell AJ. Factors associated with impaired clinical status in long-term survivors of tetralogy of Fallot repair evaluated by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(6):1068-74.

Guitti JC. Epidemiological characteristics of congenital heart diseases in Londrina, Paraná, South Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2000;74(5):395-404.

Gundry SR, Razzouk AJ, Boskind JF, Bansal R, Bailey LL. Fate of the pericardial monocusp pulmonary valve for right ventricular outflow tract reconstruction. Early function, late failure without obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(3):908-12; discussion 12-3.

Haas NA, Moysich A, Neudorf U, Mortezaeian H, Abdel-Wahab M, Schneider H, *et al.* Percutaneous implantation of the Edwards SAPIEN pulmonic valve: initial results in the first 22 patients. *Clin Res Cardiol.* 2013;102(2):119-28.

Hayes CJ, Gersony WM, Driscoll DJ, Keane JF, Kidd L, O'Fallon WM, *et al.* Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with pulmonary valvar stenosis. *Circulation.* 1993;87(2 Suppl):I28-37.

Hedman A, Alam M, Zuber E, Nordlander R, Samad BA. Decreased right ventricular function after coronary artery bypass grafting and its relation to exercise capacity: a tricuspid annular motion-based study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(2):126-31.

Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1890-900.

Referências

Hoffman JJ, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J.* 2004;147(3):425-39.

Homann M, Haehnel JC, Mendler N, Paek SU, Holper K, Meisner H, *et al.* Reconstruction of the RVOT with valved biological conduits: 25 years experience with allografts and xenografts. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17(6):624-30.

Kan JS, White RI, Mitchell SE, Gardner TJ. Percutaneous balloon valvuloplasty: a new method for treating congenital pulmonary-valve stenosis. *N Engl J Med.* 1982;307(9):540-2.

Karl T, Sano S, Pornviliwan S, Mee R. Tetralogy of Fallot: favorable outcome of nonneonatal transatrial, transpulmonary repair. *Ann Thorac Surg.* 1992;54(5):903-7.

Kenny D, Hijazi ZM, Kar S, Rhodes J, Mullen M, Makkar R, *et al.* Percutaneous implantation of the Edwards SAPIEN transcatheter heart valve for conduit failure in the pulmonary position: early phase 1 results from an international multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2248-56.

Khambadkone S, Coats L, Taylor A, Boudjemline Y, Derrick G, Tsang V, *et al.* Percutaneous pulmonary valve implantation in humans: results in 59 consecutive patients. *Circulation.* 2005;112(8):1189-97.

Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Read RC, Aust JB, Dewall RA, *et al.* Direct vision intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot, pentalogy of Fallot, and pulmonary atresia defects; report of first ten cases. *Ann Surg.* 1955;142(3):418-42.

Lillehei CW, Varco RL, Cohen M, Warden HE, Gott VL, DeWall RA, Patton C, Moller JH. The first open heart corrections of tetralogy of Fallot: a 26-31 year follow-up of 106 patients. *Ann Surg.* 1986;204:490-502.

Referências

Lurz P, Coats L, Khambadkone S, Nordmeyer J, Boudjemline Y, Schievano S, *et al.* Percutaneous pulmonary valve implantation: impact of evolving technology and learning curve on clinical outcome. *Circulation*. 2008;117(15):1964-72.

Maluf MA, Braile DM, Silva C, Catani R, Carvalho AC, Buffolo E. Reconstruction of the pulmonary valve and outflow tract with bicuspid prosthesis in tetralogy of Fallot. *Annals of Thoracic Surgery*. 2000;70(6):1911-7.

Maluf MA. Late outcome of right ventricular outflow tract repair using bicuspid pulmonary prosthesis in tetralogy of Fallot surgery repair: case report. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(4):574-7.

Maluf MA, Carvalho AC, Carvalho WB. Use of right ventricular remodeling surgery with a porcine pulmonary prosthesis for congenital heart disease. *Heart Surg Forum*. 2011;14(1):E40-50.

Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007;115(2):163-72.

Marianeschi SM, Santoro F, Ribera E, Catena E, Vignati G, Ghiselli S, *et al.* Pulmonary valve implantation with the new Shelhigh Injectable Stented Pulmonic Valve. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(5):1466-71; discussion 72.

McCordle BW, Kan JS. Long-term results after balloon pulmonary valvuloplasty. *Circulation*. 1991;83(6):1915-22.

McCordle BW. Independent predictors of long-term results after balloon pulmonary valvuloplasty. Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies (VACA) Registry Investigators. *Circulation*. 1994;89(4):1751-9.

Referências

- McElhinney DB, Hellenbrand WE, Zahn EM, Jones TK, Cheatham JP, Lock JE, *et al.* Short- and medium-term outcomes after transcatheter pulmonary valve placement in the expanded multicenter US melody valve trial. *Circulation*. 2010;122(5):507-16.
- McElhinney DB, Hennesen JT. The Melody(R) valve and Ensemble(R) delivery system for transcatheter pulmonary valve replacement. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1291:77-85.
- McGilvray ID, Rotstein OD. Role of the coagulation system in the local and systemic inflammatory response. *World J Surg*. 1998;22(2):179-86.
- McGoon DC, Danielson GK, Puga FJ, Ritter DG, Mair DD, Ilstrup DM. Late results after extracardiac conduit repair for congenital cardiac defects. *Am J Cardiol*. 1982;49(7):1741-9.
- Meng GW, Zhou JY, Tang Y, Ye ZK, Zhang Y, Liu GM, *et al.* Off-pump pulmonary valve implantation of a valved stent with an anchoring mechanism. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(2):597-601.
- Metzner A, Stock UA, Iino K, Fischer G, Huemme T, Boldt J, *et al.* Percutaneous pulmonary valve replacement: autologous tissue-engineered valved stents. *Cardiovasc Res*. 2010;88(3):453-61.
- Mollet A, Basquin A, Stos B, Boudjemline Y. Off-pump replacement of the pulmonary valve in large right ventricular outflow tracts: a transcatheter approach using an intravascular infundibulum reducer. *Pediatr Res*. 2007;62(4):428-33.
- Moller J, Taubert K, Allen H, Clark E, Lauer R. Cardiovascular health and disease in children: current status. A Special Writing Group from the Task Force on Children and Youth, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89(2):923-30.

Referências

Moulopoulos SD, Anthopoulos L, Stamatelopoulos S, Stefadouros M. Catheter-mounted aortic valves. *Ann Thorac Surg.* 1971;11(5):423-30.

Oliver Ruiz JM. [Congenital heart disease in adults: residua, sequelae, and complications of cardiac defects repaired at an early age]. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(1):73-88.

Ong K, Boone R, Gao M, Carere R, Webb J, Kiess M, *et al.* Right ventricle to pulmonary artery conduit reoperations in patients with tetralogy of Fallot or pulmonary atresia associated with ventricular septal defect. *Am J Cardiol.* 2013;111(11):1638-43.

Oosterhof T, van Straten A, Vliegen HW, Meijboom FJ, van Dijk AP, Spijkerboer AM, *et al.* Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2007;116(5):545-51.

Ovaert C, Caldarone CA, McCrindle BW, Nykanen D, Freedom RM, Coles JG, *et al.* Endovascular stent implantation for the management of postoperative right ventricular outflow tract obstruction: clinical efficacy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118(5):886-93.

Ovcina I, Knez I, Curcic P, Ozkan S, Nagel B, Sorantin E, *et al.* Pulmonary valve replacement with mechanical prostheses in re-do Fallot patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(6):987-91; discussion 91-2.

Palma J, Carvalho A, Buffolo E, Almeida D, Gomes W, Brasil L. Endoscopic placement of stents in aneurysms of the descending thoracic aorta. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(1):256-8.

Palma JH, Souza JAM, Alves CMR, Almeida DR, Herrmann JLV, Carvalho AC, *et al.* Descending thoracic aorta disease treated by percutaneous endoprosthesis: A Brazilian experience. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(2):24A-A.

Referências

Palma J, de Souza J, Rodrigues Alves C, Carvalho A, Buffolo E. Self-expandable aortic stent-grafts for treatment of descending aortic dissections. *Ann Thorac Surg*. 2002a;73(4):1138-41; discussion 41-2.

Palma J, Miranda F, Gasques A, Alves C, de Souza J, Buffolo E. Treatment of thoracoabdominal aneurysm with self-expandable aortic stent grafts. *Ann Thorac Surg*. 2002b;74(5):1685-7.

Palma J, Sampaio A, Miranda F, Rodrigues Alves C, Souza J, Buffolo E. A change in the treatment of abdominal aortic aneurysms. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(5):518-25.

Peng LF, McElhinney DB, Nugent AW, Powell AJ, Marshall AC, Bacha EA, *et al*. Endovascular stenting of obstructed right ventricle-to-pulmonary artery conduits: a 15-year experience. *Circulation*. 2006;113(22):2598-605.

Perri G, Polito A, Esposito C, Albanese SB, Francalanci P, Pongiglione G, *et al*. Early and late failure of tissue-engineered pulmonary valve conduits used for right ventricular outflow tract reconstruction in patients with congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(6):1320-5.

Phillips SJ, Ciborski M, Freed PS, Cascade PN, Jaron D. A temporary catheter-tip aortic valve: hemodynamic effects on experimental acute aortic insufficiency. *Ann Thorac Surg*. 1976;21(2):134-7.

Pinto Junior VC, Daher CV, Sallum FS, Jatene MB, Croti UA. Situação das cirurgias cardíacas congênitas no Brasil. *Rev Bras Cir Cardiovasc [Internet]*. 2004;19(2).

Plymen CM, Bolger AP, Lurz P, Nordmeyer J, Lee TY, Kabir A, *et al*. Electrical remodeling following percutaneous pulmonary valve implantation. *Am J Cardiol*. 2011;107(2):309-14.

Referências

Powell AJ, Lock JE, Keane JF, Perry SB. Prolongation of RV-PA conduit life span by percutaneous stent implantation. Intermediate-term results. *Circulation*. 1995;92(11):3282-8.

Quintessenza JA, Jacobs JP, Morell VO, Giroud JM, Boucek RJ. Initial experience with a bicuspid polytetrafluoroethylene pulmonary valve in 41 children and adults: a new option for right ventricular outflow tract reconstruction. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(3):924-31.

Rivera IR, Silva MA, Fernandes JM, Thomaz AC, Soriano CF, Souza MG. Congenital heart diseases in the newborn: from the pediatrician's request to the cardiologist's evaluation. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89(1):6-10.

Rodes-Cabau J. Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9(1):15-29.

Rose JC, Hufnagel CA, Freis ED, Harvey WP, Partenope EA. The hemodynamic alterations produced by a plastic valvular prosthesis for severe aortic insufficiency in man 12. *J Clin Invest*. 1954;33(6):891-900.

Ross DN. Homograft replacement of the aortic valve. *Lancet*. 1962;2(7254):487.

Ryhanen J. Biocompatibility evaluation of nickel-titanium shape memory metal alloy. Oulu University Press (Oulu, Finland). 1999.

Schreiber C, Horer J, Vogt M, Fratz S, Kunze M, Galm C, *et al*. A new treatment option for pulmonary valvar insufficiency: first experiences with implantation of a self-expanding stented valve without use of cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(1):26-30.

Referências

Stark J, Bull C, Stajevic M, Jothi M, Elliott M, de Leval M. Fate of subpulmonary homograft conduits: determinants of late homograft failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(3):506-14; discussion 14-6.

Tan Tanny SP, Yong MS, d'Udekem Y, Kowalski R, Wheaton G, D'Orsogna L, *et al.* Ross procedure in children: 17-year experience at a single institution. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000153.

Therrien J, Marx GR, Gatzoulis MA. Late problems in tetralogy of Fallot--recognition, management, and prevention. *Cardiol Clin.* 2002;20(3):395-404.

Thierry B, Merhi Y, Bilodeau L, Trépanier C, Tabrizian M. Nitinol versus stainless steel stents: acute thrombogenicity study in an ex vivo porcine model. *Biomaterials.* 2002;23(14):2997-3005.

Turrentine MW, McCarthy RP, Vijay P, Fiore AC, Brown JW. Polytetrafluoroethylene monocusp valve technique for right ventricular outflow tract reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(6):2202-5.

Tweddell JS, Pelech AN, Frommelt PC, Mussatto KA, Wyman JD, Fedderly RT, *et al.* Factors affecting longevity of homograft valves used in right ventricular outflow tract reconstruction for congenital heart disease. *Circulation.* 2000;102(19 Suppl 3):III130-5.

Van Arsdell G, Yun T. An apology for primary repair of tetralogy of Fallot. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2005:128-31.

Van der Linde D, Konings EEM, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJM, *et al.* Birth Prevalence of Congenital Heart Disease Worldwide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(21):2241-7.

Referências

- Van Praagh R. The first Stella van Praagh memorial lecture: the history and anatomy of tetralogy of Fallot. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2009;19-38.
- Velik-Salchner C, Schnürer C, Fries D, Müssigang PR, Moser PL, Streif W, *et al.* Normal values for thrombelastography (ROTEM) and selected coagulation parameters in porcine blood. *Thromb Res.* 2006;117(5):597-602.
- Vergales JE, Wanchek T, Novicoff W, Kron IL, Lim DS. Cost-analysis of percutaneous pulmonary valve implantation compared to surgical pulmonary valve replacement. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013.
- von Wattenwyl R, Arnold R, Siepe M, Beyersdorf F, Schlensak C. Implantation of a catheter-based self-expanding pulmonary valve in congenital heart surgery: results of a pilot study. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011;40(3):552-6.
- Weymann A, Schmack B, Okada T, Soos P, Istok R, Radovits T, *et al.* Reendothelialization of human heart valve neoscaffolds using umbilical cord-derived endothelial cells. *Circ J.* 2013;77(1):207-16.
- Wranne B, Pinto FJ, Hammarstrom E, St Goar FG, Puryear J, Popp RL. Abnormal right heart filling after cardiac surgery: time course and mechanisms. *Br Heart J.* 1991;66(6):435-42.
- Yuan SM, Mishaly D, Shinfeld A, Raanani E. Right ventricular outflow tract reconstruction: valved conduit of choice and clinical outcomes. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008;9(4):327-37.
- Zahka KG, Horneffer PJ, Rowe SA, Neill CA, Manolio TA, Kidd L, *et al.* Long-term valvular function after total repair of tetralogy of Fallot. Relation to ventricular arrhythmias. *Circulation.* 1988;78(5 Pt 2):III14-9.

Referências

Zahn EM, Hellenbrand WE, Lock JE, McElhinney DB. Implantation of the melody transcatheter pulmonary valve in patients with a dysfunctional right ventricular outflow tract conduit early results from the u.s. Clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(18):1722-9.

Zerbini EJ, Bittencourt D, Verginelli G, Jatene A, Macruz R. [Our experience in surgical treatment of the tetralogy of Fallot]. *Rev Paul Med.* 1960;56:431-40.

Zerbini EJ, Macruz R, Bittencourt D, Jatene A, Camposfilho CM. Total correction of Complex of Fallot under extracorporeal circulation: immediate results in a group of 221 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1965;49:430-9.

Zhou JQ, Corno AF, Huber CH, Tozzi P, von Segesser LK. Self-expandable valved stent of large size: off-bypass implantation in pulmonary position. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24(2):212-6.

NORMAS ADOTADAS

- COBEA (Colégio Brasileiro de Experimentação Animal) – Princípios éticos da experimentação animal. Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório. <http://www.cobea.org.br>.
- Consulta aos DeCS – Descritores em Ciências da Saúde. <http://decs.bvs.br/> - terminologia em saúde.
- Ferreira LM, Goldenberg S, Nahas FX, Barbosa MVJ, Ely PB. Orientação Normativa para Elaboração e Difusão de Trabalhos Científicos. São Paulo, 2008 – Livraria Médica Paulista.
- ICMJE – *International Committee of Medical Journals Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journal*. Disponível no site: <http://www.icmje.org>.
- *International Standard Organization – ISSO 5840, 3ª edição*, 1996, revisada em 2005.
- *National Research Council – Institute of Laboratory Animal Resources*. Disponível no site: http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=5140.

ABSTRACT

Introduction: Right ventricular outflow tract dysfunction is a condition often found during follow-up of patients undergoing repair of complex congenital heart disease especially in those that require enlargement of right ventricle outflow tract. The residual pulmonary insufficiency or stenosis can lead to right heart failure with clinical deterioration. These children often require multiple interventions throughout their lives. **Objective:** To develop a less invasive technique for implantation of a self-expandable valved prosthesis in pulmonary position through the right ventricle without cardiopulmonary bypass. **Methods:** The valved prosthesis consists of an auto expanding metal stent built with nitinol, surrounded with polyester, where three leaflets of bovine pericardium were mounted to create a valve. Twelve pigs were used to perform the implants. Echocardiographic control was performed to measure the gradient and competency of the prosthesis. **Results:** The implantation was performed in all 12 animals. One animal presents with moderate periprosthetic leak and other four developed mild regurgitation during follow up. Transvalvular gradients after implantation ranged from 7 to 45 mmHg. In only four of the twelve animals the gradients were above 20 mmHg. Thrombus formation occurred in the prosthesis of six animals, and this was the most frequent complication. **Conclusion:** Transcatheter implantation of self-expandable valve prosthesis is possible as demonstrated, with good hemodynamic parameters. Thrombus formation was shown to be a frequent complication.

ANEXOS

Anexo 1. Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 10 de fevereiro de 2012
CEP N°: 1676/11

Ilmo(a) Sr(a)

Pesquisador(a): JOSE CICERO STOCCO GUILHEN

Disciplina/Departamento: Cirurgia Cardiovascular

Pesquisadores associados: José Honorion Palma da Fonseca, João Nelson Rodrigues Branco, Andre Telis Vilela de Araujo, Carlos Alberto Telles, Diego Felipe Gaia dos Santos, Enio Buffolo (orientador)

Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

TÍTULO DO ESTUDO: Estudo experimental do implante transcater de prótese valvada auto expansível na Via de Saída do Ventrículo Direito em porcos :

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Experimental, categoria C - estudo crônico

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: Não se aplica

OBJETIVO DO ESTUDO: Desenvolvimento de uma técnica menos invasiva para implante de uma prótese valvada na via de saída do ventrículo direito sem a necessidade da utilização de circulação extracorpórea, por via transcater, através do ventrículo direito.

RESUMO: Estudo com 12 porcos Large White, machos com 3 meses. O protocolo experimental foi conduzido no Centro de Pesquisa e Treinamento em Cirurgia (CETEC) do Hospital Israelita Albert Einstein. Os modelos de endopróteses valvadas foram produzidos em parceria com a iniciativa privada com a Braille Biomédica, empresa nacional com larga experiência na produção comercial de biopróteses valvares e endopróteses. As biopróteses foram confeccionadas com pericárdio bovino tratado, e fixadas em glutaraldeído. As próteses foram produzidas em quatro tamanhos, com 20, 22, 24 e 26 milímetros (mm) de diâmetro. O dispositivo será implantado através do ventrículo direito do animal, conforme técnica descrita no projeto. Para a realização das medidas ecocardiográficas e hemodinâmicas será utilizado aparelho de Ecocardiografia Philips Medical Systems Envisor C. Avaliação histológica será realizada após a remoção das próteses.

FUNDAMENTOS E RACIONAL: O desenvolvimento de próteses valvadas para serem implantadas por meios que não necessitem de circulação extracorpórea e apresentam alternativa menos invasiva ao tratamento das disfunções valvares tem sido tema frequente na literatura internacional. Este estudo apresenta uma alternativa menos invasiva para o tratamento da disfunção valvar pulmonar, com a utilização de tecnologia nacional para o desenvolvimento da prótese o que poderá beneficiar inúmeros pacientes em um futuro próximo. Testaremos a possibilidade do implante deste dispositivo na posição pulmonar e sua performance hemodinâmica em seguimento a curto prazo.

MATERIAL E MÉTODO: Estão descritos os procedimentos do estudo. Apresentada carta de concordância do CETEC do HIAE, para utilização deste projeto como tese de doutorado da UNIFESP, e aprovação do CEP do HIAE para a condução da pesquisa experimental, neste local

TCLE: Não se aplica

DETALHAMENTO FINANCEIRO: FAPESP - R\$ 35472,00

CRONOGRAMA DO ESTUDO: 12 meses

PRIMEIROS RELATÓRIOS PARCIAIS PREVISTOS PARA : 04/02/2013 e 30/01/2014

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU e APROVOU o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Anexo 2

ARTIGO ORIGINAL

Rev Bras Cir Cardiovasc 2011;26(3):348-54

Estudo experimental do implante transcater de prótese valvada autoexpansível na via de saída do ventrículo direito em porcos

Transcatheter implantation of self-expandable valved prosthesis in outlet right ventricle an experimental study in pigs

José Cícero Stocco Guilhen¹, José Honório Palma², Diego Felipe Gaia³, Andre Telis Vilela de Araujo⁴, Carlos Alberto Teles⁵, João Nelson Branco⁶, Enio Buffolo⁷

DOI: 10.5935/1678-9741.20110008

RBCCV 44205-1289

Resumo

Introdução: Nos pacientes portadores de cardiopatias congênitas que foram submetidos à valvotomia pulmonar ou cirurgias de ampliação com o uso do anel da válvula pulmonar, a insuficiência ou estenose pulmonar residual pode acarretar falência cardíaca direita com deterioração clínica. Essas crianças necessitam de múltiplas intervenções ao longo de suas vidas, que impõem uma elevada taxa de morbidade e mortalidade.

Objetivo: Desenvolvimento de uma técnica menos invasiva para implante de uma prótese valvada através do ventrículo direito.

Métodos: A prótese valvada consiste em um anel metálico construído com nitinol autoexpansível, revestida de poliéster, onde três cúspides de pericárdio bovino foram montadas. Doze porcos foram utilizados para a realização dos implantes. Foi realizado controle ecocardiográfico imediatamente após o implante e com uma, quatro, oito e 12 semanas.

Resultados: Um animal apresentou refluxo de grau moderado a importante e outros três refluxo de grau leve. Os gradientes transvalvares medidos antes do implante variavam entre 3 a 6 mmHg, sendo que, logo após o implante, houve aumento dos gradientes que variaram de 7 a 45 mmHg. Houve queda desses gradientes, sendo que em apenas quatro dos 12 animais os gradientes estavam acima de 20 mmHg. Em seis animais, ocorreu a formação de trombo na prótese, sendo esta a complicação mais frequente.

Conclusão: Esses achados evidenciam a necessidade da realização de estudos com a utilização de anticoagulantes e ou antiagregantes plaquetários na tentativa de diminuir esse evento. O estudo pretende apresentar subsídios para o início do emprego de próteses valvares que poderiam ser implantadas através de técnicas menos invasivas.

Descritores: Valva Pulmonar. Insuficiência da Valva Pulmonar. Estenose da Valva Pulmonar. Anormalidades Congênitas. Cardiopatia congênita.

1. Especialista em Cirurgia Cardiovascular pelo MEC; Cirurgião Cardiovascular Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – Escola Paulista de Medicina (EPM), São Paulo, SP, Brasil.
2. Professor Livre-docente da UNIFESP-EPM; Chefe da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da UNIFESP-EPM, São Paulo, SP, Brasil.
3. Doutor em Medicina pela UNIFESP-EPM; Docente da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular UNIFESP-EPM, São Paulo, SP, Brasil.
4. Especialista em Cirurgia Geral pelo MEC; Residente da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular UNIFESP-EPM, São Paulo, SP, Brasil.
5. Mestre em Medicina UNIFESP-EPM; Docente da Disciplina Cirurgia Cardiovascular UNIFESP-EPM, São Paulo, SP, Brasil.
6. Professor livre-docente UNIFESP-EPM; Chefe do Departamento de Cirurgia da UNIFESP-EPM, São Paulo, SP, Brasil.
7. Professor livre-docente da UNIFESP-EPM; Professor Titular da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da UNIFESP-EPM, São Paulo, SP, Brasil.

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

José Cícero Guilhen
Rua Napoleão de Barros, 715 – Vila Clementino – São Paulo, SP, Brasil – CEP 04024-002
E-mail: guilhenzezo@hotmail.com

As próteses utilizadas nos implantes foram doadas pela empresa Braile Biomédica. Os custos referentes à obtenção e aos cuidados com os animais foram custeados pela Disciplina de Cirurgia Cardiovascular, em conjunto com a empresa Braile Biomédica.

Artigo recebido em 3 de maio de 2011
Artigo aprovado em 1 de agosto de 2011

APÊNDICE

Apêndice 1


Relatório
Teste de Válvula Cardíaca

Teste N°: 725 Data: 07/07/2009 11:39
 Operador: Maicon



Válvula:	
Tipo: Pericárdio Bovino - Adulto	Posição: Mitral
Diam. Interno: 21 mm	Diam. Externo: 22 mm

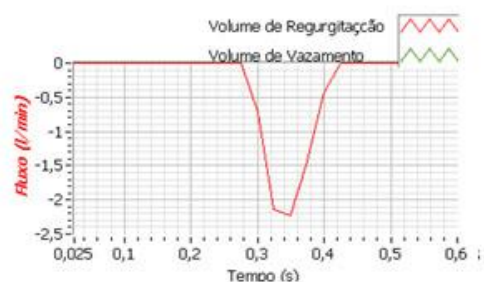
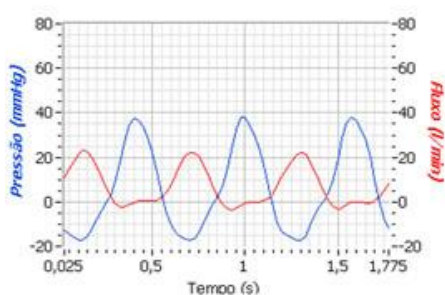
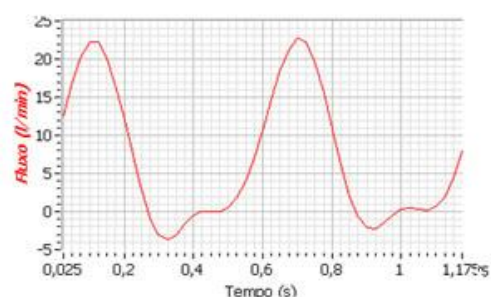
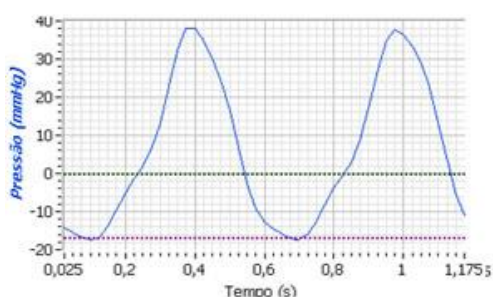
Parâmetros do Sistema	
Frequência Cardíaca: (Hart Rate)	102 bpm
Volume por Batimento: (Stroke Volume)	67 ± 3 ml
Débito Cardíaco: (Cardiac Output)	6,8 ± 0,2 L/mim
Duração do Ciclo: (Cycle Valve Duration)	0,59 seg
Tempo de Abertura: (Forward Flow Phase)	0,41 seg 70 %

Parâmetros da Válvula	
Volume de Fechamento: (Closing Volume)	2,7 ± 0,5 ml 4,1 %
Volume de Vazamento: (Leak Volume)	0,2 ± 0,3 ml 0 %
Fração de Regurgitação: (Regurgitant Fraction)	4 %
EOA (Effective Orifice Área)	
RMS	1,210 cm ²
Média (Mean)	0,853 cm ²

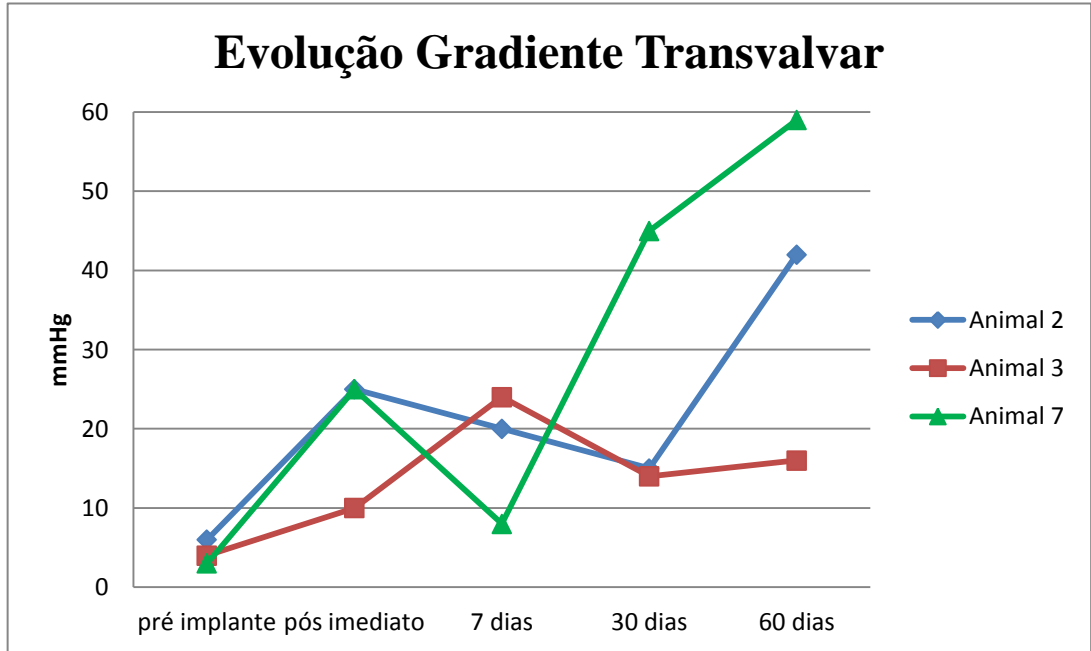
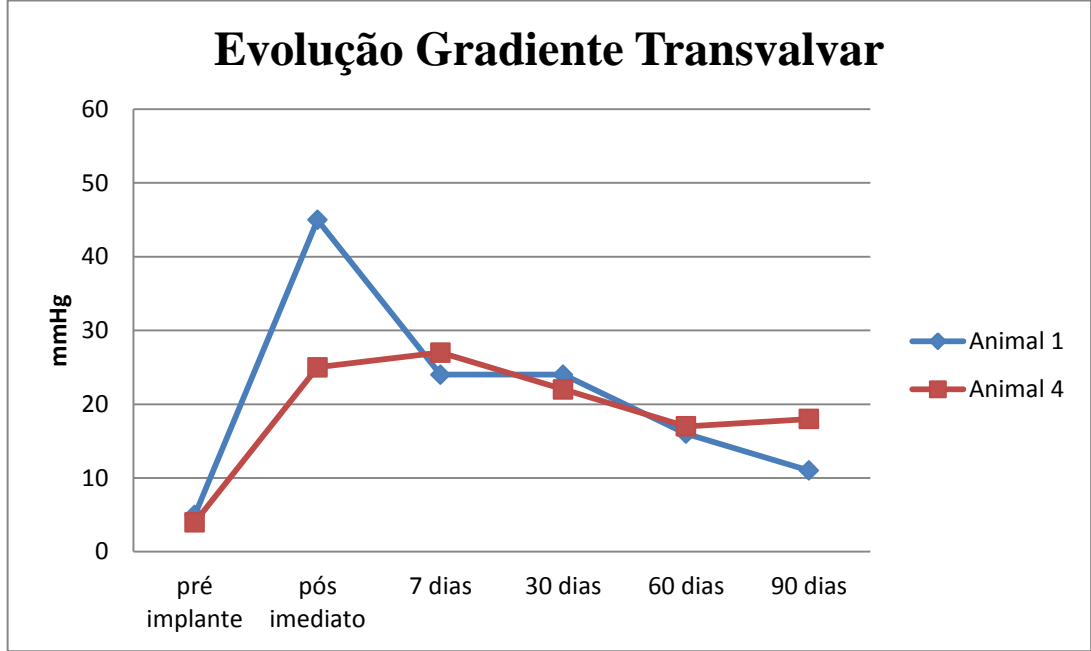
Medidas de Fluxo	
RMS	11,0 ± 0,2 L/mim
Média (Mean)	9,4 ± 0,5 L/mim

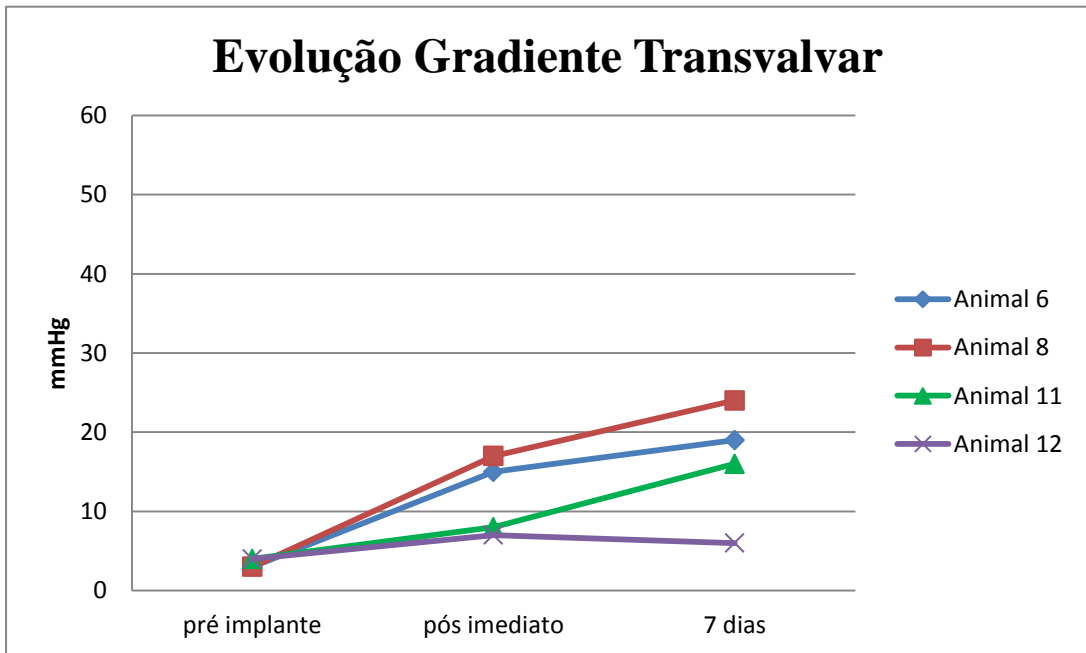
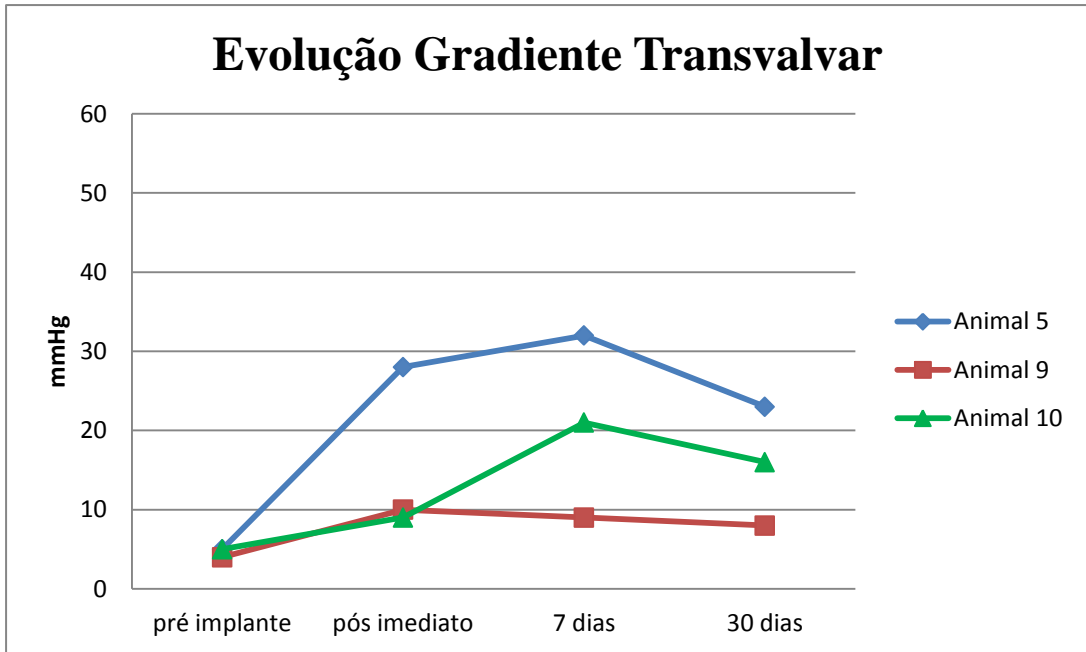
Resultados	
Coefficiente de Descarga: (Discharge Coefficient)	0,426
Índice de Performance: (Performance Index)	0,385
Índice de Eficiência: (efficiency Index)	0,357

Medidas de Pressão	
Press. Max. Fluxo	-16,9 mmHg
Grad. Press. Transvalvar	17,2 mmHg
Média (mean)	5,7 ± 0,4 mmHg



Apêndice 2





FONTES CONSULTADAS

Fontes Consultadas

- 1- Croti UA, Mattos SS, Pinto Jr VC, Aiello VD, Moreira VM. *Cardiologia e cirurgia cardiovascular pediátrica*. 2ª ed. São Paulo: Roca, 2012.
- 2- Decourt LV. *A medicina em meu credo*. Disponível em: <http://www.incor.usp.br/conteudo-medico/decourt/a%20medicina%20em%20meu%20credo>.
- 3- Kouchoukos, NT. *Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery*. 3 ed. Blackstone, EH; Doty, DB; Hanley, FL; Karp, RB. Philadelphia: Elsevier; 2003. 1938p.
- 4- Litwin, SB. *Color Atlas of Congenital Heart Surgery*. 2ª ed. New York: Springer; 2007. 479p.
- 5- Mathias Júnior W. *Manual de Ecocardiografia*. Barueri, SP: Manole, 2007.